

Aus dem Institut für klinische Chemie
(Direktor: Prof. Dr. med. Ralf Junker)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Die Bedeutung von Faktor-V-Leiden-Mutation,
Prothrombinmutation, MTHFR Mutation, Lipoprotein (a), Faktor
VIII, von-Willebrand-Faktor und Geschlecht für arterielle
Thrombosen, Aborte und das rezidivfreie Überleben im
Erwachsenenalter**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Malin Schmeiser
aus **Henstedt-Ulzburg**
Kiel (2019)

1. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Ralf Junker, Institut für Klinische Chemie
2. Berichterstatter/in: Prof. Dr. Christel Eckmann-Scholz, Klinik für
Gynäkologie und Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 30.03.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 04.09.2020

gez:

(Vorsitzender Prüfungskommission)

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Hämostase.....	1
1.1.1 Thrombozytäre Gerinnung.....	1
1.1.2 Plasmatische Blutgerinnung.....	2
1.2 Regulierung der Blutgerinnung.....	4
1.2.1 Tissue-factor-pathway-inhibitor.....	4
1.2.2 Protein-C-System.....	4
1.2.3 Antithrombin-Heparin-System.....	4
1.2.4 Prostazyklin-Thromboxan-System.....	5
1.3 Fibrinolyse.....	6
1.4 Thrombophilie.....	7
1.4.1 Hereditäre Risikofaktoren.....	7
1.4.2 Erworbene Risikofaktoren.....	12
1.5 Hämostaseologisch relevante Medikamente.....	15
1.5.1 Thrombozytenaggregationshemmung.....	15
1.5.2 Heparine.....	15
1.5.3 Vitamin K-Antagonisten.....	16
1.5.4 Direkte orale Antikoagulantien.....	16
1.6 Arterielle Thrombosen.....	17
1.6.1 Atherosklerose.....	17
1.6.2 Ischämischer Schlaganfall.....	18
1.6.3 Migräne.....	19
1.6.4 Myokardinfarkt.....	20
1.6.5 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	21
1.6.6 Retinaler Arterienverschluss.....	22
1.7 Aborte und Totgeburten.....	22
2 Methoden.....	24
2.1 Ethik.....	24
2.2 Studiendesign.....	24
2.3 Bildung der Kohorten.....	24
2.3.1 Indexpatienten.....	25
2.3.2 Kontrollgruppe.....	26
2.4 Dateneingabe.....	27

2.5	Bestimmung der Parameter	27
2.5.1	Blutentnahme	27
2.5.2	Faktor VIII	28
2.5.3	Von-Willebrand-Faktor-Antigen	28
2.5.4	Lipoprotein (a)	28
2.5.5	Faktor-V-Leiden, Prothrombinmutation, MTHFR Mutation.....	29
2.6	Statistische Auswertung.....	29
2.6.1	Deskriptive Statistik.....	29
2.6.2	Ermittlung von Unterschieden zwischen Stichproben	30
2.6.3	Darstellung von Zusammenhängen.....	31
2.6.4	Überlebenszeitanalyse	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Arterielle Thrombosen	35
3.1.1	Merkmale der Studienpopulation	35
3.1.2	Faktor VIII und Lipoprotein (a): Perzentilen und Quartile.....	37
3.1.3	Deskriptive Statistik.....	37
3.1.4	Logistische Regressionsanalyse	38
3.2	Rezidivfreies Überleben	40
3.2.1	Merkmale der Studienpopulation	40
3.2.2	Deskriptive Statistik.....	41
3.2.3	Logistische Regressionsanalyse	42
3.2.4	Überlebenszeitanalyse	43
3.3	Aborte.....	45
3.3.1	Merkmale der Studienpopulation	45
3.3.2	Faktor VIII und Lipoprotein (a) Perzentilen und Quantile	46
3.3.3	Deskriptive Statistik.....	47
3.3.4	Logistische Regressionsanalyse	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Arterielle Thrombosen	49
4.2	Rezidivfreies Überleben	51
4.3	Aborte.....	54
5	Zusammenfassung.....	58
6	Literaturverzeichnis.....	60
7	Anhang	67

Abkürzungsverzeichnis

APC aktiviertes Protein C

DOAK direkte orale Antikoagulanzen

F Faktor

HR Hazard Ratio

KI Konfidenzintervall

Lipoprotein (a) Lp(a)

MTHFR Methylentetrahydrofolatreduktase

NSTEMI Nicht-ST-Hebungsinfarkt

OR Odds Ratio

PA Plasminogenaktivator

pAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit

PC Protein C

PFO persistierendes Foramen ovale

TAH Thrombozytenaggregationshemmung

TF Tissue Factor

TFPI tissue-factor-pathway-inhibitor

TIA transitorisch ischämische Attacke

vWF von-Willebrand-Faktor

1 Einleitung

Das Gerinnungssystem ist komplex aufgebaut und basiert aus verschiedenen sich aktivierenden und inaktivierenden Mechanismen. Ein Ungleichgewicht kann entweder zu einer vermehrten Gerinnbarkeit und Thrombosen führen oder andererseits zur einer Blutungsneigung. In dieser Arbeit werden arterielle Thrombosen im jüngeren Erwachsenenalter, insbesondere Schlaganfall, Myokardinfarkt und pAVK, und das vermehrte Auftreten von Aborten auf mögliche Zusammenhänge mit verschiedenen genetisch bedingten und erworbenen thrombophilen Risikofaktoren untersucht. Für mögliche detektierte Risikofaktoren wird in einem zweiten Teil der Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven ermittelt.

1.1 Hämostase

Kommt es zu einer Gefäßläsion, ist die Blutgerinnung ein wichtiger erster Schritt, um die Integrität der Gefäßwand wiederherzustellen. Sie läuft sowohl auf thrombozytärer als auch auf plasmatischer Ebene ab. Ausschlaggebend für die Aktivierung der Blutgerinnung ist ein Endothelschaden. Gleichzeitig wirkt die Fibrinolyse der Blutgerinnung entgegen, indem Fibrin abgebaut und die Thrombusbildung begrenzt wird (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.1.1 Thrombozytäre Gerinnung

Die thrombozytäre Blutgerinnung wird auch primäre Blutstillung genannt, da sie umgehend nach einer Endothelschädigung beginnt. Durch den Endothelschaden kommen Blut und in der Gefäßwand befindliche Kollagenfasern miteinander in Kontakt. Eine wichtige Rolle spielt hierbei der von-Willebrand-Faktor (vWF), ein multimeres Adhäsivprotein. Von Endothelzellen und Megakaryozyten sezerniert, kommt er im Blutplasma und im subendotheliale Gewebe vor (Ruggeri 2007). Sobald Kollagenstrukturen freiliegen, bindet vWF an diese und verändert seine Struktur, sodass Thrombozyten über ihren primären vWF-Rezeptor an den vWF binden. Der vWF-Rezeptor ist ein Glykoprotein-Ib-IX-Komplex und wird von den Thrombozyten in hohen Mengen exprimiert (Li u. Emsley 2013). Der Bindungsreaktion folgt die Aktivierung der Thrombozyten. Sie geht mit einer Morphologieveränderung der Thrombozyten und Pseudopodienausbildung einher. Dieser Vorgang wird als *shape change* bezeichnet und dient sowohl der Thrombozytenvernetzung untereinander als auch mit dem umliegenden Gewebe (Gibbins u. Mahaut-Smith 2012). Des Weiteren werden gerinnungsfördernde Mediatoren, wie Gerinnungsfaktoren, ADP, Thromboxan A₂ und vasoaktive Substanzen, freigesetzt (Pötzsch u. Madlener 2010). Sie führen unter anderem ebenfalls zu einer

Thrombozytenverformung und Aggregation weiterer Thrombozyten (Schmidt u. Lang 2007). Zeitgleich läuft die plasmatische Gerinnung ab. Das dort entstehende Thrombin (FIIa) unterstützt die Thrombozytenaktivierung, indem es ebenfalls an den Glykoprotein-Ib-IX-Komplex binden kann (Li u. Emsley 2013) und zeigt die enge Verzahnung zwischen thrombozytärer und plasmatischer Gerinnung.

1.1.2 Plasmatische Blutgerinnung

Ziel der plasmatischen Gerinnung ist es, ein Fibrinnetz zu bilden. Das Fibrinnetz dient der weiteren Stabilisierung der in Abschnitt 1.1.1. beschriebenen vernetzten Thrombozyten. Die Bildung von Fibrin aus Fibrinogen kann von verschiedenen Enzymkaskaden initiiert werden. Hauptbestandteil dieser Enzymkaskaden sind die Gerinnungsfaktoren. Sie liegen zunächst als inaktivierte Vorstufen im Blutplasma vor und werden durch proteolytische Spaltung aktiviert. In aktivierter Form werden sie zu proteolytisch aktiven Enzymen (Schmidt u. Lang 2007). Die Gerinnungsfaktoren wurden nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung durch römische Zahlen gekennzeichnet. Dabei bezeichnet der Anhang „a“ einen aktivierten Gerinnungsfaktor (Pötzsch u. Madlener 2010).

Liegt ein Endothelschaden vor, kommt der subendothelial gelegene *Tissue Factor* (TF) mit dem Faktor VIIa (FVIIa) in Kontakt. FVII liegt bereits in geringen Mengen in aktivierter Form im Blutplasma vor. Der entstandene FVIIa-TF-Komplex bildet den extrinsischen Tenase-Komplex. Er aktiviert Faktor X (FX). FXa kann nun Prothrombin (FII) zu Thrombin (FIIa) aktivieren (Pötzsch u. Madlener 2010). Dieser Vorgang ist in Abbildung 1 gezeigt.

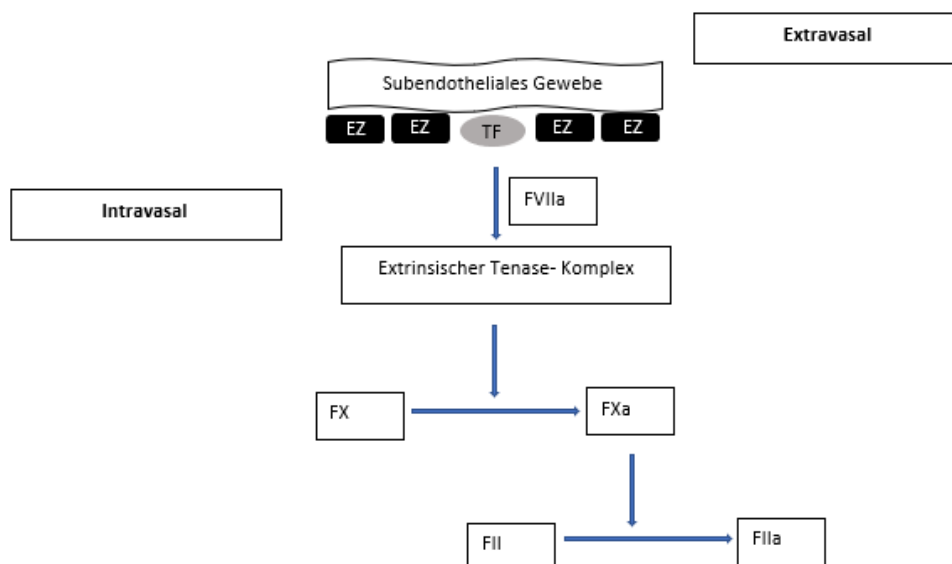


Abbildung 1: Initiale Thrombinaktivierung: Schematische Abbildung der initialen Thrombinaktivierung (Faktor IIa (FIIa)) nach endothelialer Schädigung durch den extrinsischen Tenase-Komplex (Tissue Factor (TF)+ Faktor VIIa) und Faktor X (FX). Abbildung modifiziert nach Pötzsch und Madlener 2010, S. 10). EZ= Endothelzelle

Die Aktivierung von Thrombin ist eine wichtige Voraussetzung für die Aktivierung von Faktor V (FV), Faktor VIII (FVIII) und Faktor XI (FXI). FV verstärkt seinerseits wiederum die Thrombinaktivierung zusammen mit FXa. Sie bilden den Prothrombinaktivator (Schmidt u. Lang 2007). FVIIIa ist ein wichtiger Kofaktor für Faktor IXa. Zusammen aktivieren sie als intrinsischer Tenase-Komplex FX zu FXa. Um zunächst FIX zu aktivieren ist FXI und initial auch der FVIIa-TF-Komplex von Bedeutung. Dieses sich selbst verstärkende und beschleunigende System aktiviert so viel Thrombin, bis schlussendlich aus Fibrinogen Fibrinmonomere proteolytisch abgespalten werden. Gleichzeitig wird Faktor XIII (FXIII) von Thrombin aktiviert, er stabilisiert über die Bildung von kovalenten Bindungen sowohl die Fibrinmoleküle untereinander als auch die Verbindung zwischen Fibrin und Thrombozyten (Pötzsch u. Madlener 2010) (Abbildung 2). Es entsteht ein in sich stabiler Thrombus, der den Endothelschaden primär verschließt und somit den Blutverlust begrenzt.

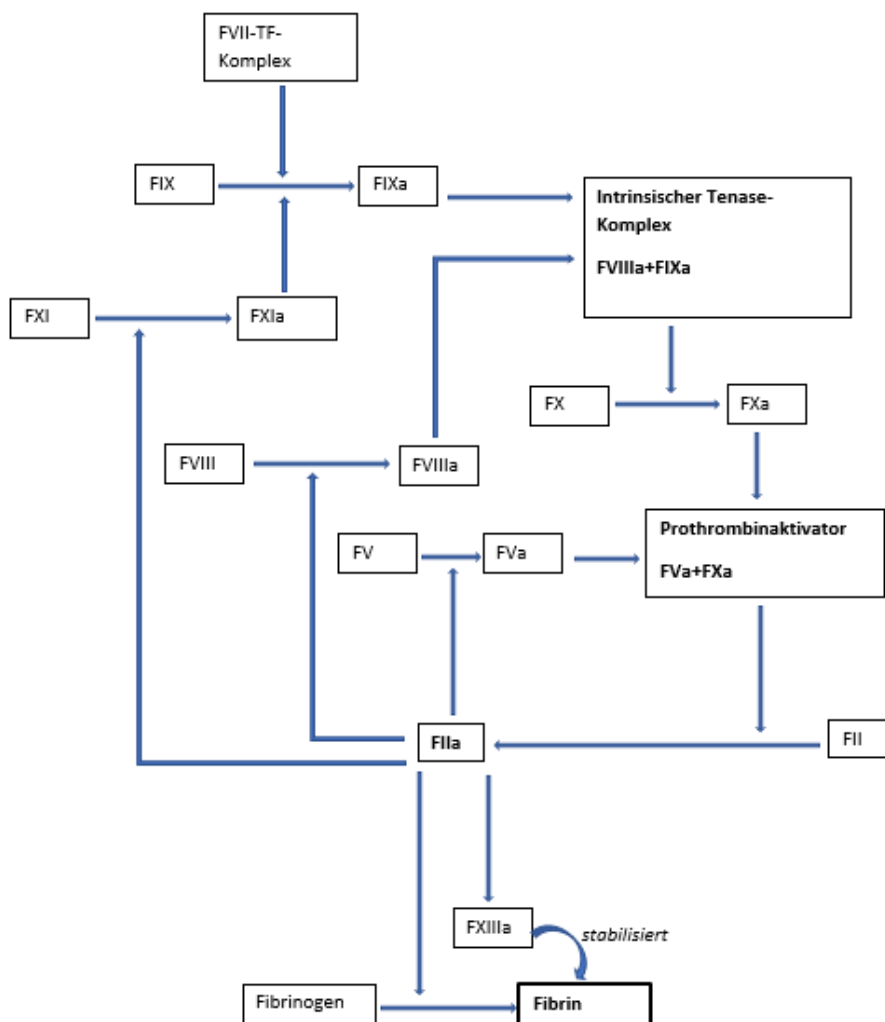


Abbildung 2: Plasmatische Gerinnung: Thrombin (FIIa) ist der Ausgangspunkt für die Abspaltung von Fibrinmonomeren aus Fibrinogen. FII verstärkt seine Produktion selbst, indem es Faktor V aktiviert (FVa). FVa und FXa aktivieren als Prothrombinaktivator FII. FXa wird durch den intrinsischen Tenase-Komplex, bestehend aus FVIIIa und FIXa, aktiviert. Diese Faktoren werden wiederum durch FIIa und FXI aktiviert.

1.2 Regulierung der Blutgerinnung

Um die Gerinnungsaktivierung zu begrenzen und damit eine überschießende Thrombenbildung zu vermeiden, werden sowohl die thrombozytäre als auch die plasmatische Gerinnung reguliert und inhibiert. Verschiedene Mechanismen sind dabei von Bedeutung. Sie sind in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

1.2.1 Tissue-factor-pathway-inhibitor

Der *Tissue-factor-pathway-inhibitor* (TFPI) blockiert den extrinsischen Tenase-Komplex. TFPI besitzt drei Kunitz-Domänen und kann sowohl an den extrinsischen Tenase-Komplex binden als auch an FXa. Somit wirkt der TFPI auch als direkter FXa Inhibitor und ist die Voraussetzung für die Inaktivierung des extrinsischen Tenase-Komplexes (Ahamed et al. 2005). Ein weiterer Kofaktor ist Protein S, ein Vitamin-K-abhängiges Protein. Es verstärkt die Inaktivierung von FXa und des extrinsischen Tenase-Komplexes (Ndonwi u. Broze 2008).

1.2.2 Protein-C-System

Das ebenfalls Vitamin-K-abhängige Protein-C-System hemmt FVa und FVIIIa. Seine Aktivierung beruht auf der Bindung von Thrombomodulin an Thrombin. Thrombomodulin befindet sich hauptsächlich auf den Zellmembranen von Endothelzellen und bindet und inhibiert Thrombin. Dieser Thrombomodulin-Thrombin-Komplex aktiviert PC (Weiler u. Isermann 2003). Die PC-Aktivierung wird durch den endothelialen PC-Rezeptor noch verstärkt. Er befindet sich auf den Endothelzellen und sorgt dafür, dass PC und der Thrombomodulin-Thrombin-Komplex räumlich besser angeordnet werden. Aktiviertes Protein C (APC) hemmt mit seinem Kofaktor Protein S die weitere Thrombinbildung (Pötzsch u. Madlener 2010). FVa ist dabei sowohl Substrat von APC als auch ein wichtiger Kofaktor für die FVIIIa Inaktivierung (Castoldi u. Rosing 2010).

1.2.3 Antithrombin-Heparin-System

Antithrombin ist ein Serinproteaseinhibitor, auch Serpin genannt. Es inhibiert aktivierte Serinproteasen, vor allem FII, FIX, und FX, indem es als Substrat an deren aktiven Zentren bindet. Eine beschleunigende Wirkung auf diesen Vorgang hat Heparin. Es führt zu einer

1.3 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse dient zum einen der Auflösung und Begrenzung der in Abschnitt 1.1. beschriebenen Thrombusentstehung und sichert so die Gefäßdurchgängigkeit. Zum anderen senkt sie auch die quantitative Gerinnungsfähigkeit der Gerinnungsfaktoren II, V, VIII, IX, X und XI (Schmidt u. Lang 2007). Eine große Rolle spielt dabei Plasmin, da es quervernetztes Fibrin proteolytisch spalten kann. Hierbei entstehen die D-Dimere als Spaltfragmente. Plasmin liegt als inaktive Vorstufe Plasminogen im Blutplasma vor. Seine Überführung zu Plasmin obliegt verschiedenen Plasminogenaktivatoren (PA), wie *urokinase-type PA* und *tissue-type PA*. *Tissue-type PA* ist dabei auf die Anwesenheit von Fibrin angewiesen. *Urokinase-type PA* hingegen benötigt keinen Kofaktor, da es in der extravasalen Fibrinolyse eine Rolle spielt und nicht von einer Aktivierung des Gerinnungssystem abhängig ist.

Reguliert wird die Fibrinolyse über Alpha-2-Antiplasmin. Es zirkuliert ebenfalls im Blutplasma und hemmt die Aktivität von Plasmin. Auch die Aktivität der Plasminogenaktivatoren wird über Plasminogenaktivatorinhibitoren begrenzt. (Pötzsch u. Madlener 2010)

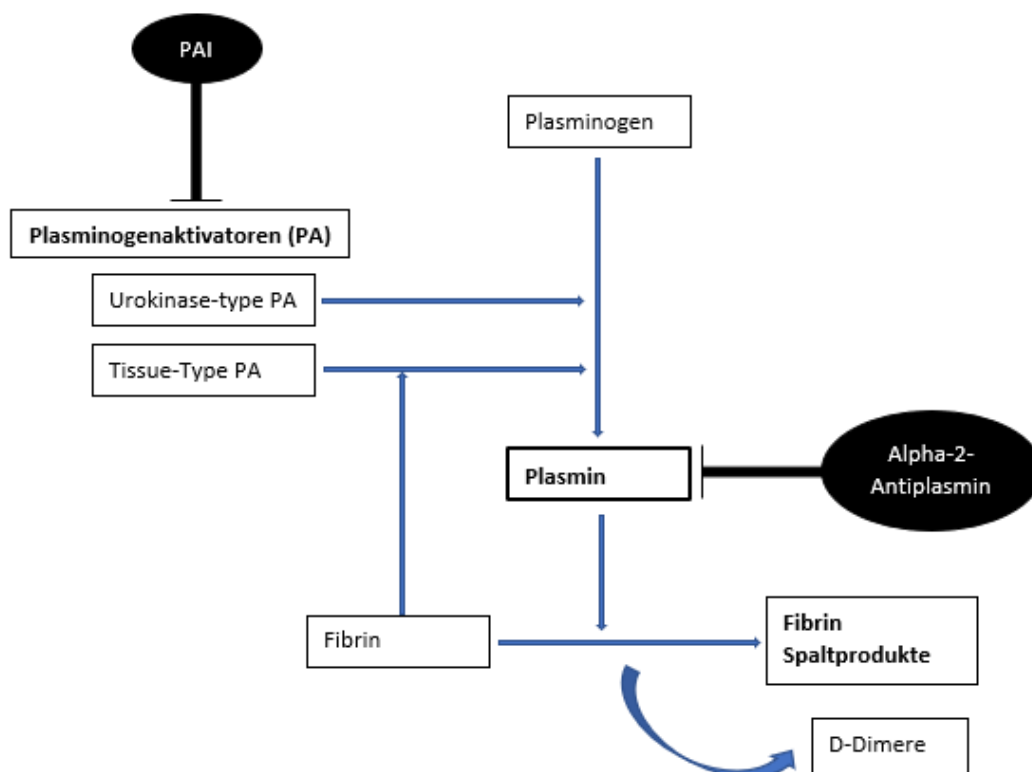


Abbildung 4: Fibrinolyse: Plasmin kann Fibrin spalten und begrenzt so die Thrombusbildung. Es wird durch die Plasminaktivatoren (PA) vom Urokinase-Type und Tissue-Type aktiviert. Diese können wiederum durch Plasminogenaktivatorinhibitoren (PAI) gehemmt werden. Die Aktivität von Plasmin kann durch Alpha-2-Antiplasmin gehemmt werden.

1.4 Thrombophilie

Geraten die oben beschriebenen Mechanismen aus dem Gleichgewicht, so kommt es unter anderem zu einer erhöhten Gerinnbarkeit des Blutes. Es können dann gehäuft Thrombosen auftreten. Eine vermehrte Neigung Thrombosen zu bilden, wird als Thrombophilie bezeichnet. Ein Thrombophilie Screening auf hereditäre und erworbene Risikofaktoren sollte dann erwogen werden, wenn es bereits in jungen Jahren zu einer Thrombose kommt, wenn vermehrt Thrombosen bei Verwandten ersten Grades auftreten, wenn die Gerinnsel an untypischen Stellen auftreten oder wenn es zu mehreren Aborten kommt. Es beinhaltet unter anderem, die in diesem Abschnitt erwähnten Faktoren (Willeke et al. 2002). Sie sind insbesondere für venöse Gefäßverschlüsse bereits gut untersucht und etabliert. Noch nicht abschließend geklärt ist hingegen, ob diese im gleichen Maße Einfluss auf arterielle Thromboembolien nehmen. Diese Fragestellung ist Untersuchungsgegenstand vorliegender Studie.

1.4.1 Hereditäre Risikofaktoren

APC-Resistenz und Faktor-V-Leiden

1993 beschrieben Dahlbäck et al., dass bei einigen Plasma-Proben von außen zugeführtes aktiviertes Protein C nicht wie erwartet zu einer Verlängerung der Blutgerinnungszeit führte (Dahlback et al. 1993). Die antikoagulatorische Wirkung von PC ist aufgehoben. Man spricht von einer APC Resistenz (Castoldi u. Rosing 2010).

Der häufigste Grund für eine Resistenz gegen APC ist die Faktor-V-Leiden-Mutation (Faktor V G1691A) (Castoldi u. Rosing 2010), durch die an Position 506 die Aminosäure Arginin durch Glutamin ersetzt wird. Der Tausch der Aminosäuren hat zur Folge, dass der aktivierte Faktor V stabilisiert wird. APC kann dadurch FVa weder binden noch spalten und die prokoagulatorische Wirkung von FVa besteht fort (Heinrich et al. 2014). Zudem verliert FVa seine Wirkung als Kofaktor für die FVIIIa-Inaktivierung (Thorelli et al. 1999). Die Resistenz gegen APC ist dabei nicht abhängig, von der Menge des fehlerhaften FVa, sondern von der Menge des normal funktionierenden FVa. Wenn das nicht von der Mutation betroffene Allel eine Nullmutation aufweist, spricht man deswegen auch von einer pseudohomozygoten F-V-Mutation. In Folge dessen wird kein normal funktionierendes FV exprimiert und die APC Resistenz ist stärker ausgeprägt (Brugge et al. 2005). Eine heterozygote Mutation birgt ein etwa 7-faches Risiko eine Thrombose zu erleiden, eine homozygote Mutation ein 80-faches Risiko (Rosendaal et al. 1995). In Kombination mit anderen thrombophilen Risikofaktoren, kann das Thromboserisiko weiter steigen (Pötzsch u. Madlener 2010). Mit ca. 5 von 100 Merkmalsträgern in Europa, ist die Faktor-V-Leiden-Mutation ein sehr häufiger genetischer thrombophiler Risikofaktor,

vor allem für venöse Thrombosen (Rees 1996). Die Bezeichnung Mutation ist hier irreführend, da es sich viel eher um einen Polymorphismus handelt, also um eine Genvariation, die mit einer gewissen Häufigkeit in der Population auftritt (Pschyrembel 2017). Es gibt weitere beschriebene Mutationen im FV Gen, die zu einer APC Resistenz, jedoch häufig in milderer Form, führen können (Castoldi u. Rosing 2010).

Wird die APC- Resistenz nicht von einer FV-Leiden Mutation verursacht, so sind mögliche Gründe häufig Schwangerschaft, orale Kontrazeptiva, erhöhte Prothrombinwerte aufgrund einer Mutation oder erhöhte Werte für FVIII (Taralunga et al. 2004).

Prothrombinmutationen

Mutationen im Prothrombin-Gen führen zu erhöhten Prothrombinspiegeln. Es kann mehr Prothrombin zu Thrombin aktiviert werden und es entsteht ein Ungleichgewicht zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren (Poort et al. 1996). Es wurden verschiedene Mutationen im Prothrombin-Gen beschrieben.

Die Faktor II G20210A Mutation tritt bei einem bis zwei von hundert Europäern auf und ist bei Südeuropäern zweimal so häufig anzutreffen, als bei Nordeuropäern (Rosendaal et al. 1998). Nach der Faktor-V-Leiden-Mutation ist sie der zweithäufigste Risikofaktor für venöse Thrombosen. Auch in diesem Fall wird von einem Polymorphismus gesprochen. Es kommt zu einer Punktmutation in der 3' nicht translatierten Region. Die Folge ist ein Austausch der Aminosäure Glutamin zu Arginin an Stelle 20210A. Träger dieser Mutation haben ein 3-fach erhöhtes Risiko für eine Venenthrombose (Poort et al. 1996). Durch Kombinationsdefekte, zum Beispiel das gleichzeitige Vorhandensein einer Faktor-V-Leiden-Mutation und einer Prothrombinmutation, kann das Thromboserisiko erheblich erhöht sein. Auch der A19911G Polymorphismus kann zu leicht erhöhten Prothrombinspiegeln führen. Er kommt in der europäischen Bevölkerung bei ca. jedem Zweiten vor. An Stelle 19911 wird Arginin durch Glutamin getauscht. Dieser Polymorphismus führt vor allem in Kombination mit anderen Risikofaktoren, wie einer Faktor-V-Leiden-Mutation oder einer FII G20210A Mutation, zu einem klinisch relevanten Thromboserisiko (Chinthamittr et al. 2006)

MTHFR Mutationen und Homocysteinestoffwechsel

Um den Pathomechanismus von Mutationen im Gen der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) zu verstehen, wird im Folgenden zunächst der Ablauf des Homocysteinestoffwechsels erläutert.

Methionin ist eine schwefelhaltige Aminosäure, bei deren Abbau wichtige Kofaktoren für Methylierungsvorgänge an Stickstoff und Sauerstoffatomen entstehen. Homocystein ist ein Zwischenprodukt des Methioninstoffwechsels. Es kann entweder zu Cystein abgebaut oder zu Methionin remethyliert werden. Das Ziel des Homocysteinabbaus in Cystein ist die Übertragung eines Schwefelatoms auf Cystein. Dieser Vorgang wird auch Transsulfurierung genannt. Wichtige Kofaktoren für die Transsulfurierungen sind Vitamin B6 und Serin. Die Remethylierung zu Methionin wird entweder durch die Betain-Homocystein-Methylase oder die Methioninsynthase katalysiert. Die Methioninsynthase benötigt hierfür den Kofaktor Methylcobalamin (Vitamin B12). Die Methylgruppe stammt aus N5-Methyltetrahydrofolat, ein Folsäurederivat, welches mit Hilfe der MTHFR aus N5,N10-Methyltetrahydrofolat gebildet wird. Eine schematische Darstellung dieser Vorgänge zeigt Abbildung 5.

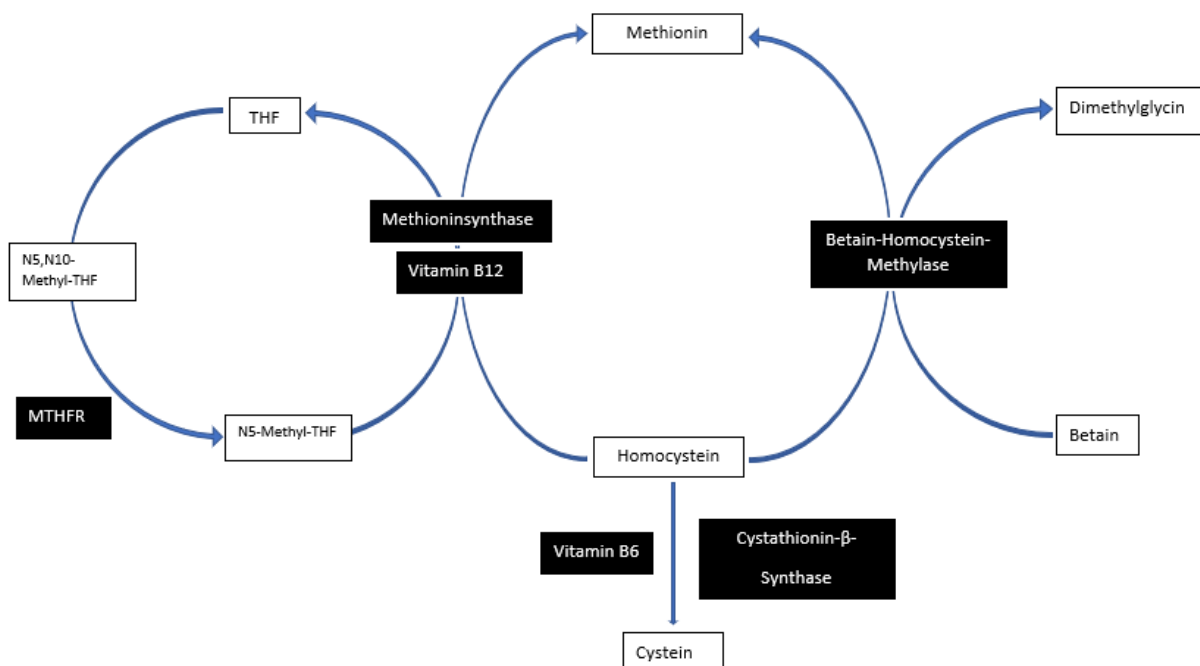


Abbildung 5: Homocysteinestoffwechsel: Homocystein kann zu Cystein abgebaut werden oder zu Methionin remethyliert werden. MTHFR= Methylentetrahydrofolatreduktase; THF= Tetrahydrofolat (Abbildung modifiziert nach Eldibany u. Caprini 2007)

Verschiedene MTHFR-Polymorphismen können zu einer verminderten Remethylierung des Homocysteins und damit zu einer Erhöhung des Homocysteinspiegels im Blut führen, der mit einem gesteigerten Risiko für Thrombosen einhergehen kann (Heinrich et al. 2014; Lusic 2000). Zudem trägt Homocystein zur Bildung von Atherosklerose bei und erhöht somit das Risiko für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen (Eldibany u. Caprini 2007). Wird der Homocysteinspiegel um 25% (3 µmol/l) gesenkt, geht damit ein signifikanter Rückgang des Risikos für eine ischämische

Herzkrankheit einher (Loscalzo 2006). Die MTHFR Polymorphismen MTHFR C677T und MTHFR A1298C sind von besonderer Bedeutung. Die homozygote Variante des C677T Allels tritt in der europäischen Bevölkerung mit einer Prävalenz von 10 – 16% auf. Sie ist Folge einer Punktmutation, die einen Aminosäureaustausch von Alanin zu Valin verursacht. Die daraus resultierende MTHFR Variante ist thermolabil und büßt an Aktivität ein. Homocystein wird langsamer abgebaut und kumuliert im Blut. Ein erhöhter Homocysteinspiegel ist jedoch keine automatische Folge, da er ebenfalls von den Kofaktoren Vitamin B6, Vitamin B12 und Folsäure abhängig ist. In Anwesenheit von Folsäure steigt der Homocysteinspiegel trotz eingeschränkter Enzymfunktion der MTHFR nicht an. Die Supplementierung von Vitamin B6, B12 und Folsäure ist daher ein Therapieansatz bei stark erhöhten Homocysteinspiegeln. Bisher fehlt jedoch der Beleg dafür, dass sich mit dem Folsäure vermittelten Absenken des Homocysteinspiegels auch das Thromboserisiko verringert (Eldibany u. Caprini 2007). Der A1298C Polymorphismus verursacht einen geringeren Anstieg des Homocysteinspiegels (Pritchard et al. 2016).

Antithrombinmangel

Antithrombin hat eine wichtige antikoagulatorische Wirkung und wird in der Leber gebildet. Liegt ein Mangel vor, ist diese Wirkung teilweise oder ganz aufgehoben. Es sind verschiedene Formen des hereditären Antithrombinmangels bekannt. Zum einen kann infolge genetischer Veränderungen die Produktion vermindert sein (Subtyp I) oder aber eine strukturveränderte, weniger wirksame Variante des Antithrombins entsteht (Subtyp II). Dabei können unter anderem die Heparinbindungsstelle oder auch das aktive Zentrum mit der Thrombinbindungsstelle betroffen sein. Die klinische Ausprägung des Antithrombinmangels kann deshalb variieren (Pritchard et al. 2016). Meistens geht ein hereditärer Antithrombinmangel mit dem Auftreten von Thrombosen in jungen Jahren einher. Die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Thrombose wird durch zusätzliche Risikofaktoren (Schwangerschaft, Pilleneinnahme) weiter erhöht (Pabinger u. Schneider 1996). Bei ungefähr 0,5 – 1% der Patienten kann beim Auftreten der ersten VTE ein Antithrombinmangel nachgewiesen werden (Mateo et al. 1997). Arterielle Thrombosen sind für einen Antithrombinmangel nicht charakteristisch (Pötzsch u. Madlener 2010). Die Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei 1:5000 für den Subtyp I und bei 1:500 für den Subtyp II (Tait et al. 1994,106).

Ein Antithrombinmangel kann aber auch kurzfristig bei Verbrauchskoagulopathien, Leberschäden oder nach Einnahme von Medikamenten (z.B. Heparinen) auftreten. Ob dabei ein erhöhtes Thromboserisiko entsteht, ist unklar (Maclean u. Tait 2007).

Protein C Mangel

Protein C hat nicht nur antikoagulatorische sondern auch fibrinolytische Eigenschaften (Pötzsch u. Madlener 2010). Deshalb führt ein heterozygoter Protein-C-Mangel zu einem ungefähr 7-fach höherem Risiko für eine venöse Thrombose (Martinelli et al. 1998). Für das Auftreten von arteriellen Thrombosen scheint ein PC Mangel weniger ursächlich zu sein (Feinbloom u. Bauer 2005). Bei einem Mangel kann es genetisch bedingt entweder zu einer Einschränkung in der Produktion von PC kommen (Subtyp I), oder aber der Aufbau des Moleküls ist gestört (Subtyp II). Gerade beim PC Mangel vom Subtyp I, kann die Ausprägung sehr variabel sein (Pritchard et al. 2016). Sie wird insbesondere durch andere thrombophile Risikofaktoren beeinflusst (Pabinger u. Schneider 1996). Der hereditäre PC Mangel wird bei 2 – 5% der Patienten mit einer erstmalig aufgetretenen Venenthrombose festgestellt (Mateo et al. 1997). Die Prävalenz in der Bevölkerung liegt bei 1:200 bis 1:500 (Tait et al. 1995).

Ein transitorischer PC Mangel ist bei schweren Infektionen, einer Leberschädigung, einem Vitamin K Mangel oder einer Verbrauchskoagulopathie nachweisbar. Darüber hinaus ist der PC Spiegel während der Therapie mit bestimmten Chemotherapeutika (Methotrexat, Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil, L-Asparaginase) erniedrigt (Pötzsch u. Madlener 2010).

Protein S Mangel

In Verbindung mit Calcium und Phospholipiden wirkt Protein S als Kofaktor für PC gerinnungshemmend. 60% liegt im Plasma in an C4b-binding-Protein gebundener Form, der Rest in freier Form vor. Nur das freie Protein S ist als Kofaktor wirksam. Ein hereditärer Mangel kann verschiedenste Ursachen haben. Auch hier erfolgt eine Differenzierung in die Subtypen I und II, die entweder auf einer verminderten Produktion (Typ I) oder aber auf einer eingeschränkten Funktionalität (Typ II) basieren. Beim Subtyp III hingegen ist der Gesamt Protein-S Wert zwar normwertig, allerdings ist der Anteil des freien Protein S vermindert (Rezende et al. 2004). Personen mit einem heterozygoten Protein S Mangel haben ein 8,5-fach höheres Risiko eine Thrombose zu entwickeln (Martinelli et al. 1998). Bei ca. 3 – 7 % der Patienten mit einer ersten Venenthrombose ist ein Protein S Mangel feststellbar (Mateo et al. 1997). Die Ausprägung der Thrombophilie kann durch weitere Risikofaktoren und Kombinationsdefekte verstärkt werden (Mustafa et al. 1998). Einen Zusammenhang zwischen einem hereditären Protein S Mangel und dem Auftreten von arteriellen Thrombosen ist noch nicht sicher geklärt (Feinbloom u. Bauer 2005). In Folge einer Leberschädigung, eines Vitamin K Mangels, von Infektionen sowie während der Schwangerschaft kann Protein S ebenfalls erniedrigt sein (Rezende et al. 2004).

Lipoprotein(a)

Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist Bestandteil der Blutfette. Es besteht aus dem Glykoprotein Apolipoprotein (A) und Apolipoprotein B100 und ähnelt somit dem Aufbau von LDL-Cholesterin. Beide sind *Low Density* Lipoproteine (Danesh et al. 2009). Die physiologische Aufgabe von Lp(a) ist noch nicht genau geklärt. Es wird vermutet, dass es aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu Plasminogen an Fibrin bindet und die Fibrinolyse inhibiert. Außerdem fördert es die Wundheilung, indem Blutungen gestillt werden und es gleichzeitig Cholesterin für die Zellproliferation liefert (Brown u. Goldstein 1987). Es besitzt aber auch atherogene Eigenschaften und schädigt vor allem die Intima der Gefäße. Erhöhte Lp(a)-Plasmawerte über 75nmol/l erhöhen dadurch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Die Höhe der Lp(a)-Plasmaspiegel sind hauptsächlich genetisch bedingt und variieren innerhalb einer Population stark. Sie sind weniger durch den Lebensstil beeinflussbar als andere Blutfettwerte, wie beispielsweise LDL-Cholesterin. So hängt die Größe des Apolipoprotein (A) von der Anzahl der Kopien des Kringle IV Typ 2 im Lp(a) Gen ab. Es konnte gezeigt werden, dass mit der Anzahl der Kopien auch die Konzentration von Lp(a) im Plasma steigt. Die genetische Determinante bedingt, dass erhöhte Lp(a) familiär gehäuft auftreten (Nordestgaard u. Langsted 2016). Auch für venöse Thrombosen stellt Lp(a) ein Risikofaktor dar. In Kombination mit anderen Risikofaktoren (FV-, FII-Mutation) steigt das Risiko weiter an (Depka et al. 2000).

1.4.2 Erworbene Risikofaktoren

Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom setzt sich aus klinischen Kriterien und Labor Kriterien zusammen. Für die Diagnose muss also sowohl ein thromboembolisches Ereignis (arteriell, venös oder ein Abortereignis) vorliegen, als auch Antiphospholipidantikörper wiederholt im Abstand von 12 Wochen nachgewiesen werden (Miyakis et al. 2006). Antiphospholipidantikörper sind gegen Phospholipide, vor allem aber gegen Phospholipid bindende Proteine, gerichtet. Phospholipiden kommt während der Gerinnungsaktivierung eine wichtige Rolle bei der Akkumulierung von Gerinnungsfaktoren zu. Denkbare pathophysiologische Mechanismen eines Antiphospholipidsyndroms sind die Hyperkoagulabilität aufgrund des erschwerten Abbaus der gebildeten FXa-FVa-Phospholipid Komplexe nach Bindung der Antikörper, oder aber die Akkumulierung und Inaktivierung von gerinnungshemmenden Faktoren wie Protein S und C. Des Weiteren scheinen Antiphospholipidantikörper Monozyten sowie Endothelzellen und deren Produktion von *Tissue Factor* zu beeinflussen (Negrini et al. 2017). Antiphospholipidantikörper können die Gerinnungszeit

nach Zugabe von Phospholipiden (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) verlängern. Paradoxerweise führt dies in vivo aber nicht zu einer Blutungsneigung, wie zunächst angenommen. Die dafür ursächlichen Antikörper werden auch Lupus Antikoagulanz genannt, da sie 1952 erstmals bei Patienten mit Lupus Erythematodes entdeckt wurden. Heute weiß man, dass diese auch ohne das Vorliegen von Lupus Erythematodes oder ähnlichen Autoimmunkrankheiten auftreten können. Man spricht dann von einem primären Antiphospholipidsyndrom. Antiphospholipidantikörper können aber auch in Form von Antikardiolipinantikörpern und Anti- β -Glykoprotein-I-Antikörpern auftreten (Pötzsch u. Madlener 2010). Vor allem bei Schlaganfällen und transienten ischämischen Attacken, die im jungen Erwachsenenalter auftreten, finden sich häufig Antiphospholipidantikörper. Sie führen auch zu einer erhöhten Rezidiv Wahrscheinlichkeit (Galli et al. 2003). Bei Frauen mit einem Antiphospholipidsyndrom kann eine Häufung von Aborten vor allem im zweiten Trimester auftreten (Pabinger u. Vormittag 2005).

Faktor VIII

Viele Studien zeigen, dass es einen klaren Zusammenhang zwischen erhöhten FVIII-Spiegeln und dem Auftreten von Venenthrombosen gibt. Demnach haben Patienten mit einem erhöhten Faktor VIII Spiegel $>150\%$ ein etwa 5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Venenthrombose (Koster et al. 1995). Auch das Risiko für das Erleiden von Rezidiven wird durch erhöhte FVIII-Werte gesteigert. VWF spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Ein Großteil des FVIII ist an vWF gebunden. Es wird so stabilisiert und vor einem frühzeitigen proteolytischen Zerfall geschützt. Folglich beeinflussen erhöhte vWF-Werte den FVIII-Spiegel und sind für das Auftreten von Thrombosen von Bedeutung. Der Faktor VIII: vWF-Komplex wird darüber hinaus durch die Blutgruppen beeinflusst. Träger der Blutgruppe 0 haben niedrigere FVIII- und vWF-Spiegel als Träger der Gruppe non-0 und weisen ein geringeres Risiko für Thrombosen auf. Es ist noch nicht geklärt, ob es sich bei einer FVIII-Erhöhung um eine angeborene oder erworbene Thrombophilie handelt. FVIII und auch vWF sind Bestandteil der Akute-Phase-Reaktion und können so temporär erhöht sein. Dies ist auch in der akuten postthrombotischen Phase der Fall. Dennoch zeigte sich, dass erhöhte FVIII-Spiegel für viele Jahre nach dem Thrombosegeschehen anhalten können, während andere Akute Phase Proteine, wie das C-reaktive Protein, nach 3 Monaten wieder im Normbereich lagen (Jenkins et al. 2012). Auch für arterielle Thrombosen zeigte sich ein erhöhter FVIII-Spiegel als Risikofaktor. Dies konnte vor allem für kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt werden (Folsom et al. 1997).

Hormonelle Kontrazeptiva

Mit Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva steigt das Risiko für eine venöse Thrombose. Einige Studien zeigten dies auch für arterielle Thrombosen. Besonders für das Erleiden eines Schlaganfalls oder eines Myokardinfarktes konnte ein etwa 2-fach erhöhtes Risiko für Frauen, die ein Kontrazeptivum einnehmen, gezeigt werden (Lidegaard et al. 2012). Ausschlaggebend ist vor allem die Menge des Östrogens. Ältere Kontrazeptiva haben einen hohen Östrogenanteil, ihre Verwendung verursacht ein höheres Thromboserisiko als Kontrazeptiva jüngerer Generationen (Vessey et al. 1986). Dieses Risiko ist in den ersten 6 – 12 Monaten des Gebrauchs am höchsten. Besondere Vorsicht bei der Verwendung von Kontrazeptiva sollten Frauen mit einer Thrombophilie haben. Eine Hormonersatztherapie erhöht das Thromboserisiko auf ähnliche Weise (Gomes u. Deitcher 2004).

Immobilisation/ Operationen

Zur Immobilisation kommt es vor allem nach Operationen, Traumata oder auch nach neurologischen Erkrankungen. Dabei ist der Begriff Immobilisation keineswegs ein fest definierter Begriff und macht konkrete Aussagen über das Thromboserisiko schwierig. Dennoch ist bewiesen, dass ein gestörter Blutfluss infolge einer längeren Immobilisation in Kombination mit einer Gefäßwandschädigung und/ oder einer erhöhten Gerinnbarkeit zu Thrombosen führen kann. Zusätzlich zur Immobilisation als Folge einer Operation, kommt es bei einer Operation selbst zu einer Aktivierung der Gerinnung (Pötzsch u. Madlener 2010).

Bösartige Neubildungen

Die pathophysiologische Gerinnungsaktivierung bei Tumorpatienten kommt insbesondere durch die vermehrte Aktivierung von Thrombin zustande. Mit seinem großen Einfluss auf sowohl die plasmatische als auch die zelluläre Gerinnung führt es zu einer Steigerung der Gerinnungsaktivität und somit des Thromboserisikos. Dabei sind auch die Tumorart, die Art der Chemotherapie und das Tumorstadium für die Abschätzung des Thromboserisikos von Bedeutung. Bei einer Tumorerkrankung steigt nicht nur das Risiko eine Thrombose zu entwickeln, sondern auch das Blutungsrisiko (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.5 Hämostaseologisch relevante Medikamente

Die antikoagulatorische und antiaggregatorische Therapie ist im Hinblick auf Wirkstoffe und Indikationen recht vielseitig. Im kommenden Kapitel werden daher nur Wirkstoffe erwähnt, die für das Verständnis dieser Arbeit von Bedeutung sind.

1.5.1 Thrombozytenaggregationshemmung

Wie in Abschnitt 1.1.1. beschrieben, wird die Thrombozytenaggregation durch viele Mediatoren verstärkt. Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) beeinflussen diese Rückkopplungsmechanismen und führen zu einer verminderten Thrombozytenaggregation. Dieser Vorgang kann entweder reversibel oder irreversibel sein und hängt von dem jeweiligen Wirkungsprinzip der Substanz ab. Der Standardwirkstoff ist Acetylsalicylsäure (ASS). Durch eine Acetylierung der Cyclooxygenase I in den Thrombozyten wird die Bildung von proaggregatorischem Thromboxan A₂ irreversibel gehemmt. Die Wirkung hält ca. 8 Tage an, dies entspricht der Lebensdauer der Thrombozyten. Höher dosiert hemmt ASS die Cyclooxygenase II und somit die Prostaglandinsynthese und wird als analgetisches, antiphlogistisches und antipyretisches Mittel eingesetzt (Fachinformation ASS, Stand November 2018). Dipyridamol erhöht den cAMP-Spiegel durch Hemmung der Phosphodiesterase. Die Folge ist ein verminderter Ca²⁺-Spiegel im Zellplasma der Thrombozyten und führt zu einer verminderten Sekretion von proaggregatorischen Mediatoren. Dipyridamol wird in fixer Kombination mit ASS verabreicht (Pötzsch u. Madlener 2010).

Als Alternative bei ASS Unverträglichkeit oder zur dualen Thrombozytenaggregationshemmung beim akutem Koronarsyndrom steht Clopidogrel zur Verfügung. Als Prodrug muss Clopidogrel zunächst in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt werden. Dann hemmt es irreversibel die Bindung von ADP an den Thrombozyten und somit die weitere Thrombozytenaktivierung (Fachinformation Clopidogrel, Stand November 2018).

TAH sind für Sekundärprophylaxe des ischämischen Schlaganfalls und des Myokardinfarktes, sowie für die Prävention bei Akutem Koronarsyndrom und perkutanen Koronarinterventionen geeignet (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.5.2 Heparine

Heparin ist Bestandteil natürlicher Regulierungsmechanismen der Blutgerinnung und wird vom Körper selbst sezerniert (s. Abschnitt 1.2.3.). Synthetisch hergestellt spielt es eine Rolle in der antikoagulatorischen Therapie. Dabei unterscheidet man unfraktionierte Heparine von den

niedermolekularen Heparinen. Letztere sind kleinere Heparinfragmente, die die FX-Aktivität mit Hilfe von Antithrombin hemmen, jedoch ein geringeres Nebenwirkungsprofil bezüglich Blutungen aufweisen. Niedermolekulare Heparine sind in der Therapie thrombosegefährdeter Schwangerer die bevorzugten Antikoagulantien. Indikationen sind in erste Linie die Prophylaxe von venösen Thromboembolien, aber auch die Therapie von tiefen Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und akutem Koronarsyndrom (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.5.3 Vitamin K-Antagonisten

Die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, sowie Protein C und Protein S werden Vitamin K abhängig in der Leber aktiviert. Bei diesem Vorgang wird Vitamin K zu Vitamin K-Epoxid oxidiert. In einem nächsten Schritt wird es durch die Vitamin K-Epoxid-Reduktase wieder zu Vitamin K reduziert und kann der Aktivierung weiterer Faktoren dienen. Vitamin K-Antagonisten hemmen die Reduktion von Vitamin K-Epoxid und sorgen so dafür, dass die Faktoren II, VII, IX und X nicht mehr aktiviert werden. Als Folge entsteht weniger Thrombin und die Bildung eines Thrombus wird verlangsamt. Bereits aktivierte Faktoren bleiben von Vitamin K-Antagonisten unbeeinflusst, hieraus erklärt sich ihre verspätete Wirkung. Gängige Wirkstoffe sind Phenprocoumon und Warfarin. Indikationen für die Einnahme eines Vitamin K-Antagonisten sind persistierendes Vorhofflimmern nach Abwägung des Schlaganfall-Risikos, Phlebothrombosen, Lungenarterienembolie und ein mechanischer Herzklappenersatz. Die Behandlungsdauer reicht von Monaten bis zu mehreren Jahren. Der Grad der Wirkung eines Vitamin K-Antagonisten kann sehr individuell sein, deshalb erfolgen die Dosisanpassung und Wirkungsüberprüfung über die International normalized Ratio (INR) (Fachinformation Marcumar, Stand November 2018). Sie ist eine Normung des Quickwertes und gibt an, um welchen Faktor die Gerinnung gegenüber eines durchschnittlichen Normalplasmas verlängert ist. Der Quickwert gibt die Dauer der Fibrinbildung nach Zugabe von Thromboplastin (*Tissue Factor*) an (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.5.4 Direkte orale Antikoagulantien

Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) wirken über eine unmittelbare Hemmung der Einzelfaktoren FIIa oder FXa antithrombotisch. Sie sind die neueste Form der Thrombose-therapie. Sie können oral eingenommen werden und bieten damit einen Vorteil gegenüber den Heparinen. Wichtige Nebenwirkungen der DOAK sind Blutungen. Substanzen, die FXa inhibieren sind beispielsweise Rivaroxaban, Apixaban und Endoxaban. Der Wirkstoff Dabigatran ist ein Thrombininhibitor.

Indikationen für die Therapie mit DOAK sind Venenthrombosen, Lungenarterienembolie und nicht valvuläres Vorhofflimmern nach Abwägung des Schlaganfall-Risikos (Pötzsch u. Madlener 2010).

1.6 Arterielle Thrombosen

Arterielle und venöse Thromben unterscheiden sich in der Form ihres Aufbaus. Während sich venöse Thromben aus Fibrin und Erythrozyten zusammensetzen, bestehen arterielle Thromben vornehmlich aus Thrombozyten. Auch die Pathomechanismen unterscheiden sich. Klassische thrombophile Risikofaktoren, wie in 1.6 beschrieben, sind bei arteriellen Thrombosegeschehen häufig erst im Zusammenspiel mit chronisch entzündlichen und akuten Prozessen von Bedeutung. Dabei spielt die Atherosklerose eine entscheidende Rolle (Pötzsch u. Madlener 2010). Folgender Abschnitt benennt und definiert die arteriellen Thrombosen, von denen die untersuchte Patientengruppe am häufigsten betroffen war und stellt sie in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext bezüglich möglicher Zusammenhänge mit einer Thrombophilie.

1.6.1 Atherosklerose

Durch Endothelverletzung kommt es zu einer Einschwemmung und Akkumulation von LDL-Cholesterin in die Gefäßwand. Dort wird es durch verschiedene Prozesse stark oxidiert. Makrophagen nehmen das oxidierte LDL-Cholesterin auf und werden zu Schaumzellen. Aufgrund von T-Zell-induzierter Apoptose der Makrophagen kommt es zu einer Anreicherung von Lipiden und nekrotischem Material in der Gefäßwand. Sie werden auch *fatty streaks* bezeichnet. Die entzündlichen Prozesse an der Gefäßwand schreiten weiter fort. Durch Bildung einer fibrotischen Kapsel um die extrazellulären Lipideinlagerungen kommt es zur Plaque Entstehung. Im Verlauf kann der gebildete Plaque rupturieren, wenn er zum Beispiel hämodynamischen Stress ausgesetzt ist. Außerdem fördern entzündliche Prozesse den Abbau der fibrotischen Kapsel. Bei einer Plaqueruptur und der damit einhergehenden Endothelverletzung kommt *Tissue Factor* mit FVIIa in Kontakt. Die Gerinnungskaskade wird in Gang gesetzt und die Gefäßverletzung wird durch einen Thrombus verschlossen. Während des Heilungsprozesses kommt es zu einer Proliferation von glatten Muskelzellen und zu einer vermehrten Synthese von extrazellulärer Matrix. Es resultiert eine Intimaverdickung mit Einengung des Gefäßlumens (Kuhlmann et al. 2014). Es verdichten sich die Hinweise darauf, dass auch Thrombozyten und der vWF eine wichtige Rolle bei der frühen Entstehung von Atherosklerose spielen. Thrombozyten synthetisieren unter anderem Mediatoren, die proinflammatorisch auf das Endothel und somit auf das Atherosklerosegeschehen wirken. VWF fördert dabei die Rekrutierung von weiteren Thrombozyten. Auch scheint es zu einer endothelialen

Dysfunktion bezüglich natürlicher antithrombogener Eigenschaften zu kommen (Wu et al. 2017). Risikofaktoren für das Auftreten von Atherosklerose sind Hypertonie, Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämien, männliches Geschlecht und hohes Alter (Luis 2000).

1.6.2 Ischämischer Schlaganfall

In Deutschland erleiden jährlich 200.000 Menschen erstmalig einen Schlaganfall, 70.000 Menschen erleiden einen wiederholten Schlaganfall. Der Schlaganfall ist in Deutschland noch immer die zweithäufigste Todesursache (Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Stand November 2018).

Die WHO definiert den Schlaganfall als eine Hirngewebeschädigung und damit einhergehende Hirnfunktionsstörung, die aufgrund von mangelnder Zufuhr von Sauerstoff und Nährstoffen zustande kommt (World Health Organization, Stand November 2018). Dabei sind vaskuläre Gründe wie Gefäßverletzungen oder Gefäßverschlüssen ursächlich. Der weitaus größte Anteil der Schlaganfälle wird durch eine Ischämie verursacht (80 – 85 %). Für den restlichen Teil sind Blutungen verantwortlich. Halten die Symptome einer zerebralen Ischämie weniger als 24 Stunden an, spricht man von einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA). Maßgebend für die zerebrale Ischämie ist die schlagartig auftretende neurologische Störung, die je nach Gefäßlokalisierung verschiedene Bereiche betreffen kann.

Knapp ein Drittel der zerebralen Ischämien sind kardioembolischer Natur. Thromben, dessen Entstehungsort das Herz ist, können Hirngefäße verlegen und führen so zu einer Minderperfusion des betroffenen Hirngebietes. Kardiale Thromben werden vermehrt durch Vorhofflimmern verursacht. Häufig werden kardioembolische Embolien durch ein persistierendes Foramen Ovale (PFO) begünstigt. Es entsteht, wenn das Septum primum und das Septum secundum nicht fusionieren und ist ein Relikt aus der Embryonalentwicklung. Ein Thrombus kann direkt aus dem rechten Atrium in das linke Atrium gelangen. Über den linken Ventrikel gelangt dieser direkt in die Blutstrombahn und in die dem Herzen nahegelegenen abgehenden Kopfgefäße.

Jeweils 20% der Ischämischen Schlaganfälle sind makroangiopathischer oder mikroangiopathischer Natur. Häufig ursächlich für diese Geschehen sind atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwände. Atherosklerotische Plaques können rupturieren und arterio-arterielle Embolien auslösen. Nicht- atherosklerotische Ursachen für Angiopathien können Vaskulitiden, Dissektionen oder hereditär bedingte Gefäßschädigungen sein (Brandt et al. 2012).

Ein geringer Anteil der Schlaganfälle wird auf Thrombophilien zurückgeführt. Der Schlaganfall scheint, im Vergleich zu anderen arteriellen Thromboembolien, am ehesten mit Thrombophilien assoziiert zu sein (Herm et al. 2017). Gerade Schlaganfälle im jungen Alter sind durch Gerinnungsstörungen bedingt. So konnten Metaanalysen bei Kindern unter 18 Jahren zeigen, dass hereditäre thrombophile Risikofaktoren mit dem Auftreten von ischämischen Schlaganfällen assoziiert sind. Dies gilt vor allem für die Faktor-V-Leiden-Mutation, die Prothrombinmutation, den Protein C-, Protein S- und Antithrombinmangel, sowie für erhöhte Lipoprotein (a) Werte. Für die MTHFR Mutation liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor. Sie zeigt sich durchaus als unabhängiger Risikofaktor, jedoch wurden die damit assoziierten erhöhten Homocysteinspiegel häufig nicht mit aufgeführt. Für Schlaganfälle im Neugeborenenalter sind Aussagen über thrombophile Risikofaktoren schwierig zu treffen (Kenet et al. 2010). Bei jungen Erwachsenen (18 – 50 Jahre) konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen einer hereditären Thrombophilie und dem Schlaganfallrisiko hergestellt werden. Lediglich für eine TIA und eine Amaurosis fugax bei Trägern der Faktor-V-Leiden-Mutation oder Patienten mit Antiphospholipidsyndrom wurde ein erhöhtes Risiko ermittelt (Pahus et al. 2016).

Diagnostisch ist die klinisch-neurologische Untersuchung von Bedeutung. Zur weiteren Abgrenzung und Bestätigung ist zusätzliche apparative Diagnostik notwendig, vor allem die Bildgebung mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie spielt eine große Rolle in der Diagnostik (Brandt et al. 2012).

Das therapeutische Ziel ist die Rekanalisation des Gefäßes mittels systemischer Lyse oder mechanischer Rekanalisation. Dabei müssen Indikationen und Kontraindikationen, sowie das Zeitfenster für beide Therapien beachtet werden. Die Sekundärprophylaxe sollte frühestmöglich begonnen werden. Als Standard gilt dabei die Thrombozytenaggregationshemmung mittels Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel. Bei kardialen Emboliequellen, wie ein PFO oder valvuläres Vorhofflimmern, kann die Therapie mit DOAK indiziert sein (Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft, Stand Dezember 2018).

1.6.3 Migräne

Bei einer Migräne erleiden Patienten wiederkehrende Episoden von pulsierenden, meistens unilateralen Kopfschmerzen, die durch weitere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen und Lichtempfindlichkeit begleitet werden können. Die Kopfschmerzen können 4 bis 72 Stunden anhalten. Etwa 15% der Patienten erleiden kurz vor Auftreten der Kopfschmerzen eine Aura. Sie kann verschiedenste neurologische Ausfallerscheinungen beinhalten und bis zu einer Stunde dauern.

Danach klingen sie normalerweise vollständig ab. Häufige bildgebende Korrelate in der Magnetresonanztomographie sind hierbei kleine Ischämien im Bereich des Kleinhirns und hyperintense Herde im Marklager (Brandt et al. 2012). Bei Frauen mit einer Faktor-V-Leiden-Mutation oder einer Prothrombinmutation besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Migräne mit Aura (Maitrot-Mantelet et al. 2014). Migräne ist wiederum mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall assoziiert (Etminan et al. 2005). Kinder mit Migräne weisen häufiger erhöhte Lp(a)-Werte auf (Levinsky et al. 2018).

Für die Diagnostik haben die Familienanamnese und neurologische Untersuchung eine große Bedeutung. Bei der Akutbehandlung steht die Analgesie im Vordergrund. Eine Migräne Prophylaxe sollte durchgeführt werden, wenn die Attacken verlängert oder regelmäßig auftreten (Brandt et al. 2012).

1.6.4 Myokardinfarkt

Laut Statistischem Bundesamt ist die chronisch ischämische Herzkrankheit die häufigste Todesursache in Deutschland im Jahr 2016. Jährlich erleiden ungefähr 280.000 Menschen einen Herzinfarkt (Statistisches Bundesamt, Stand März 2019)

Bei einem Myokardinfarkt kommt es zu einer akuten Myokardischämie. Sie äußert sich zumeist als retrosternaler Thoraxschmerz. Pathophysiologisch entsteht jene Ischämie durch die Plaqueruptur eines Atheroms und die daraus resultierende Verlegung von Koronargefäßen. Der Terminus „akutes Koronarsyndrom“ wird dabei übergeordnet für akute Myokardischämien benutzt. Er beinhaltet zum einen Ischämien mit ST-Strecken-Veränderung und ohne ST-Strecken-Veränderung in EKG-Ableitungen. In einem weiteren Differenzierungsschritt spielen Nekrosemarker der Herzmuskulatur, vor allem die Troponine, eine Rolle. Bei den akuten Koronarsyndromen ohne ST-Strecken-Hebung unterscheidet man die instabile Angina pectoris von einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI). Letzterer weist im Gegensatz zur Angina pectoris eine Erhöhung von Troponinen und somit einen Untergang des Herzmuskelgewebes auf. Ein ST-Hebungsinfarkt zeigt zum einen ST-Veränderung im EKG und zum anderen steigen auch hier die Troponine im Verlauf an. Die Plaqueruptur führt im Vergleich zu einem NSTEMI zu einem kompletten Verschluss des Koronargefäßes. Wird ein akutes Koronarsyndrom diagnostiziert, steht die möglichst schnelle Revaskularisation mittels Katheterintervention oder Bypass-Operation an erster Stelle. Zur Verhinderung eines erneuten kardiovaskulären Ereignisses ist die Risikoreduzierung von großer Bedeutung (Nikotinverzicht, Gewichtabnahme, Blutdruckeinstellung, Einstellung des Blutfettstoffwechsels und des Blutzuckers).

Des Weiteren wird zunächst eine doppelte TAH für 1 Jahr durchgeführt und dann als Monotherapie weitergeführt (Roskamm et al. 2004).

1.6.5 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Durch Verengung oder einen kompletten Verschluss der peripheren arteriellen Gefäße, kommt es zu einer Sauerstoffunterversorgung im Gewebe. Je nach Ausprägung der Stenose kann es zu Schmerzen bei Belastung oder auch zu Ruheschmerz kommen, im schlimmsten Fall zur Nekrose des Gewebes. Auch Blässe und Missempfindungen an der betroffenen Extremität können auftreten. Am häufigsten kommt sie an den unteren Extremitäten vor, kann aber auch nahe der Aorta und an der oberen Extremitäten auftreten. In über 90% der Fälle ist Atherosklerose Ursache für Gefäßverschlüsse. Andere seltene Ursachen sind Traumata, Embolien oder Aneurysmen (Deutsche Gesellschaft für Angiologie- Deutsche Gesellschaft für Gefäßmedizin 2015). Ungeklärt ist, ob die Risikofaktoren für venöse Thrombosen, vor allem die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Prothrombinmutation, einen Einfluss auf die Entwicklung einer pAVK haben. Am ehesten werden hier der Faktor-V-Leiden-Mutation und der Lp(a)-Erhöhung ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer pAVK zugeschrieben. Die Hyperhomocysteinämie verursacht über die Freisetzung von Sauerstoffradikalen oxidativen Stress am Endothel. Es resultiert eine Hyperkoagulabilität, denn Protein C und Thrombomodulin werden reduziert und die Thrombozytenaggregation wird aktiviert (Pötzsch u. Madlener 2010). Vor allem scheint das Vorliegen einer Thrombophilie Einfluss auf die Erfolgswahrscheinlichkeiten einer Revaskularisation zu nehmen (Vig et al. 2004).

Die Diagnose kann häufig mittels einer Anamnese, körperlichen Untersuchung und einer Dopplersonographie gestellt werden. In einigen Fällen kommen weitere bildgebende Verfahren, wie die Magnetresonanztomographie oder Computertomographie-Angiographie zum Einsatz. Ziel der Therapie ist das Fortschreiten einer Stenose zu verhindern, indem Risikofaktoren für eine Atherosklerose (siehe Abschnitt 1.8.1.) reduziert werden. Zusätzlich können orale Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (Schlaganfall, Myokardinfarkt) senken. Ist der Verschluss bereits stark ausgeprägt so muss die Reperfusion mittels interventioneller oder chirurgischer Therapie sichergestellt werden. Zumeist hat die pAVK einen chronischen Verlauf, es kann aber auch zu einem akuten Gefäßverschluss kommen, bei dem eine schnelle Reperfusion angestrebt werden muss (Deutsche Gesellschaft für Angiologie- Deutsche Gesellschaft für Gefäßmedizin, Stand November 2018).

1.6.6 Retinaler Arterienverschluss

Treten Thrombosen in den retinalen Gefäßen auf, kommt es zu einem plötzlichen, schmerzlosen Gesichtsfeldausfall. Bei einer Thrombose der Arteria centralis retinae ist der Sehverlust besonders stark ausgeprägt, denn sie versorgt den Sehnerv. Am häufigsten (ca. 80%) sind Thrombosen der retinalen Gefäße durch atherosklerotische Veränderungen der Gefäße bedingt. Aber auch Embolien aus der Arteria carotis stellen eine wichtige Ursache dar. Vor allem bei jungen Patienten können retinale Verschlüsse durch eine Thrombophilie bedingt sein. Die Akuttherapie besteht hauptsächlich aus einer Bulbusmassage und einer Senkung des Augeninnendrucks mittels Medikamente oder einer Vorderkammerparazentese. Zur Prophylaxe nach einer retinalen Thrombose werden je nach Ursache TAH oder orale Antikoagulanzen eingesetzt (Kanski 2012).

1.7 Aborte und Totgeburten

Mit einer Schwangerschaft nimmt die Gerinnungsaktivität physiologischerweise zu und verringert so das Risiko für postpartale Nachblutungen. Gleichzeitig steigt jedoch das Thromboserisiko während der Schwangerschaft und im Wochenbett. Post partum ist von einem Anhalten der erhöhten Gerinnungsbereitschaft für 6 – 12 Wochen auszugehen. Die Hyperkoagulabilität während der Schwangerschaft wird insbesondere einer erniedrigten Protein S Aktivität und einer Erhöhung der Einzelfaktoren zugesprochen. Zudem steigen die Fibrinolyseinhibitoren an (Schneider et al. 2016).

Kommt es zu einem frühzeitigen Abbruch der Schwangerschaft bei einem Geburtsgewicht des Kindes von < 500g, welches keine Lebenszeichen zeigt, spricht man von einer Fehlgeburt oder einem Abort. Bei einem Geburtsgewicht von > 500g und dem Fehlen von Lebenszeichen spricht man von einer Totgeburt (Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz, Stand April 2019). Die Prävalenz von Aborten ist schwer festzulegen, da sich viele Aborte noch vor Ausbleiben der Periodenblutung und dem Erkennen der Schwangerschaft ereignen. Insgesamt geht man von einer Abortrate von ungefähr 50% aus. Abhängig vom Zeitpunkt des Abortes spricht man von einem Frühabort, wenn dieser vor der 14. SSW auftritt und einem Spätabort, wenn dieser nach der 14. SSW auftritt. Ein habituelles Abortgeschehen ist als ein Aufeinanderfolgen von drei oder mehr Aborten definiert. Eine Fehlgeburt kann mehrere Ursachen haben (Schneider et al. 2016). In 50 – 70% sind chromosomale Anomalien des Kindes, besonders autosomale Trisomien, Grund für ein sporadisches Abortgeschehen (Warren u. Silver 2008). Auch Infektionen oder die Exposition mit Giften oder schädlichen Genussmitteln, wie Nikotin oder Alkohol, können ein sporadisches Abortgeschehen begünstigen. Bei habituellen Aborten findet man hingegen seltener chromosomale Veränderungen im Abortgewebe. Häufiger sind genetische Ursachen bei den Eltern. Außerdem werden uterine Anomalien bei bis zu

30% der Frauen mit habituellen Aborten beobachtet. Chronische Erkrankungen der Schwangeren, wie Adipositas, Diabetes mellitus oder Autoimmunerkrankungen spielen ebenfalls eine Rolle und sind neben den Uterusanomalien die Hauptursache für habituelle Aborte. In 50% der Fälle ist die Ätiologie des Abortgeschehens nicht eindeutig geklärt. An wissenschaftlicher Bedeutung gewinnt in den letzten Jahren die Thrombophilie als eine mögliche Ursache für habituelle Aborte (Schneider et al. 2016). Erklärend hierfür scheint weniger, das vermehrte Auftreten von Thrombosen in plazentaversorgenden Gefäßen, sondern viel eher eine Störung der Throphoblastendifferenzierung. Dies ist ein Erklärungsansatz für jene Abortgeschehen, die in den frühen Phasen der Schwangerschaft auftreten und noch kein ausgebildetes Gefäßsystem der Plazenta aufweisen. Aktivierte Gerinnungsfaktoren können einen Zelltod induzieren und somit die Throphoblastendifferenzierung verhindern. Metaanalysen belegen, dass hereditäre Thrombophilien mit habituellen Aborten assoziiert sind. Dabei zeigte sich in retrospektiven Fall-Kontroll-Studien ein etwa 2-fach höheres Risiko für Frauen mit heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation oder einer Prothrombinmutation mehrere Aborte zu erleiden. Für sporadische Abortereignisse erwiesen sich ähnliche Risikokonstellationen (Middeldorp 2007). Während die Prothrombinmutation nicht sicher mit habituellen Aborten assoziiert werden kann und Ergebnisse sich sehr heterogen präsentieren, scheint der Einfluss einer Faktor-V-Leiden-Mutation am ehesten gesichert zu sein (Pritchard et al. 2016). Auch in einer Metaanalyse von zehn prospektiven Kohortenstudien, konnte ein leicht erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt bei Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation gezeigt werden (Rodger et al. 2014b). Protein C-, Protein S- und Antithrombinmangel haben häufig keinen signifikanten Einfluss auf eine Abortneigung, dies mag an den kleinen Stichprobengrößen liegen und bedarf weiterer Forschung. Der Zusammenhang zwischen einem Antiphospholipidsyndrom und einem Abort ist dahingegen belegt. Auch für die homozygote MTHFR Mutation oder einer Hyperhomocysteinämie präsentieren sich die Ergebnisse sehr heterogen und ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Fehlgeburten kann derzeit nicht bestätigt werden (Pritchard et al. 2016). Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfiehlt eine Thromboseprophylaxe während der Schwangerschaft mit Heparinen abhängig von thrombophilen Risikofaktoren, Eigenanamnese und Familienanamnese (DGGG- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018).

2 Methoden

1.1 Ethik

Die vorliegende Studie wurde nach den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki in seiner überarbeiteten, aktuell gültigen Form, durchgeführt. Ein schriftliches Einverständnis aller Teilnehmer, sowie ein aktuelles Ethikvotum liegt vor.

1.2 Studiendesign

Die retrospektive Fall- Kontrollstudie untersucht, ob und inwieweit ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von arteriellen Thrombosen oder Aborten im jungen Erwachsenenalter (19 – 64 Jahre) und verschiedenen hereditären und erworbenen thrombophilen Risikofaktoren besteht. Dazu wurde ein norddeutsches Patientenkollektiv mit einem norddeutschen gesunden Blutspenderkollektiv verglichen. In einem Zweiten Teil der Untersuchung wird der Einfluss möglicher Risikofaktoren auf das Auftreten von Rezidiven untersucht.

Fragestellungen dieser Studie sind:

- Liegt ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation, Faktor II G20210A Mutation, MTHFR C677T Mutation, erhöhten Lipoprotein (a) Plasmawerten, erhöhten F VIII- und von Willebrand-Faktor-Plasmawerten in einem norddeutschen Patientenkollektiv und dem Auftreten von
 - a) arteriellen Thrombosen
 - b) Abortenvor und unterscheiden sich diese von der Kontrollgruppe?
- Haben eine Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation oder Faktor II G20210A Mutation), erhöhte Faktor VIII-Plasmawerte, erhöhtes Lipoprotein (a) oder das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie 10 Jahres-Überleben?

1.3 Bildung der Kohorten

Sowohl die Kontroll- als auch die Indexpatientengruppe umfasst Frauen und Männer im Alter von 18 – 64 Jahren. Alle anderen Altersgruppen wurden ausgeschlossen. Insgesamt befinden sich zusammen 524 Frauen und 552 Männer in beiden Gruppen.

1.3.1 Indexpatienten

Alle Patienten sind Patienten des Gerinnungszentrums des UKSH in Lübeck oder Kiel und wurden dort im Behandlungszeitraum von 2010 – 2016 untersucht und nach Einwilligung in einer Datenbank erfasst. Abbildung 6 zeigt die Rekrutierung der Studienteilnehmer sowie Ausschlusskriterien.

Patienten mit einer arteriellen Thrombose

Die Gruppe der Indexpatienten mit einer arteriellen Thrombose besteht aus 238 Patienten. Davon sind 156 weiblichen und 82 Patienten männlichen Geschlechts. Eingeschlossen wurden Patienten mit Schlaganfall, einer transitorisch ischämischen Attacke, einem Myokardinfarkt, einer pAVK oder einer Zentralarterienthrombose des Auges. Die oben genannten Diagnosen wurden durch bildgebende Verfahren verifiziert.

Ausgeschlossen wurden Patienten, dessen Blutwerte unter laufender Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulanzen bestimmt wurden. In Tabelle 1 sind die Merkmale der Studienpopulation aufgelistet. Für die Überlebenszeitanalyse wurden Patienten unter laufender Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulantien eingeschlossen. Die Merkmale dieser Studienpopulation sind in Tabelle 5 erfasst.

Patienten mit einem Abort

In der Gruppe der Indexpatienten mit Abort befinden sich 211 Patientinnen. Alle erlitten mindestens einen Abort oder eine Totgeburt. Näher klassifiziert wurden die Patientinnen anhand eines Fragebogens zur Abortneigung (siehe Anlage). Ausgeschlossen wurden auch hier Patientinnen, die während des Zeitraums der Blutabnahme eine Antikoagulation mit Marcumar oder direkten oralen Antikoagulanzen durchführten. In Tabelle 9 sind die Merkmale der Studienpopulation aufgelistet

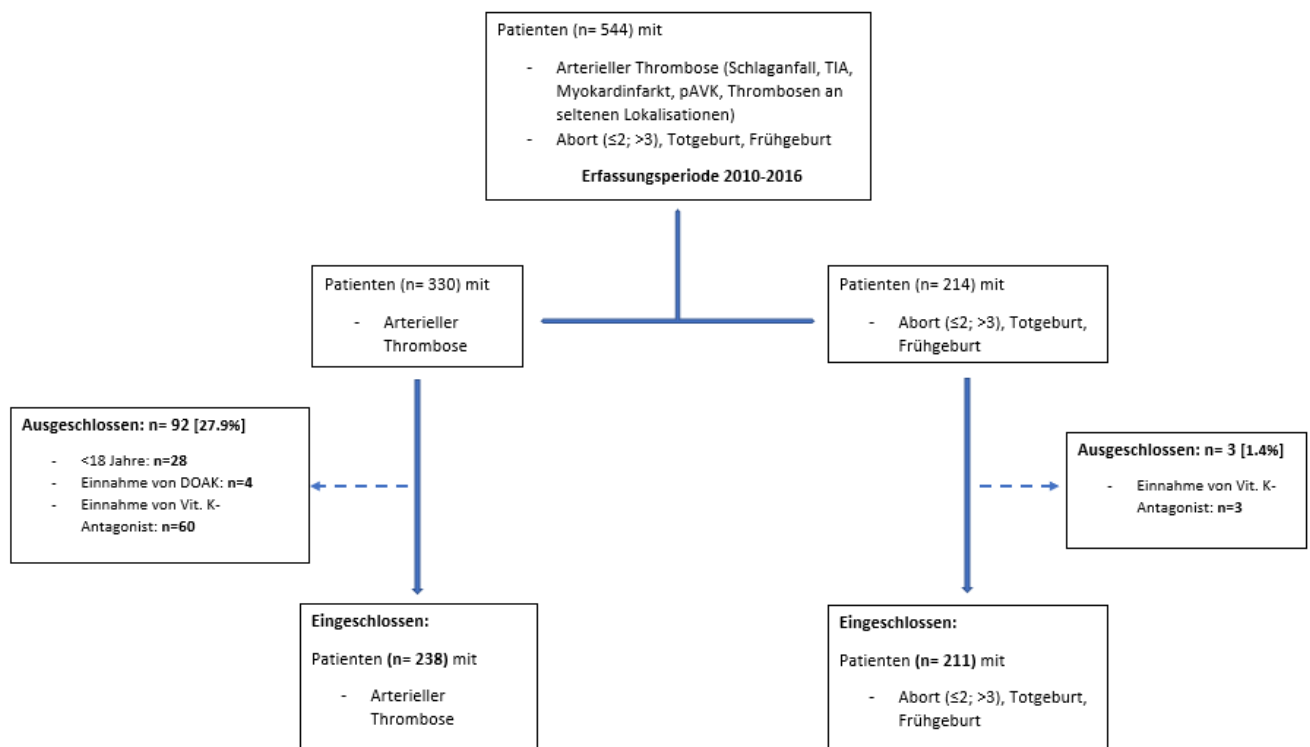


Abbildung 6: Flow Chart Patientenselektion: Ausschlusskriterien waren das Alter < 18 Jahre, sowie die Einnahme von DOAK (direkte orale Antikoagulanzen) und Vitamin-K-Antagonisten (Vit. K- Antagonisten)

1.3.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe besteht aus norddeutschen gesunden Blutspendern, die im Blutspendenzentrum des UKSH Kiel rekrutiert wurden. Ihnen wurde nach einer 12 stündigen Fastenperiode venöses Blut abgenommen. Die Daten der Blutspender wurden von 04/2014 – 06/2015 erfasst. Eingeschlossen waren Spender, die zuvor schon Blut gespendet haben und dessen Voraussetzung für die Blutspende somit bereits erfüllt war. Genetische Polymorphismen wie FV-Leiden, PT, MTHFR waren keine Ausschlusskriterien. Die Kohorte wurde nicht genetisch vorselektiert.

Ausgeschlossen waren alle Spender, die zu diesem Zeitpunkt Antikoagulanzen eingenommen haben, mit Ausnahme der Einnahme von ASS. Die Blutspender haben zu Fragebögen bezüglich Vorerkrankungen, Lebensstil und der Familienanamnese ausgefüllt (Nowak-Göttl et al. 2017).

Eingeschlossen in die Kontrollgruppe dieser Arbeit wurden Blutspender, die selbst keine thromboembolischen Ereignisse (insbesondere Schlaganfall, Myokardinfarkt, Venenthrombosen, Aborte) erlitten haben und auch dessen Familienanamnese frei von jeglichen Ereignissen ist. Es wurden jene mit positiver Familienanamnese ausgeschlossen, die selbst einen erhöhten Plasmawert

für Lp(a) aufwiesen. Da Lp(a) eine hohe Penetranz aufweist, war dies nötig, um eine Prävalenz von erhöhten Lp(a) Werten, wie sie in einer europäischen Normalbevölkerung vorhanden ist, zu erlangen.

Für den Vergleich der Indexpatienten mit Abort wurden nur die Frauen des Blutspenderkollektivs in die Kontrollgruppe eingeschlossen.

1.4 Dateneingabe

Seit 2010 behandelt und diagnostiziert das Gerinnungszentrum des UKSH unterschiedliche Formen von Gerinnungsstörungen. Die Patienten erhalten eine schematisierte Gerinnungsdiagnostik und kommen, je nach Krankheitsbild, zu regelmäßigen Kontrollen.

Die Gerinnungsdiagnostik beinhaltet eine ausführliche Anamnese (Familienanamnese, Vorerkrankungen, aktuelle Beschwerden und mögliche Trigger-Faktoren). Zudem wird ein standardisiertes Thromboseprogramm durchgeführt, dieses beinhaltet eine Laboruntersuchung aller wichtigen hämostaseologischen Parameter und gegebenenfalls genetische Diagnostik. Bei Verdacht auf eine Thrombophilie werden vor allem auf die Faktor-V-Leiden-, die Prothrombin- und MTHFR-Mutation getestet.

Alle Untersuchungsdaten, dazu gehören Anamnesebögen, Laborergebnisse, externe Arztbriefe und Arztbriefe des Gerinnungszentrums, werden anschließend und nach Zustimmung des Patienten in eine Datenbank übertragen. Die Daten dieser Arbeit stammen überwiegend aus der oben genannten Datenbank. Fehlende Daten wurden aus dem Labormanagementsystem OPUS::L (OSM Gruppe) und dem Laborinformationssystem SWISSLAB (Nexus Gruppe), sowie dem Patientenverwaltungssystem des UKSH ORBIS von AGFA HealthCare entnommen.

1.5 Bestimmung der Parameter

2.5.1 Blutentnahme

Die venöse Blutentnahme erfolgte im Rahmen der Gerinnungssprechstunde. Die meisten Gerinnungsparameter werden im Citrat-Blut bestimmt. Bei der Entnahme wurde darauf geachtet, dass neun Teile venöses Blut mit einem Teil Natriumcitrat-Lösung (0,11 mol/l) gemischt wurden. Wenn eine Abweichung dieses Mischverhältnisses vorhanden war, konnte die Probe nicht ausgewertet werden. Lange Standzeiten sollten vermieden werden. Lipoprotein (a) wurde im Serum oder Lithium-Heparin-Plasma bestimmt. Die molekulargenetische Untersuchung wurde mit EDTA

Blut durchgeführt. Die jeweiligen Monovetten stammten von der Firma Sarstedt. Die nicht-genetischen Parameter wurden jenseits der akuten Abortphase bestimmt, also frühestens (3) – 6 – 12 Monate nach dem Ereignis.

2.5.2 Faktor VIII

Das Untersuchungsmaterial für die FVIII-Bestimmung war Citrat-Plasma in Natriumcitrat Monovetten der Firma Sarstedt. Mittels einer photometrischen Messung wird die FVIII-Aktivität bestimmt. Hierfür wurde das Analysegerät ACL TOP 750 CTS mit Reagenzien der Firma Werfen (München, Deutschland) oder das BCS-XP System mit Reagenzien der Firma Siemens (München, Deutschland) angewendet. Zur Vorbereitung wurde die Probe 10 Minuten bei +15 – +25 Grad Celsius bei 3000g zentrifugiert. Für die Analyse der FVIII-Aktivität wird die Freisetzung von para-Nitroanilin bei 405 nm gemessen. Es entsteht bei der Hydrolyse eines chromogenen Substrates durch aktivierten FX. Da die Menge von FXa bei ideal eingestellten Konzentrationen von Ca^{2+} , Phospholipiden und FIXa direkt abhängig von der FVIII Anwesenheit ist, kann so auf die FVIII-Aktivität geschlossen werden. Die Menge des para-Nitroanilin verhält sich dabei proportional zur FVIII-Aktivität (Thomas 2012).

2.5.3 Von-Willebrand-Faktor-Antigen

Der Von-Willebrand-Faktor wurde mittels Latex-Immunoessay bestimmt. Es wurde ebenfalls Citrat-Plasma verwendet. Zunächst wurde die Probe 10 Minuten bei 3000g zentrifugiert. Die Messung erfolgte am ACL TOP 750 CTS mit Reagenzien der Firma Werfen (München, Deutschland) oder am BCS-XP System mit Reagenzien der Firma Siemens (München, Deutschland). Es wurden mit Antikörper dotierte Latexpartikel der Probe hinzugefügt. Sie agglutinieren in Gegenwart von vWF. Anhand der Trübung der Probe kann auf die Menge des vWF geschlossen werden (Thomas 2012).

2.5.4 Lipoprotein (a)

Lp(a) wurde aus Serum oder Lithium-Heparin-Plasma mit einem Partikel verstärktem immunologischen Trübungstest am Cobas 8000/c502 oder Cobas 8000/c702 und Reagenzien der Firma Roche (Basel, Schweiz) bestimmt. Zur Vorbereitung wurde die Probe bei 3000g für 10 Minuten zentrifugiert. Antikörper beschichtete Latexpartikel agglutinieren mit Lp(a). Die Trübung kann turbidimetrisch bei 600-800nm bestimmt werden (Thomas 2012).

2.5.5 Faktor-V-Leiden, Prothrombinmutation, MTHFR Mutation

Präanalytik

Die DNA Isolation aus 200 µl EDTA Blut wurde am Qiacube (Firma Qiagen, Venlo, Niederlande) mit Reagenzien der Firma Qiagen (Venlo, Niederlande) durchgeführt. Dabei wurden die Leukozyten mittels eines Lysepuffer lysiert. Durch Zugabe von Ethanol wurde die Lyse gestoppt. Das Lysat wurde auf eine Säule gegeben und die DNA von einer Membran gebunden. Nach mehreren Reinigungsvorgängen wurde die DNA mittels Elutionspuffer eluiert. Über eine Konzentrationsmessung wurde kontrolliert, ob die DNA Isolation erfolgreich war. Mit Hilfe eines Pipettierroboters der Firma Tecan (Männedorf, Schweiz), wurde die DNA auf PCR Platten übertragen und im Trockenschrank getrocknet. Es folgte die DNA Genotypisierung.

Genotypisierung

Mittels der Polymerasekettenreaktion wurde die DNA an einem Thermocycler GeneAmp9700 Dual Block PCR System der Firma ThermoFisher Scientific (Waltham, Massachusetts, USA) amplifiziert. Durch Sonden-Hybridisierung wurden dann die verschiedenen Genotypen nachgewiesen. Dies erfolgte am 7900HT Fast Realtime Detection System der Firma ThermoFisher Scientific (Waltham, Massachusetts, USA). Eine Sonden ist an einen fluoreszierenden Farbstoff und an einen Quencher gekoppelt, in dessen Gegenwart der Farbstoff nicht fluoresziert. Nach Hybridisierung der Sonde mit der DNA-Probe, wird die Sonde durch eine Polymerase gespalten und trennt den Farbstoff von der Sonde. Er beginnt zu fluoreszieren. Anhand einer Fluoreszenzmessung konnte so der Genotyp detektiert werden (Thomas 2012). Für jeden Patientenprobe wurden vier Bestimmungen durchgeführt, davon mussten 3 Proben das gleiche Ergebnis haben.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Berechnungen dieser Studie wurden mit dem Programm MedCalc Version 11.6.1 (MedCalc Software, Belgien) durchgeführt.

2.6.1 Deskriptive Statistik

Um Verteilungen verschiedener Merkmale in der Studienpopulation zu erfassen, darzustellen und zu vergleichen wird zunächst deskriptive Statistik angewandt. Sie dient einer ersten Einschätzung der gesammelten Daten.

Verteilungsparameter

Um die Ausprägung von Daten zu erfassen wird meist die zentrale Tendenz mittels Mittelwertes, Medians und Modus berechnet. Für die Darstellung von metrischen Daten werden in dieser Arbeit Mittelwert, Median und die Standardabweichung angegeben.

Das arithmetische Mittel

Das arithmetische Mittel, auch Mittelwert genannt, gibt die zentrale Tendenz einer Verteilung an. Er wird als mathematischer Durchschnitt einer Verteilung berechnet (Hedderich u. Sachs 2018).

Der Median

Der Median entspricht dem 50%-Quantil. Also dem Wert, der sich genau in der Mitte befindet, wenn man eine Stichprobe in zwei gleichgroße Teile teilt. Er ist dadurch nicht so anfällig für Ausreißer (Hedderich u. Sachs 2018).

Die Standardabweichung

Mit der Standardabweichung kann das Maß der Streuung angegeben werden. Sie ergibt sich aus der Quadratwurzel der Varianz. Die Varianz ergibt sich aus der Summe der quadrierten Differenzen der Beobachtungswerte zum Mittelwert (Hedderich u. Sachs 2018).

Quartil

Das Quartil zerlegt die Stichprobe in vier gleichgroße Teile. Es umfasst das 0,25 Quantil, das 0,5 Quantil und das 0,75 Quantil (auch: unteres, mittleres und oberes Quartil genannt). Ein weiteres Maß zur Streuung ist der Interquartilsabstand. Er errechnet sich aus der Differenz zwischen oberster und unterster Quartil und gibt einen Wertebereich an, in dem 50% der Werte in einer Verteilung liegen (Hedderich u. Sachs 2018).

Perzentil

Die Perzentile unterteilt die Stichprobe in hundert gleichgroße Teile. Jedes Perzentil entspricht also 1%. Bei dem 90. Perzentil handelt es sich um eine Verteilung, bei der 90% der Werte unterhalb eines Wertes liegen (Hedderich u. Sachs 2018).

2.6.2 Ermittlung von Unterschieden zwischen Stichproben

Um Unterschiede in den Stichproben zu ermitteln, gibt es je nach Datenbeschaffenheit und Stichprobe verschiedene Verfahren. Im Folgenden wurde der Mann-Whitney-U-Test und der Chi-Quadrat Test angewendet.

Unterschiede in der zentralen Tendenz

Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test untersucht, ob es Unterschiede in der zentralen Tendenz zweier unabhängiger Stichproben gibt. Dabei müssen die Daten nicht normalverteilt und mindestens ordinalskaliert sein. Er gehört damit zu den nichtparametrischen Tests (Hedderich u. Sachs 2018).

Kruskal-Wallis-Test

Sollen nicht nur zwei, sondern mehrere unabhängige Stichproben auf Unterschiede der zentralen Tendenz geprüft werden, so kommt der Kruskal-Wallis-Test zum Einsatz. Er prüft also, ob die unabhängigen Stichproben zu einer gemeinsamen Grundgesamtheit gehören. Auch der Kruskal-Wallis-Test gehört zu den nichtparametrischen Tests und setzt damit keine Normalverteilung der Stichproben voraus. Die abhängige Variable muss dabei mindestens ordinalskaliert sein (Hedderich u. Sachs 2018).

Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung kategorialer Daten

Pearson Chi-Quadrat-Test

Der Pearson Chi-Quadrat-Test prüft, ob zwischen zwei kategorialen Variablen ein Zusammenhang vorhanden ist. Er sagt außerdem etwas über die Stärke des Zusammenhangs aus. Dazu werden zwei kategoriale Daten (ordinal oder nominalverteilt) in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Es werden die erwarteten und beobachteten Wahrscheinlichkeiten verglichen und daraus ein möglicher Zusammenhang errechnet (MedCalc Manual, Stand April 2019).

2.6.3 Darstellung von Zusammenhängen

Verschiedene statistische Tests können Zusammenhänge zwischen Variablen ermitteln. Dabei ist die abhängige Variable die Zielgröße, sie wird durch die unabhängige Variable (Einflussgröße) beeinflusst. Bei der Wahl des statischen Tests ist es von Bedeutung, ob man den Einfluss von nur einer oder mehreren unabhängigen Variablen untersuchen möchte und welches Skalenniveau die Daten besitzen. Für diese Arbeit wurde die logistische Regression für die Analyse von Zusammenhängen gewählt.

Logistische Regression

Mit der logistischen Regression wurden in dieser Studie mögliche Risikofaktoren für das Auftreten einer Thrombose oder Abort auf statistisch nachweisbare Relevanz untersucht. Außerdem wurde sie für die Beurteilung des Zusammenhangs von thrombophilen Risikofaktoren und dem Auftreten eines Rezidivs angewendet.

Die logistische Regression prüft Zusammenhänge zwischen einer dichotomen abhängigen Variable und einer oder mehreren unabhängigen Variablen. Für die abhängige Variable gilt also, dass sie nur zwei Ausprägungen besitzt. In diesem Fall: „Lag oder liegt eine Thrombose/ ein Abort/ ein Rezidiv vor? Ja oder nein“. Sie wird meistens mit „0“ für „nein“ und „1“ für „ja“ codiert. Bei der logistischen Regressionsanalyse wird versucht eine Funktion und dessen Kurve zu ermitteln, die die Daten möglichst passend abbildet und eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit trifft, dass die abhängige Variable den Wert „1“ annimmt. Um die ermittelten Regressionskoeffizienten zu interpretieren, kann man sich die Odds Ratio (OR) zur Hilfe nehmen. Sie ergibt sich aus dem Quotienten der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt und der Wahrscheinlichkeit, dass es nicht eintritt und kann durch Logarithmieren der Regressionskoeffizienten ermittelt werden.

Beträgt die OR= 1 so gibt es keinen Unterschied in den Chancen. Ist die OR>1 bedeutet dies, dass die Chance der ersten Gruppe größer ist. Ist sie <1 ist die Chance der ersten Gruppe kleiner (Hedderich u. Sachs 2018).

Logistische Regressionsmodelle können entweder mit dem Vorwärtsverfahren oder dem Rückwärtsverfahren berechnet werden. Es werden also entweder aufsteigend mehr signifikante unabhängige Variablen ins Modell integriert oder es werden zunächst alle Variablen integriert und dann die nicht signifikanten Variablen aussortiert, bis man zum am besten passenden Modell gelangt (Medcalc Manual, Stand April 2019). Die Modelle in dieser Studie wurden mit dem Rückwärtsverfahren berechnet. Alle Variablen wurden im Modell belassen, wenn $p < 0,2$ war und alle Variablen mit $p > 0,201$ wurden aus dem Modell ausgeschlossen. Die abhängige Variable in dieser Studie ist das Vorliegen einer arteriellen Thrombose/ Abort/ Rezidiv.

Mit dem Konfidenzintervall (KI) lässt sich zeigen, mit welcher Wahrscheinlichkeit der errechnete Wert tatsächlich in einem Wertebereich wiederzufinden ist (Hedderich u. Sachs 2018). Für die folgenden Berechnungen wurde jeweils das 95. KI angegeben.

2.6.4 Überlebenszeitanalyse

Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse kann das Auftreten von Ereignissen in Abhängigkeit von der Zeit beurteilt werden. In vorliegender Studie wird in einem Zeitraum von 10 Jahren nach dem ersten Thrombose Ereignis das Auftreten von Rezidiven in Abhängigkeit vom Geschlecht und weiteren ermittelten Risikofaktoren untersucht.

Kaplan-Meier-Methode

Eine Überlebensfunktion gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis erst nach einem bestimmten Zeitpunkt eintritt bzw. die Wahrscheinlichkeit, mit der man zu einem vorher bestimmten Zeitpunkt ereignisfrei ist. Häufig treten Ereignisse jedoch erst nach dem vorher festgelegtem Beobachtungszeitraum auf. Diese Daten gelten dann als rechtszensiert. Für diesen Umstand gibt es eine Überlebensfunktion, die sich der Kaplan-Meier-Schätzer nennt. Er beachtet Zensierungen während der Beobachtung, indem nach jeder Zensierung die Gesamtzahl aller Daten, die in dieses Modell eingeschlossen wurden, um die jeweilige Anzahl der Zensierungen reduziert wird. Beim nächstfolgenden Ereignis werden die Zensierungen dann nicht mehr in die Berechnungen mit einbezogen. Auch die Daten dieser Studie sind rechtszensiert, 10 Personen erlitten erst nach 10 Jahren ein Rezidiv. Es können weitere Arten der Zensierung unterschieden werden. Linkszensiert bedeutet, dass der Zeitpunkt eines bereits vor dem Beobachtungszeitraum stattgefundenen Ereignis nicht bekannt ist. Intervallzensiert bedeutet, dass Daten außerhalb eines Intervalls nicht bekannt sind.

Der Kaplan-Meier-Kurve liefert einen Graphen, der zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Ereignis auftritt, einen vertikalen Sprung auf der Y-Achse macht. Dazwischen verläuft der Graph horizontal zur X-Achse und Zensierungen werden lediglich mit einem Strich versehen, führen aber nicht zu einer erneuten Stufe. Die Kaplan-Meier-Schätzung liefert zusätzlich Aussagen über die mittlere Überlebenszeit. Das mediane Überleben gibt an, zu welchem Zeitpunkt 50% der Patienten ein Ereignis erlitten haben. Bewegt sich der Graph nicht unter 0,5, so kann das mediane Überleben nicht angegeben werden. Das mittlere Überleben gibt den durchschnittlichen Zeitpunkt an, zu dem die Patienten noch kein Ereignis erlitten haben (Hedderich u. Sachs 2018). Im Folgenden wurde die Kaplan-Meier-Schätzung verwendet, um das rezidivfreie Überleben (\pm Standardfehler) von Männern und Frauen zu vergleichen. Als Rezidiv und somit als Endpunkt wurden thromboembolische Ereignisse wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, andere arterielle Verschlüsse und venöse Thromboembolien angesehen.

Log-Rank-Test

Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob die Überlebenszeiten der Kaplan-Meier-Schätzung einen signifikanten Unterschied zwischen zwei oder mehr unabhängigen Stichproben aufweist, wird der Log-Rank-Test durchgeführt. Er vergleicht zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Ereignis stattfand, Anzahl der Ereignisse und die Anzahl der Personen, die zu diesem Zeitpunkt dem Risiko ein Ereignis zu erleiden noch ausgesetzt sind. Ähnlich dem Chi-Quadrat-Test werden diese Daten dann mit den erwarteten Daten verglichen und zur Berechnung genutzt (Hedderich u. Sachs 2018).

Hazardfunktion und Hazard ratio

Die Hazardfunktion beschreibt die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt. Sie wird auch Ereignisrate genannt, da die bereits verstrichene ereignisfreie Zeit zu einem bestimmten Zeitpunkt mit beachtet wird. Setzt man zwei Eintrittswahrscheinlichkeiten miteinander ins Verhältnis, so erhält man das Hazard Ratio (HR). Es gibt an wie viel höher die Ereignisrate der einen Gruppe im Vergleich zu der anderen Gruppe ist. Ist das Hazard Ratio > 1 bedeutet dies, dass das Ereignisrisiko in Gruppe 2 größer als in Gruppe 1 ist. Ein Hazard Ratio < 1 bedeutet, dass das Ereignisrisiko von Gruppe 2 geringer als von Gruppe 1 ist. Ein Hazard ratio von 1 bedeutet, dass kein Gruppenunterschied nachweisbar ist (Zwiener et al. 2011).

Cox-Regressionsanalyse

Mehrere Einflüsse auf die Überlebenszeit können mit Hilfe der Cox Regressionsanalyse untersucht werden. Sie betrachtet also die Hazardfunktion in Zusammenhang mit verschiedenen Einflussfaktoren. Anhand der ermittelten Regressionskoeffizienten kann das Hazard Ratio abgeschätzt werden (Ziegler et al. 2004). Auch in diesen Berechnungen wurden mit dem Rückwärtsverfahren alle Faktoren mit einem $p > 0.201$ ausgeschlossen. Untersucht wurde der Einfluss auf die Überlebenszeit von folgenden Faktoren: Vorliegen einer Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombinmutation), erhöhter Faktor VIII (Blutgruppe Non-0: $>200\%$; Blutgruppe 0: $>150\%$), erhöhtes Lipoprotein (a) ($>30\text{mg/dL}$ / $>75\text{ nmol/l}$) und Geschlecht. Es wird zusätzlich das 95. KI angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Arterielle Thrombosen

238 Patienten mit einer arteriellen Thrombose wurden auf unterschiedliche erworbene und hereditäre Risikofaktoren untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Im Folgenden sind die Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt.

3.1.1 Merkmale der Studienpopulation

Einen Überblick über die Merkmale der Studienpopulation liefert Tabelle 1. Zum Zeitpunkt der Thrombose waren die Patienten zwischen 18 und 64 Jahre alt. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 41 Jahren (SD: ± 11.81 Jahre). 156 der Indexpatienten waren weiblichen Geschlechts (65.5%). Knapp zwei Drittel der Patienten erhielten die Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls (n=148; 62.2%). Bei weiteren 20% (n=19,3) wurde eine transischämische Attacke diagnostiziert. 17 Personen (7.1%) erlitten einen Myokardinfarkt. Bei fast 10 % (n=23) lag eine pAVK oder eine Thrombose an einer anderen Lokalisation (Aorten Bifurkation n=2; Arteria lienalis n=1, Arteria centralis retinae n=6, Arteria brachialis n=1; Arteria tibialis anterior n=1). Bei 175 Patienten (73.5%) lag mindestens ein Trigger für das Ereignis vor. Knapp ein Drittel (n=74) aller Patienten haben zum Zeitpunkt der Thrombose geraucht, davon mehr als die Hälfte über 10 Zigaretten am Tag. Bei 9 Personen (3.8%) trat das Thromboseereignis nach einer Operation oder Immobilisation auf. 18.6 % (n=29) nahmen ein orales Kontrazeptivum ein. 13 Personen (5.5%) waren zum Zeitpunkt der Thrombose adipös mit einem BMI ≥ 30 . Mehr als zwei Fünftel (n=41.6%) hatten eine diagnostizierte Grunderkrankung, dazu zählten insbesondere Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiale Vitien, Autoimmunerkrankungen, akute Entzündungen, metabolisches Syndrom und bösartige Neubildungen.

	Patienten mit arteriellen Thrombosen (n=238)	Gesunde Kontrollen (n=838)
Alter: Mittelwert [± SD]	40.89 [± 11.81]	36.44 [± 13.46]
Weibliches Geschlecht	156 (65.5%)	368 (43.9%)
Diagnose: N [%]		
-Schlaganfall	148 [62.2]	-
-TIA	46 [19.3]	-
-Migräne mit Aura	4 [1.7]	-
-Myokardinfarkt/ KHK	17 [7.1]	-
- pAVK	12 [5.0]	-
-Thrombosen an seltenen Lokalisationen	11 [4.6]	-
Trigger-Faktoren: N [%]		
-Rauchen	74 [31.1]	207 [24.7]
> 10 Zigaretten/ Tag	39 [16.4]	-
< 10 Zigaretten/ Tag	35 [14.7]	-
-Immobilisation/ Operation	9 [3.8]	-
- orale Kontrazeptiva	29 [18.6]	164 [44.6]
-Adipositas (BMI ≥30)	13 [5.5]	124 [14.8]
- Grunderkrankung*	99 [41.6]	-
Getriggertes Ereignis	175 [73.5]	-

Tabelle 1: Merkmale der Studienpopulation: Patienten mit arteriellen Thrombosen und gesunde Kontrollen; SD= Standardabweichung; TIA=transitorisch ischämische Attacke; pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit

**Hypertonie, Diabetes mellitus, kardiale Vitien, Autoimmunerkrankungen, akute Entzündungen, metabolisches Syndrom, bösartige Neubildungen*

3.1.2 Faktor VIII und Lipoprotein (a): Perzentilen und Quartile

Die erhobenen FVIII-Aktivitäten wurden in 2 Gruppen eingeteilt und in Tabelle 2.1 dargestellt. Dafür wurde die 90. Perzentile berechnet, die in dieser Studienpopulation bei 159.0 % liegt. Unter der 90. Perzentile lagen die FVIII-Werte von 144 Patienten (61.3%) und von 815 Kontrollen (97.3%). Über oder gleich der 90. Perzentile waren die Werte von 91 Patienten (38.7%) und von 23 Kontrollen (2.7%).

Perzentile	Faktor VIII [%] Median [min – max]	Patienten mit arteriellen Thrombosen (n=235)	Gesunde Kontrollen (n=838)
<90. Perzentile	90.0 [9.0 – 158.0]	144 (61.3%)	815 (97,3%)
≥ 90. Perzentile	182.0 [159.0 – 478.0]	91 (38.7)	23 (2.7%)

Tabelle 2.1: Cut-off Werte für Faktor VIII ≥ 90. Perzentile und < 90. Perzentile

Für die Lp(a)-Werte wurden Quartile erstellt und in Tabelle 2.2 dargestellt. Knapp zwei Drittel (65.9%) der Lp(a)-Werte der Indexpatienten befinden sich in dem 3. und 4. Quartil. Bei den Kontrollen sind es nicht ganz die Hälfte (45.5%) aller Lp(a)-Werte, die sich in den oberen Quartilen befinden.

Quartil	Lipoprotein (a) [nmol/l] Median [min – max]	Patienten mit arteriellen Thrombosen (n=235)	Gesunde Kontrollen (n=838)
1.	7.0 [0.7 – 7.0]	43 (18.3%)	288 (34.4%)
2.	9.6 [7.007 – 12.5]	37 (15.8%)	169 (20.1%)
3.	21.95 [12.6 – 38.0]	72 (30.6%)	196 (23.4%)
4.	106.0 [38.16 – 955.0]	83 (35.3%)	185 (22.1%)

Tabelle 2.2: Cut-off Werte für Lipoprotein(a) 1., 2., 3., 4. Quartil

3.1.3 Deskriptive Statistik

Bei jedem fünften Patienten (n=47) konnte eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt werden. Die homozygote Variante war nicht vertreten. In der Kontrollgruppe hatten 5.5% (n=46) eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation. Auch die Prothrombinmutation trat signifikant häufiger in der Indexpatientengruppe auf (p= 0,0048). Sie konnte bei 6.7% (n= 16) der Patienten und bei 2.7% (n=22) der Kontrollen nachgewiesen werden. Die homozygote MTHFR Mutation trat ebenfalls etwas häufiger in der Patientengruppe auf (n= 27, 11.3%; Kontrollen n= 79; 9.4%). Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Dahingegen zeigte sich bei Patienten mit arteriellen Thrombosen ein signifikant höherer Plasmaspiegel für Lp(a) (28.85 nmol/l; Kontrolle:11.1 nmol/l; p=<0,0001) und eine

höhere Aktivität des FVIII (147 %; Kontrolle: 86.5 %; $p < 0,0001$) und von von-Willebrand-Faktor (137 %; Kontrolle: 105.0 %; $p < 0,0001$). Außerdem lag die FVIII-Aktivität bei knapp 40% der Indexpatienten über der 90. Perzentile ($n=91$; Kontrolle: $n=23$ (2.7%); $p < 0,0001$). Keinen signifikanten Unterschied gab es in der Verteilung der Blutgruppen ($p=0.2639$). In der Patientengruppe hatten 65.2% ($n=144$) und in der Kontrollgruppe 60.7% ($n=433$) die Blutgruppe Non-0 (Blutgruppe A, B oder AB). Eine Übersicht der Ergebnisse liefert Tabelle 3.

	Patienten mit arteriellen Thrombosen (n=238)	Gesunde Kontrollen (n=838)	P- Wert
Alter [Jahre] Median [min – max]	42.0 [19.0 – 64.0]	32.63 [18.3 – 64.9]	<0.0001
weibliches Geschlecht	156 (65.5%)	368 (43.9%)	<0.0001
FV* GA u. AA: N [%]	47 [19.7]	46 [5.5]	<0.0001
Faktor II** GA u. AA: N [%]	16 [6.7]	22 [2.7]	0.0048
MTHFR*** TT: N [%]	27 [11.3]	79 [9.4]	0.4516
Lp(a) [nmol/l] Median [min – max]	28.85 [1.4 – 955.0]	11.1 [0.7 – 362.5]	<0.0001
F VIII [%] Median [min – max]	147.0 [42.0 – 478.0]	86.5 [9.0 – 198.0]	<0.0001
vWF:Ag [%] Median [min – max]	137.0 [40.0 – 314.0]	105.0 [10.0 – 272.0]	<0,0001
Blutgruppe Non-0	144 [65.2]	433 [60.7]	0.2693
FVIII \geq 90. Perzentile: N [%]	91 [38.7]	23 [2.7]	<0.0001

Tabelle 3: Deskriptive Statistik: Patienten mit arteriellen Thrombosen und gesunde Kontrollen;

Lp(a)=Lipoprotein (a), vWF= von-Willebrand-Faktor

*FV 1691 G>A; **FII G20210A G>A; ***MTHFR 677 C>T

3.1.4 Logistische Regressionsanalyse

Zunächst wurde die univariate Odds Ratio für mögliche Risikofaktoren berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Fast alle getesteten Faktoren gehen mit einer erhöhten Chance einher, eine

arterielle Thrombose zu erleiden. Von den genetischen Determinanten zeigte sich für die homozygote MTHFR Mutation kein signifikantes Ergebnis [OR 1,19; KI 0.73 – 1.9; p=0,48), jedoch für die Faktor-V-Leiden-Mutation (OR 3.88; KI 2.45 – 6.16; p=<0.0001) und für die Prothrombinmutation (OR 2.51; KI 1.24 – 5.06; p=0.0105). Bei einer erhöhten FVIII-Aktivität \geq der 90. Perzentile, zeigt sich die höchste OR mit 21.98 (KI 13.18 – 36.66; p=<0.0001). Der Quartilenvergleich von Lp(a) zeigte kein signifikantes Ergebnis für den Vergleich zwischen erstem und zweitem Quartil. Jedoch ergibt sich eine erhöhte Chance für das dritte Quartil gegenüber dem ersten Quartil (OR 2.05; KI 1.41 – 2.97; p=0.0002) und für das vierte Quartil gegenüber dem ersten Quartil (OR 2.37; KI 1.63 – 3.42; p=0.0001). In der multivariaten Analyse zeigte sich für die Faktor-V-Leiden-Mutation (OR 4.75; KI 2.79 – 8.08; p=<0.0001), die Prothrombinmutation (OR 3.37; KI 1.54 – 7.37; p=0.0024) und die MTHFR Mutation (OR 1.84; KI 1.06 – 3.18; p=0.0302) eine höhere OR als in der univariaten Analyse. Auch für FVIII-Werte \geq 90. Perzentile (OR 17.36; KI 9.27 – 32.51; p=0.0001) und im Lp(a) Quartilenvergleich (1. vs. 3.: OR 1.85; KI 1.20 – 2.85; p=0.0055; 1. Vs. 4.: OR 2.09; KI 1.36 – 3.23; p=0.0008) ergab sich eine erhöhtes Risiko für das Auftreten einer arteriellen Thrombose. Nur die Werte des vWF erzielten keine signifikanten Ergebnisse in der multivariaten Analyse (OR 1.004; KI 0.9994 – 1.0092; p=0.0842)

Unabhängige Variable	Univariate OR [95% KI]	P- Wert	Multivariate OR [95% KI]	P- Wert
Faktor V* GA u. AA: N [%]	3.88 [2.45 – 6.16]	<0.0001	4.75 [2.79 – 8.08]	<0.0001
Faktor II** GA u. AA: N [%]	2.51 [1.24 – 5.06]	0.0105	3.37 [1.54 – 7.37]	0.0024
MTHFR*** TT: N [%]	1.19 [0.73 – 1.9]	0.48	1.84 [1.06 – 3.18]	0.0302
FVIII \geq 90. Perzentile	21.98 [13.18 – 36.66]	<0.0001	17.36 [9.27 – 32.51]	<0.0001
vWF: Ag [%]	1.01 [1.01 – 1.02]	<0.0001	1.004 [0.9994 – 1.0092]	0.0842
Lp(a) 1. vs 2. Quartil	-	-	-	-
Lp(a) 1. vs 3. Quartil	2.05 [1.41 – 2.97]	0.0002	1.85 [1.20 – 2.85]	0.0055
Lp(a) 1. vs 4. Quartil	2.37 [1.63 – 3.42]	<0.0001	2.09 [1.36 – 3.23]	0.0008

Adjustiert über Alter und Geschlecht

Tabelle 4: Logistische Regression: Univariate und multivariate Odds Ratio (OR) für Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, MTHFR-Mutation, Faktor VIII (FVIII), von-Willebrand-Faktor (vWF), Lipoprotein (a) (Lp(a)) bei arteriellen Thrombosen; KI= Konfidenzintervall

* FV 1691 G>A; **FII G20210A G>A; ***MTHFR 677 C>T

3.2 Rezidivfreies Überleben

Im Folgenden wurde der Einfluss von den detektierten Risikofaktoren aus Abschnitt 3.1 auf das Auftreten von Rezidiven untersucht.

3.2.1 Merkmale der Studienpopulation

Im Rezidiv-Kollektiv befinden sich 190 Frauen (63.5) und 109 Männer (36.5%). Das mittlere Alter lag bei 41 Jahren (SD \pm 11.11 Jahre). Von 299 Patienten erlitten 84 (28.1%) ein Rezidiv in den ersten 10 Jahren nach dem Erstereignis. Über die Hälfte erlitten einen Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke (Schlaganfall: 34.5%; TIA: 23.8%). Ein Viertel (n= 21) erlitt im Verlauf ein venöses Ereignis. Davon hatten 11 Patienten eine tiefe Beinvenenthrombose, einer von ihnen zusätzlich eine Lungenarterienembolie. 7 weitere Patienten hatten ebenfalls eine Lungenarterienembolie. Jeweils eine Person hatte einen Venenastverschluss des Auges, einen Verschluss der Vena Subclavia und eine Thrombophlebitis des Armes. 4 Personen (4.7%) erlitten einen Stentverschluss und weitere 4 Patienten erlitten eine arterielle Thrombose an seltenen Lokalisationen (Arteria renalis n=1; Arteria radialis n=1; Arteria femoralis n=1; Unterschenkel n=1). Unmittelbar vor dem Auftreten des Rezidivs nahm knapp jeder Vierte ein gerinnungshemmendes Medikament ein. Ungefähr 15% nahmen ASS oder Clopidogrel ein. Eine Person nahm niedermolekulares Heparin ein. Bei 6 Personen (7.1%) konnte das Medikament nicht eruiert werden. Merkmale des Rezidiv-Kollektivs sind in Tabelle 5 dargestellt.

	Patienten mit arteriellen Thrombosen (n=299)
Alter: Mittelwert [\pm SD]	40.88 [\pm 11.11]
Weibliches Geschlecht	190 (63.5%)
Rezidiv Ereignis: N [%]	84 [28.1]
Diagnose Rezidiv: N [%]	
-Schlaganfall	29 [34.5]
-TIA	20 [23.8]
-Myokardinfarkt/ KHK	1[1.2]
-Stent Verschluss	4[4.7]
-Thrombosen an seltenen Lokalisationen	4[4.7]
-Venöse Thrombosen	21[25]
Antikoagulation bei Rezidiv: N [%]	20 [23.8]
-TAH	13[15.5]
-niedermolekulares Heparin	1[1.2]
-unbekannt	6[7.1]

Tabelle 5: Merkmale des Rezidiv-Kollektivs: Patienten mit arteriellen Thrombosen und Rezidiven; SD= Standardabweichung; TIA=transitorisch ischämische Attacke; TAH=Thrombozytenaggregationshemmung

3.2.2 Deskriptive Statistik

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten mit Rezidiv waren weiblich. Bei den Patienten ohne Rezidiv waren es mehr als zwei Drittel ($p=0.0660$). Bei jedem vierten Patienten mit Rezidiv ($n=24$) konnte entweder eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation oder eine Prothrombinmutation festgestellt werden. Bei den Patienten ohne Rezidiv war dies bei nur knapp jedem Vierten der Fall ($n=49$; $p=0.052$). Ein Drittel der Patienten mit Rezidiv hatten erhöhte Lp(a)-Werte >75 nmol/l. Bei den Patienten ohne Rezidiv hatten ein Viertel erhöhte Werte für Lipoprotein (a). Eine signifikant höhere FVIII-Aktivität lag bei den Patienten mit Rezidiv vor (166 %; Patienten ohne Rezidiv: 143.0 %; $p=0.0044$). Außerdem lag der FVIII-Wert bei knapp 40% der Patienten mit Rezidiv über dem Cut-Off (Blutgruppe Non-0: $>200\%$; Blutgruppe 0: $>150\%$) (Patienten ohne Rezidiv: $n=41$ (19.6%); $p=0.174$). Eine Übersicht der Ergebnisse liefert Tabelle 6.

	Patienten mit Rezidiv (n=84)	Patienten ohne Rezidiv (n=215)	P- Wert
Alter [Jahre] Median [min-max]	44.0 [19.0 – 62.0]	41.0 [19 – 64.0]	0.0860
weibliches Geschlecht	46 (54.8%)	144 (67%)	0.0660
Thrombophilie: N [%] FV* GA u. AA oder Faktor II** GA u. AA	24 [28.6]	49 [22.8]	0.052
Lp(a) [nmol/l] Median [min – max]	22,8 [1.4 – 487.1]	22.8 [2.1 – 955.0]	0.8299
Lp(a) > 75nmol/l: N [%]	27 [32.1]	55 [25.6]	0.058
Faktor VIII [%] Median [min – max]	166.0 [58.0 – 358.0]	143.0 [42.0 – 478.0]	0.0044
Faktor VIII > Cut-off***: N [%]	31 [37.3]	41 [19.6]	0.174

Tabelle 6: Deskriptive Statistik: Patienten mit arteriellen Thrombosen mit und ohne Rezidiv; Lp(a)= Lipoprotein (a)

* FV 1691 G>A; **FII G20210A G>A; *** >200% bei Blutgruppe Non 0; >150% bei Blutgruppe 0

3.2.3 Logistische Regressionsanalyse

In der univariaten Analyse zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für das männliche Geschlecht (OR 1.68; KI 1.00 – 2.80; p=0.0496) und einen erhöhten Faktor VIII (OR 2.44; KI 1.39 – 4.28; p=0.0018). Auch in der multivariaten Analyse zeigten sich das männliche Geschlecht (OR 1.75; KI 1.02 – 3.0; p=0.04) und erhöhte FVIII-Werte (OR 2.49; KI 1.4 – 4.43; p=0.002) als Risikofaktoren für das Erleiden eines Rezidivs, unabhängig davon, in welchem Zeitraum nach einem Erstereignis dieses aufgetreten ist. Für erhöhte FVIII-Werte ergab sich sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse die höchste OR. Auch bei Lp(a)-Plasmawerten über dem thrombophilen Cut-off zeigt sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs (OR 1.49; KI 0.83 – 2.68). Dieses Ergebnis war jedoch mit einem p=0.18 nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Unabhängige Variable	Univariate OR [95% KI]	P- Wert	Multivariate OR [95% KI]	P- Wert
Männliches Geschlecht	1.68 [1.00 – 2.80]	0.0496	1.75 [1.02 – 3.0]	0.0416
Thrombophilie FV* GA u. AA oder Faktor II** GA u. AA	1.36 [0.77 – 2.4]	0.2966	-	-
Faktor VIII > Cut-Off***	2.44 [1.39 – 4.28]	0.0018	2.49 [1.40 – 4.43]	0.0018
Lp (a) > 75nmol/l	1.38 [0.79 – 2.39]	0.2540	1.49 [0.83 – 2.68]	0.1808

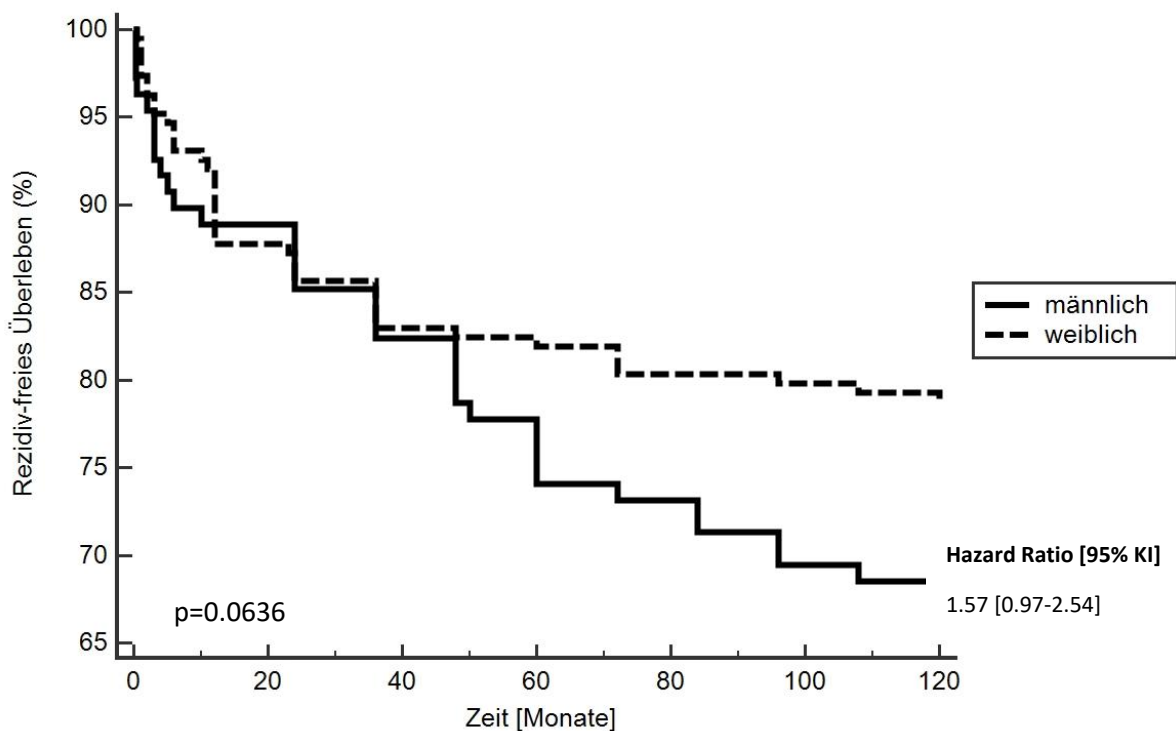
Tabelle 7: Logistische Regression: Univariate und multivariate Odds Ratio (OR) für das Auftreten eines Rezidivs bei Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombinmutation), Faktor VIII (FVIII) >Cut-Off, Lipoprotein (a) (Lp (a)) >75 nmol/l; KI= Konfidenzintervall

* FV 1691 G>A; **FII G20210A G>A; *** >200% bei Blutgruppe Non O; >150% bei Blutgruppe O

3.2.4 Überlebenszeitanalyse

Kaplan-Meier-Schätzung

222 von 296 (75.0%) Patienten mit einer arteriellen Thrombose haben in den 10 Jahre nach dem Erstereignis kein Rezidiv erlitten. 74 Patienten (25.0%) erlitten in dieser Zeit ein oder mehrere Rezidive. Bei drei weiteren Patienten ist der Zeitpunkt des Ereignisses jedoch unklar, weshalb sie in diesem Modell ausscheiden. Die Gesamtwahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben 10 Jahre nach dem Erstereignis beträgt 75.0% ($\pm 2.5\%$). Frauen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben ($78.7\% \pm 3.0\%$) als Männer ($68.5\% \pm 4.5\%$; $p=0.0636$). Das gesamt mittlere rezidivfreie Überleben lag bei 97.9 Monaten (± 2.4 Monate; 95% KI 93.16-102.66). Das mittlere rezidivfreie Überleben der Männer lag bei 93.9 Monaten (± 4.1 ; 95% KI 85.91-101.93) und war damit im Trend kürzer als das der Frauen (100.2 Monate ± 3.0 ; 95% KI 94.31-106.08). Das univariate Hazard ratio beträgt 1.57 (95% KI 0.97-2.54) für das männliche Geschlecht. Abbildung 7 zeigt die beiden Überlebenskurven.



Gruppe: männlich	108	96	89	80	79	75	0
Gruppe: weiblich	188	165	156	154	151	150	0

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben in einem Zeitraum von 10 Jahren abhängig vom Geschlecht

Cox-Regressionsanalyse

Eine Übersicht über die univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse liefert Tabelle 8. Die multivariate Analyse ergab, dass ein erhöhter FVIII (HR 1.94; KI 1.2-3.12; p=0.0067) ein Risiko für das Auftreten von Rezidiven darstellt. Auch für das männliche Geschlecht (HR 1.51; KI 0.95-2.40; p=0.0808), ein erhöhtes Lp(a) (HR 1.46; KI 0.9-2.39; p=0.1270) und eine Thrombophilie (1.45; KI 0.88-2.38; p=0.1436) ergab sich ein Hazard Ratio > 1, jedoch waren diese Ergebnisse nicht signifikant. Auch in der univariaten Analyse zeigten sich erhöhte FVIII-Werte als einziger signifikanter Risikofaktor (HR 1.95; KI 1.21-3.14; p= 0.0058).

Unabhängige Variable	Univariate HR [95% KI]	P- Wert	Multivariate HR [95% KI]	P- Wert
Männliches Geschlecht	1.53 [0.97 – 2.42]	0.0676	1.51 [0.95 – 2.41]	0.0808
Thrombophilie FV* GA u. AA oder Faktor II** GA u. AA	1.49 [0.91 – 2.43]	0.1143	1.45 [0.88 – 2.38]	0.1436
Faktor VIII > Cut-Off***	1.95 [1.21 – 3.14]	0.0058	1.94 [1.20 – 3.12]	0.0067
Lp (a) > 75nmol/l	1.41 [0.87 – 2.29]	0.1584	1.46 [0.9 – 2.39]	0.1270

Tabelle 8: Cox Regressionsanalyse: Univariate und multivariate Hazard Ratio (HR) für das Auftreten eines Rezidivs bei Thrombophilie (Faktor-V-Leiden-Mutation oder Prothrombinmutation), Faktor VIII >Cut-Off, Lipoprotein (a) (Lp (a) >75 nmol/l; KI= Konfidenzintervall

* FV 1691 G>A; **FII G20210A G>A; *** >200% bei Blutgruppe Non O; >150% bei Blutgruppe O

3.3 Aborte

211 Patientinnen mit einem Abort wurden auf unterschiedliche erworbene und hereditäre Risikofaktoren untersucht und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Im Folgenden sind die Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt.

3.3.1 Merkmale der Studienpopulation

Einen Überblick über die Merkmale der Studienpopulation liefert Tabelle 9. Zum Zeitpunkt des Aborts waren die Patientinnen zwischen 18 und 41 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei 30 Jahren. Über die Hälfte der Patientinnen erlitt bis zu zwei Aborte (n=123; 58.3%). Mehr als ein Drittel (n=75) erlitt mehr als drei Aborte. 13 Patientinnen (6.2%) hatten eine Früh- oder Totgeburt. Bei 35.5% der Patientinnen (n=75) lag mindestens ein Trigger für das Ereignis vor. 29 Frauen (13.7%) haben zum Zeitpunkt des Abortes oder einer Früh- oder Totgeburt geraucht. Davon mehr als die Hälfte über 10 Zigaretten am Tag (n=15). 7 Frauen (3.3%) waren adipös mit einem BMI \geq 30. Fast ein Viertel (n=49) waren an Hypertonie, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, akute Entzündungen und/ oder Migräne erkrankt.

	Patienten mit Abort (n=211)	Gesunde Kontrollen (n=368)
Alter: Mittelwert \pm SD]	30.31 \pm 5.7]	34.19 \pm 13.14]
Anzahl Aborte: N [%]		
-bis 2	123 [58.3]	-
- > 3	75 [35.5]	-
Frühgeburt: N [%]	4 [1.9]	-
Totgeburt: N [%]	9 [4.3]	-
Trigger Faktoren: N [%]		
-Rauchen	29 [13.7]	86 [23.4]
> 10 Zigaretten/ Tag	15 [7.1]	-
< 10 Zigaretten/ Tag	14 [6.6]	-
-Adipositas (BMI \geq 30)	7 [3.3]	44 [12]
- Grunderkrankung*	49 [23.2]	-
Trigger vorhanden	75 [35.5]	-

Tabelle 9: Merkmale der Studienpopulation: Patienten mit Abort und gesunde Kontrollen; SD= Standardabweichung;

*Hypertonie, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen, akute Entzündungen, Migräne

3.3.2 Faktor VIII und Lipoprotein (a) Perzentilen und Quantile

Die erhobenen FVIII-Werte wurden in 2 Gruppen eingeteilt und in Tabelle 10.1 dargestellt. Dafür wurde die 90. Perzentile berechnet, die in dieser Studienpopulation bei 171.9 % liegt. Unter der 90. Perzentile lagen die FVIII-Werte von 153 Patienten (73.6%) und von 365 Kontrollen (99.2%). Über oder gleich der 90. Perzentile waren die Werte von 55 Patientinnen (26.4%) und von 3 Kontrollen (0.8%).

Perzentile	Faktor VIII [%] Median [min – max]	Patienten mit Abort (n=208)	Gesunde Kontrollen (n=368)
<90. Perzentile	92.0 [9.0 – 171.0]	153 (73.6%)	365 (99.2%)
≥ 90. Perzentile	205.5 [172.0 – 381.9]	55 (26.4%)	3 (0.8%)

Tabelle 10.1: Cut-off Werte für Faktor VIII ≥ 90. Perzentile und < 90. Perzentile Aborte

Für die Lp(a)-Werte wurden Quartile erstellt. Fast zwei Drittel (61%) der Lp(a)-Werte der Indexpatienten mit Abort befinden sich in dem 3. und 4. Quartil. Bei den Kontrollen sind es knapp die Hälfte (43.5%) aller Lp(a)-Werte, die sich in dem 3. und 4. Quartil befinden.

Quartil	Lipoprotein (a) [nmol/l] Median [min – max]	Patienten mit arteriellen Thrombosen (n=205)	Gesunde Kontrollen (n=368)
1.	7.0 [0.7 – 7.0]	40 (19.5%)	119 (32.3%)
2.	9.9 [7.007 – 15.0]	40 (19.5%)	89 (24.2%)
3.	23.51 [15.2 – 42.69]	58 (28.3%)	84 (22.8%)
4.	107.4 [42.7 – 423.57]	67 (32.7%)	76 (20.7%)

Tabelle 10.2: Cut-off Werte für Lp(a) 1., 2., 3., 4. Quartile Aborte

3.3.3 Deskriptive Statistik

Bei mehr als jeder fünften Patientin (n=46) konnte eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation festgestellt werden. Die homozygote Variante war nicht vertreten. In der Kontrollgruppe hatten 5.4% (n=20; p=<0.0001) eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation. Auch die Prothrombinmutation trat signifikant häufiger in der Indexpatientengruppe auf (p= 0,0230). Sie konnte bei 6.6% (n= 14) der Patientinnen und bei 2,7% (n=10) der Kontrollen nachgewiesen werden. Die homozygote MTHFR Mutation trat ebenfalls häufiger in der Patientengruppe auf (n= 30 (14.2%); Kontrollen n= 38 (10.3%); p=0.058). Es zeigte sich ein signifikant höherer Plasmaspiegel für Lp(a) (Median: 22.8 nmol/l; Kontrolle: 11.3 nmol/l; p=<0.0001) und signifikant höhere Werte für FVIII (133.0 %; Kontrolle: 85.0 %; p=<0,0001) und für den von-Willebrand-Faktor (119.0 %; Kontrolle: 106.0 %; p=0.0003). Außerdem lag der FVIII-Wert bei 26.1% der Indexpatienten über der 90. Perzentile (n=55; Kontrolle: n=3 (0.8%); p=<0.0001). In der Patientengruppe hatten 63.6% (n=131) und in der Kontrollgruppe 48.0% (n=177) die Blutgruppe Non-0 (Blutgruppe A, B oder AB). Eine Übersicht der Ergebnisse ist in Tabelle 11 dargestellt.

	Patienten mit Abort (n=211)	Gesunde Kontrollen (n=368)	P- Wert
Alter [Jahre] Median [min – max]	30.0 [19.0 – 41.0]	28.17 [18.4 – 64.5]	0.4828
FV* GA u. AA: N [%]	46 [21.8]	20 [5.4]	<0.0001
Faktor II** GA u. AA: N [%]	14 [6.6]	10 [2.7]	0.0230
MTHFR*** TT: N [%]	30 [14.2]	38 [10.3]	0.058
Lp(a) [nmol/l] Median [min – max]	22.8 [1.8 – 423.6]	11.3 [0.7 – 362.5]	<0.0001
F VIII [%] Median [min-max]	133.0 [31.0 – 381.0]	85.0 [9.0 – 194.0]	<0.0001
vWF:Ag [%] Median [min-max]	119.0 [27.0 – 448.0]	106.0 [10.0 – 233.0]	0,0003
Blutgruppe Non-0	131 [63.6]	177 [48.0]	0.1654
FVIII ≥ 90. Perzentile: N [%]	55 [26.1]	3 [0.8]	<0.0001

Tabelle 11: Deskriptive Statistik: Patienten mit Abort und gesunde Kontrollen;

Lp(a)=Lipoprotein (a), vWF= von-Willebrand-Faktor

* FV 1691 G>A; **FII G20210A G>A; ***MTHFR 677 C>T

3.3.4 Logistische Regressionsanalyse

Zunächst wurde die univariate Odds Ratio für mögliche Risikofaktoren berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Für Trägerinnen der Faktor-V-Leiden-Mutation (OR 3.68; KI 2.00 – 6.75; $p < 0.0001$) und der Prothrombinmutation (OR 2.49; KI 1.02 – 6.07; $p = 0.0440$) zeigte sich in der univariaten Analyse eine signifikant höhere Chance einen Abort zu erleiden, jedoch konnte dies in der multivariaten Analyse für die Prothrombinmutation nicht gezeigt werden (OR 2.57; KI 0.95 – 7.0; $p = 0.0640$). Die Ergebnisse für die Faktor V 1691 Mutation sind auch in der multivariaten Analyse signifikant (OR 3.26; KI 1.63 – 6.51; $p = 0.0008$). Die MTHFR Mutation führte weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse zu signifikanten Ergebnissen (OR 1.50; KI 0.87 – 2.58; $p = 0.1405$). In der multivariaten Analyse wurde sie aus dem Modell ausgeschlossen. Für FVIII-Werte \geq der 90. Perzentile, zeigt sich die höchste OR mit 37.47 (KI 11.39 – 123.3; $p < 0.0001$) in der univariaten Analyse. Der Quartilenvergleich von Lp(a) zeigte kein signifikantes Ergebnis für den Vergleich zwischen erstem und zweitem Quartil. Jedoch ergibt sich ein erhöhtes Risiko für das dritte Quartil gegenüber dem ersten Quartil (OR 1.86; KI 1.18 – 2.93; $p = 0.0079$) und für das vierte Quartil gegenüber dem ersten Quartil (OR 2.22; KI 1.41 – 3.49; $p = 0.0006$). Für FVIII-Werte \geq 90. Perzentile (OR 36.01; 10.72 – 120.9; $p < 0.0001$) und im Lp(a) Quartilenvergleich 1. Quartil vs. 4. Quartil (OR 2.29; KI 1.39 – 3.80; $p = 0.0012$) ergab sich in der multivariaten Analyse eine signifikant erhöhte Chance für einen Abort. Die Werte des vWF erzielte in der multivariaten Analyse keine signifikanten Ergebnisse und wurde aus dem Modell ausgeschlossen.

Unabhängige Variable	Univariate OR [95% KI]	P- Wert	Multivariate OR [95% KI]	P- Wert
FV* GA u. AA: N [%]	3.68 [2.00 – 6.75]	<0.0001	3.26 [1.63 – 6.51]	0.0008
Faktor II** GA u. AA: N [%]	2.49 [1.02 – 6.07]	0.0440	2.57 [0.95 – 7.0]	0.0640
MTHFR*** TT: N [%]	1.50 [0.87 – 2.58]	0.1405	-	
FVIII \geq 90. Perzentile	37.47 [11.39 – 123.3]	<0.0001	36.01 [10.72 – 120.9]	<0.0001
vWF: Ag [%]	1.01 [1.01 – 1.015]	<0.0001	-	
Lp(a) 1. vs 2. Quartile	-		-	
Lp(a) 1. vs 3. Quartile	1.86 [1.18 – 2.93]	0.0079	1.48 [0.87 – 2.52]	0.1447
Lp(a) 1. vs 4. Quartile	2.22 [1.41 – 3.49]	0.0006	2.29 [1.39 – 3.80]	0.0012

Adjustiert über Alter

Tabelle 12: Logistische Regression: Univariate und multivariate Odds Ratio (OR) für Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, MTHFR-Mutation, Faktor VIII (FVIII), von-Willebrand-Faktor (vWF), Lipoprotein (a) (Lp (a)) bei Aborten; KI=Konfidenzintervall

* FV 1691 G>A; **FII G20210A G>A; ***MTHFR 677 C>T

4 Diskussion

4.1 Arterielle Thrombosen

Arterielle Thrombosen können für den Patienten schwerwiegende Folgen haben. Im Akutfall ist ein schnelles Handeln, aber auch die Sekundärprophylaxe von großer Bedeutung. Die Sekundärprophylaxe beinhaltet hauptsächlich die Reduktion von exogenen Risikofaktoren, aber auch die medikamentöse Einstellung. Beim Vorliegen einer Thrombophilie könnten regelmäßige hämostaseologische Kontrollen, wie sie auch nach einer venösen Thromboembolie durchgeführt werden, einen Nutzen haben. Dafür ist es wichtig thrombophile Risikofaktoren zu detektieren, vor allem aber zu ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen jenen Risikofaktoren und dem Auftreten von arteriellen Thrombosen besteht. Schlaganfällen, Myokardinfarkten und auch der pAVK gehen atherosklerotische Geschehen voraus. Es konnte mit vorliegender Studie gezeigt werden, dass thrombophile Risikofaktoren, die vor allem mit venösen Thrombosen in Verbindung gebracht werden, ebenso arterielle Thrombosen begünstigen können. Patienten mit einer arteriellen Thrombose wurden mit gesunden Blutspendern verglichen. Beide Kollektive stammen aus Norddeutschland. Man kann in beiden Gruppen einer ähnlichen Prävalenz für die hier untersuchten Mutationen ausgehen.

Vor allem die hereditären Faktoren weisen ein ähnliches Risiko für arterielle Thrombosen auf, wie sie in der Literatur für venöse Thromboembolien zu finden sind (Rosendaal 1999). Dies wird anhand der Ergebnisse der multivariaten Analyse verdeutlicht. Die Faktor-V-Leiden-Mutation hat dabei den größten Einfluss (OR 4.75). Obwohl erhöhte Homocystein Werte mit einem Auftreten von arteriellen Thrombosen assoziiert sind, konnte für eine homozygote MTHFR Mutation nur in der multivariaten Analyse ein Zusammenhang gefunden werden. Die deskriptive Statistik zeigt außerdem keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der MTHFR Mutation bei Patienten und Kontrollen. Eine homozygote MTHFR Mutation begünstigt eine Hyperhomocysteinämie (Eldibany u. Caprini 2007), ist aber nur ein indirekter Marker für den eigentlichen Thrombose begünstigenden Faktor Homocystein. Diese Tatsache könnte ein Erklärungsansatz für den nur schwachen Zusammenhang zwischen einer homozygoten MTHFR Mutation und dem Auftreten von arteriellen Thrombosen liefern. In vorliegender Studie besteht ein Großteil der untersuchten Gruppe aus Patienten mit einem Schlaganfall- oder einer TIA-Anamnese. Über einzelne Gruppen und mögliche Risikokonstellationen kann keine sicherere Aussage getroffen werden. Da Myokardinfarkte und eine pAVK häufig mit einer Atherosklerose vergesellschaftet sind und selten eine ungeklärte Ursache haben, werden die Patienten auch seltener in der Gerinnungssprechstunde vorgestellt. Dies

erschwert die Rekrutierung von einer großen Menge an Patienten mit Myokardinfarkt und pAVK, die für eine fundierte Aussage über einzelne Patientengruppen notwendig wäre. Schlaganfälle treten hingegen zu 20% kryptogen auf und es muss häufiger auch nach weiteren Ursachen gesucht werden (Herm et al. 2017).

Persistierende FVIII-Werte ≥ 90 . Perzentile führen ebenfalls zu einem deutlich erhöhten Risiko für arterielle Thrombosen (OR 17.36). Der Einfluss des FVIII ist besonders für venöse Thrombosen in zahlreichen Studien untersucht und bestätigt worden (Jenkins et al. 2012; Kraaijenhagen et al. 2000). Für arterielle Thrombosen wurde dieser Zusammenhang erstmals für die koronare Herzerkrankung vermutet (Egeberg 1962). Mittlerweile konnten mehrere Studien zeigen, dass von einem Zusammenhang zwischen erhöhten FVIII-Werten und arteriellen Thrombosen ausgegangen werden kann (Kamphuisen et al. 2001). Eine Schwierigkeit bei der Detektion von FVIII als thrombophiler Risikofaktor ist, dass dieser im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion ebenfalls erhöht sein kann. Die Unterscheidung zwischen einer Erhöhung aufgrund einer postthrombotischen Akute-Phase-Reaktion und einer vorher bestehenden Erhöhung ist schwierig. Es stellt sich die Frage nach einem geeigneten Zeitpunkt für die Bestimmung von Faktor VIII Werten. Sie ist erst dann aussagekräftig, wenn die akute Phase Reaktion beendet ist, also nach ungefähr 3 – 12 Monaten (Jenkins et al. 2012). Eine weitere Schwierigkeit der arteriellen Thrombosen ist, dass durch die Atherosklerose zumeist bereits ein Entzündungszustand vorliegt und somit auch die Akute-Phase-Proteine erhöht sind. Für erhöhte FVIII-Werte als unabhängiger Risikofaktor und nicht nur als Folge der akute Phase Reaktion spricht jedoch, dass diese auch nach Adjustierung über das Alter weiterhin ein Risiko darstellt. Je älter der Patient, desto weiter fortgeschritten ist die Atherosklerose und die damit verbundene Entzündungsreaktion. Ein weiteres Argument ist außerdem, dass FVIII-Werte nicht mit der Zunahme des Durchmessers der Intima der Arteria carotis assoziiert sind. Die Verdickung der Intima spricht für eine Zunahme der atherosklerotischen Veränderung und der Entzündungsreaktion (Folsom et al. 1993).

FVIII wird durch vWF stabilisiert, da er in ungebundener Form nur eine kurze Verweildauer hat. Für erhöhte vWF-Werte zeigte sich deshalb in vielen Studien ein Zusammenhang für Thrombosen. Eine Erhöhung des vWF zeigte in vorliegender Studie nur in der univariaten Analyse eine Steigerung des Risikos für arterielle Thrombosen. Weiterhin sind die FVIII-Werte vom ABO-Blutgruppensystem abhängig. Träger der Gruppe Non-O (A, B, AB), haben höhere FVIII-Werte. Sie kommen vor allem über eine Erhöhung der vWF-Werte zustande. Der vWF-Wert war in der Patientengruppe zwar signifikant höher, jedoch konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Blutgruppen gezeigt werden. Ungefähr 30% der genetischen Unterschiede von vWF wird über die Blutgruppenzugehörigkeit erklärt und ca. 50% der FVIII-Erhöhen wird über die Erhöhung von vWF

determiniert (Orstavik et al. 1985; O'Donnell et al. 2000). Dies kann darauf hindeuten, dass auch die unterschiedliche Haltbarkeit von ungebundenem FVIII oder die Affinität von vWF zu FVIII eine Rolle spielt (Kamphuisen et al. 2001). Es liegen wahrscheinlich auch in dieser Studienpopulation zum Teil andere Gründe für die FVIII-Erhöhung vor, dies Bedarf weiteren Nachforschungen.

Der Quartilenvergleich von Lp(a) zeigt, dass Werte der oberen Quartile, mit einem erhöhten Risiko für eine arterielle Thrombose verbunden sind. Dabei haben Werte des vierten Quartils gegenüber dem ersten Quartil eine höhere Odds (OR 2.09), als Werte aus dem dritten Quartil gegenüber dem ersten Quartil (OR 1.85). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass mit steigendem Lp(a)-Wert auch das Risiko für eine arterielle Thrombose zunimmt. Werte des zweiten Quartils gegenüber dem ersten Quartil stellten in dieser Studienpopulation kein Risiko dar. Sie befinden sich weit unterhalb des thrombophilen Cut-off von 30 mg/dL (Manocha u. Srivastava 2016). Auch die Werte des dritten Quartils befinden sich unter diesem Cut-Off, weisen aber im Vergleich zum ersten Quartil schon eine erhöhte Chance auf, eine arterielle Thrombose zu erleiden. In Studien zu venösen Thromboembolien wurde ebenfalls vermutet, dass ein thrombophiles Risiko schon weit unter dem Cut Off von 30 mg/dl entsteht. Es konnte ab einem Wert von 10mg/dL eine Erhöhung des thrombophilen Risikos gezeigt werden (Depka et al. 2000).

Arterielle Thrombosen sind ein multifaktorielles Geschehen. Die Atherosklerose spielt in der Pathogenese eine Rolle und mit ihr die begünstigenden Risikofaktoren, wie Alter und Lebensstil. Eine Thrombophilie kann den Krankheitsverlauf und den Endpunkt, den endgültigen Gefäßverschluss, beschleunigen. In diesem jungen Patientenkollektiv, in dem das Risiko noch nicht vollständig über das Alter determiniert sein dürfte, gewinnt die Thrombophilie vermutlich noch mehr an Bedeutung. Sie kann ein Grund dafür sein, weswegen es in jungen Jahren bereits zu arteriellen Gefäßverschlüssen kommt.

4.2 Rezidivfreies Überleben

Die Kenntnis thrombophiler Faktoren, die Rezidive begünstigen, könnte eine zielgerichtetere Therapie und eine bessere Sekundärprophylaxe ermöglichen. Ihre Detektion ist jedoch schwierig, sodass häufig unklar bleibt, ob eine Thrombophilie den kausalen Grund für ein rezidivierendes Ereignis darstellt. Eine Thrombose ist in den meisten Fällen multifaktoriell bedingt. Bei einer erstmaligen Thrombose summieren sich häufig erworbene und hereditäre Risikofaktoren und bilden ein Gesamtrisiko für das Eintreten jener Thrombose. Die Detektion begünstigender Faktoren und Ursachen für dieses Ereignis führt im besten Falle zu einer Reduktion des Risikoprofils und Behebung der Ursachen. So werden viele bekannte Risiken, wie Bluthochdruck, Adipositas, Nikotinabusus oder

Diabetes mellitus medikamentös oder durch Lebensstiländerung behandelt. Unter der Annahme eines multifaktoriellen Geschehens können diese Maßnahmen bereits zu einer Gesamtrisikoreduktion für eine erneute Thrombose führen. Diese vorherige Adjustierung des Risikoprofils erschwert möglicherweise eine Aussage über die kausale Ursache, sollte es dennoch zu rezidivierenden Thrombosen kommen. Gelingt es trotz dieser Umstände, weitere Risiken für wiederholte thromboembolische Ereignisse festzustellen, könnte mit einer entsprechenden Therapie eine Gesamtrisikoreduktion erreicht werden.

In der Überlebenszeitanalyse dieser Studie zeigte sich vor allem ein Einfluss von erhöhtem FVIII auf das rezidivfreie Überleben. Sowohl unabhängig von dem Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs (OR 2.49), als auch in einem Zeitraum von 10 Jahren nach dem erstmaligen Auftreten einer Thrombose zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das wiederholte Auftreten einer Thrombose bei Patienten mit erhöhten FVIII-Werten. Ein ähnlicher Zusammenhang konnte bereits bei Patienten mit Schlaganfall und dem wiederholten Auftreten von thromboembolischen Ereignissen während des Krankenhausaufenthaltes gezeigt werden (Gouse et al. 2014). Dabei konnte jedoch nicht unterschieden werden, ob die FVIII-Erhöhung aufgrund der postthrombotischen akute Phase Reaktion stattfand oder vorher bereits vorhanden war. In vorliegender Studie zeigt sich die FVIII-Erhöhung in einem Zeitraum von 10 Jahren als ein Risikofaktor für das Erleiden eines Rezidivs. Es ist deswegen davon auszugehen, dass nicht alle FVIII-Erhöhungen Folge einer postthrombotischen akute Phase Reaktion waren, sondern auch einige dieser Erhöhungen persistierend waren. Es werden bereits Modelle untersucht, die genauer vorhersagen sollen, welcher Patient von einer persistierenden FVIII-Erhöhung nach einem Schlaganfall betroffen sein könnte. So ist eine persistierende FVIII-Erhöhung beispielweise mit einem Diabetes mellitus und erhöhten HbA1c Werten assoziiert (Samai et al. 2016). Wenn man diese Voraussage sicher treffen könnte, wäre eine engmaschige Kontrolle sowie eine Thromboseprophylaxe für betreffende Patienten wichtig, um rezidivierende Ereignisse zu vermeiden. Für rezidivierende venöse Thrombosen zeigte sich ebenfalls ein Einfluss von erhöhten FVIII-Spiegeln. Es konnte in diesen Zusammenhang außerdem gezeigt werden, dass entsprechende Patienten von einer längeren Thromboseprophylaxe profitieren könnten (Kyrle et al. 2000). Eine andere Studie konnte wiederum zeigen, dass erhöhte FVIII-Werte ungeachtet der Todesursache auch eine Auswirkung auf die Gesamtmortalität haben. So hatten Patienten mit erhöhten FVIII-Spiegeln im 5-Jahres Verlauf eine höhere Mortalität als Patienten mit FVIII-Werten im Normbereich. In einer weiblichen Kohorte war die Gesamtmortalität noch höher (Kovar et al. 2010).

In Bezug auf das Erleiden von Thrombosen zeigt sich vor allem für Männer im Trend ein schlechteres rezidivfreies Überleben (HR 1.57). Diese Ergebnisse waren aber nicht signifikant. Erst nach 50

Monaten, also etwas mehr als 4 Jahren, liegt die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben deutlich erkennbar unter der für Frauen. Betrachtet man diesen Einfluss unabhängig von der Zeit, so stellt das männliche Geschlecht ein signifikantes Risiko für das Erleiden eines Rezidivs dar (OR 1.75). Um feststellen zu können, ob das Geschlecht nur Einfluss auf das Neuauftreten einer Erkrankung hat oder auch für das rezidivierende Auftreten verantwortlich ist, stellt sich die Frage, ab welchem Zeitpunkt das Ereignis noch als Rezidiv anerkannt werden kann und ab wann es als neues unabhängiges Ereignis zu bewerten ist. So ist die Inzidenz für Schlaganfälle vor allem in jungen Jahren (< 45 Jahre) für Männer höher. Bei Frauen steigt die Inzidenz für Schlaganfälle ab dem 45. Lebensjahr an und gleicht dann der der Männer. Bei den über 80-Jährigen haben schlussendlich Frauen eine höhere Inzidenz für Schlaganfälle (Gibson u. Attwood 2016). Für rezidivierende Schlaganfälle liegen unterschiedliche Ergebnisse bezüglich des Einflusses des Geschlechts vor. In einer chinesischen Schlaganfall Population konnte gezeigt werden, dass Frauen signifikant häufiger ein Rezidiv nach 3, 6 und 12 Monaten erlitten. Nachdem jedoch andere Faktoren wie das Alter und Grunderkrankungen in die Analyse mit einbezogen wurden, gab es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern (Wang et al. 2013). Für rezidivierende venöse Thrombosen konnte gezeigt werden, dass das männliche Geschlecht ein Risiko darstellt (Nowak-Göttl et al., Vortrag ISTH 2019). Ein möglicher Einfluss des Geschlechts auf rezidivierende arterielle Thrombosen ist nicht sicher geklärt und müsste an einer größeren Studienpopulation und wahrscheinlich auch in einem kürzeren Zeitraum untersucht werden.

Für die häufigsten thrombophilen Anlagen konnte kein sicherer Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven nachgewiesen werden. In der logistischen Analyse wurde sie nicht mit ins Modell eingeschlossen und in der Cox-Regression zeigt sich zwar ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Rezidivs, jedoch war diese Beobachtung nicht signifikant. Auch für venöse Thrombosen konnten diese gut etablierten hereditären Risikofaktoren nicht für das Auftreten von Rezidiven verantwortlich gemacht werden (Kyrle et al. 2000). Ein Erklärungsansatz mag sein, dass diese nicht mehr so sehr ins Gewicht fallen, wenn andere Risikofaktoren nach einem ersten Ereignis bereits reduziert wurden. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch für erhöhtes Lp(a). Bei Kindern mit rezidivierendem Schlaganfällen konnte in einer multizentrischen Studie ein erhöhter Lp(a)-Plasmaspiegel als ein möglicher Risikofaktor für Rezidive detektiert werden (Strater et al. 2002; deVeber et al. 2019). Eventuell könnte sich dies auch bei Erwachsenen herausstellen. Dafür wäre die Untersuchung einer größeren Studienpopulation erforderlich.

Diese Studie untersucht nur, ob generell ein Rezidiv aufgetreten ist, ungeachtet davon, ob ein Ereignis zweimal in Folge auftrat oder ob verschiedene Formen (arterielle und venöse Thrombosen) von Gefäßverschlüssen auftraten. Für die genaue Eruierung von Risikofaktoren, müsste man die

verschiedenen Subgruppen genauer untersuchen. Dafür muss prospektiv eine höhere Patientenzahl in die Studie mit eingeschlossen werden. Dies wäre auch wichtig, um die noch unsicheren Ergebnisse für Lp(a), Thrombophilie und das Geschlecht genauer zu beurteilen. Ein retrospektives Studiendesign liefert außerdem nicht genügend Informationen über die Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes nicht mehr erscheinen (Lost to follow-up). Über sie kann keine klare Aussage getroffen werden, ob sie ein Rezidiv erlitten oder nicht.

4.3 Aborte

Ein Abort ist ein häufiges Ereignis. Man geht davon aus, dass jede zweite Schwangerschaft in einem Abort endet. Die Ursachen dafür sind vielseitig und viele von ihnen noch nicht gänzlich verstanden. Es gibt zahlreiche organische Ursachen der Mutter, die ein Fortbestehen der Schwangerschaft nicht mehr möglich machen. Auch der Embryo kann durch genetische Veränderungen oder durch äußere Einflüsse, wie zum Beispiel Noxen, nicht lebensfähig sein. Neben diesen genetischen Aberrationen, die den Embryo betreffen, können auch genetische Veränderungen der Eltern ursächlich sein. So können unter anderem auch Veränderungen in Genen, die die Blutgerinnung betreffen, wenn auch eher selten, ursächlich für einen Abort sein (Schneider et al. 2016). Für diese Studie wurden Frauen mit mindestens einer Fehl- oder Totgeburt mit gesunden weiblichen Blutspenderinnen, die selbst keinen Abort oder ein thromboembolisches Ereignis erlitten, verglichen. Dabei stammen beide Kollektive aus Norddeutschland. Man kann also von einer ähnlichen Prävalenz in beiden Gruppen für die untersuchten genetischen Veränderungen ausgehen.

Vor allem für die heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation zeigt sich ein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt gegenüber nicht Merkmalsträgern (OR 3.26). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen aus der Metanalyse von Pritchard et al aus dem Jahr 2016. Da der Faktor-V-Leiden Polymorphismus bei einer von zwanzig Personen vorkommt, gewinnt dieser Risikofaktor noch weiter an Wichtigkeit. Nicht untersucht werden konnte die homozygote Allelvariante. Sie war weder in der Patienten- noch in der Kontrollgruppe vertreten. Des Weiteren haben die Prothrombinmutation und MTHFR-Mutation nur einen fraglichen Einfluss auf ein Abortgeschehen. In der univariaten Analyse konnte ein erhöhtes Risiko für Träger der beiden Mutationen festgestellt werden (Prothrombinmutation: OR 2.49; MTHFR Mutation: OR 1.5). Sie fallen gegebenenfalls mehr ins Gewicht, wenn gleichzeitig andere Risikofaktoren vorliegen. So ist nach unseren Daten nicht auszuschließen, dass der Lebensstil der Mutter, wie zum Beispiel Rauchen, Alkoholkonsum oder Übergewicht, die auch unabhängig von einer Schwangerschaft zu einer Erhöhung des atherogenen

Risikos führen, während der Schwangerschaft in Kombination mit hereditären thrombophilen Faktoren zu einer erhöhten Abortrate führen.

Andere thrombophile Risikofaktoren, die vor allem venöse und arterielle Thrombosen begünstigen, konnten auch als Abortrisiko detektiert werden. Es gibt viele Untersuchungen, die zwar die hereditären Faktoren wie die Faktor-V-Leiden-Mutation, die Prothrombinmutation, die MTHFR Mutation, den Protein C-, Protein S-, und Antithrombinmangel untersuchen. Jedoch beinhalten diese häufig keine Betrachtung von anderen teilweise erworbenen Faktoren, die für venöse und arterielle Thromboembolien schon gut untersucht sind. So zeigt der Quartilenvergleich von Lp(a), dass Werte der oberen Quartile, mit einem erhöhten Risiko für eine Fehlgeburt verbunden sind. Dabei haben Werte des vierten Quartils gegenüber dem ersten Quartil eine höhere Odds Ratio (OR 2.29), als Werte aus dem dritten Quartil gegenüber dem ersten Quartil (OR 1.48). Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass mit steigendem Lp(a)-Wert auch das Risiko für eine Fehlgeburt zunimmt. Werte des zweiten Quartils gegenüber dem ersten Quartil stellten in dieser Studienpopulation kein Risiko dar. Sie befinden sich weit unterhalb des thrombophilen Cut-off von 30 mg/dL (Manocha u. Srivastava 2016).

Vor allem aber erhöhter FVIII ≥ 90 . Perzentile zeigen in dieser Untersuchung einen Zusammenhang mit Fehlgeburten. Die 90. Perzentile der FVIII-Aktivität dieser Studienpopulation lag bei 171.9 % und somit über dem thrombophilen Cut-off von 150 % (Koster et al. 1995). Während in der Kontrollgruppe nur 3 Frauen (0.8%) mit ihren FVIII-Werten über der 90. Perzentile lagen, waren es in der Patientengruppe 55 Frauen (26.1%). Dieser Unterschied war mit einem $p < 0.0001$ signifikant. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ergab sich eine OR von über 30 beim Vorliegen eines FVIII-Plasmawertes ≥ 90 . Perzentile. FVIII steigt physiologisch in mehreren Phasen in der Schwangerschaft an. Vor allem zwischen der 11. und 16. Schwangerschaftswoche und noch stärker zwischen der 16. und 18. Schwangerschaftswoche (Clark et al. 1998). Eine FVIII-Erhöhung kann zu einer vorübergehenden APC Resistenz führen und tritt vor allem deswegen auch während der Schwangerschaft auf (Mathonnet et al. 1996). Wenn bereits vor der Schwangerschaft eine FVIII-Erhöhung bestand, ist anzunehmen, dass sich diese durch die Schwangerschaft und somit auch die erworbene APC-Resistenz erhöht und es folglich häufiger zu Schwangerschaftskomplikationen kommt. Die vWF-Werte, die auch für einen erhöhten FVIII ursächlich sein können, waren in der Patientengruppe etwas höher. In der multivariaten Analyse konnte ein Einfluss von vWF auf Fehlgeburten allerdings nicht gezeigt werden. Die verschiedenen Blutgruppen (A,B,AB,0) nehmen ebenfalls Einfluss auf den F VIII: vWF-Komplex. In der Verteilung der Blutgruppen, gab es in dieser Untersuchung jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Es stellt sich abschließend die Frage, ob sich Frauen mit Abort in der Vorgeschichte einem Thrombophilie Screening unterziehen sollten und noch viel wichtiger, welche Konsequenz das mögliche Ergebnis auf eine Therapie hat.

Vor allem in Metaanalysen von retrospektiven Studien konnten Zusammenhänge zwischen einer hereditären Thrombophilie und habituellen Fehlgeburten insbesondere in den ersten Schwangerschaftswochen nachgewiesen werden (Sergi et al. 2015). Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie weisen auf einen Zusammenhang hin. In prospektiven Studien konnte dies allerdings nicht oder nur teilweise bestätigt werden, so dass ein Zusammenhang zwischen einer Thrombophilie und dem Auftreten von mehreren Aborten nach wie vor nicht gesichert ist (Rodger et al. 2010). Häufig waren die Fallzahlen in den retrospektiven Studien zu gering und die Studienpopulation zu heterogen. Auch die vorliegende Studie hat ähnliche Einschränkungen. So müssten die Frauen der Kontrollgruppe mindestens ein Kind bekommen haben, um sagen zu können, dass sie von einem Abortleiden nicht betroffen waren und im Sinne des Studiendesigns als „gesund“ zu gelten. Und auch dies würde für jene Bezeichnung nicht ausreichen, da viele Aborte unbemerkt noch vor Ausbleiben der Menstruation auftreten. In dieser Studie wurden lediglich Frauen mit Abort in der Vorgeschichte aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen. Auch müsste mit Hilfe einer größeren Stichprobe die nicht ganz eindeutigen Ergebnisse für die MTHFR und Prothrombinmutation überprüft werden. Zusätzlich bedarf es einer tiefergehenden Untersuchung von Frauen mit habituellen Aborten, da hier noch andere Risikokonstellationen eine Rolle spielen könnten. Dies ist Bestandteil einer weiteren Dissertation.

Aufgrund der kontroversen Ansichten ist es derzeit nicht empfohlen, ein Thrombophilie Screening bei Frauen mit Aborten durchzuführen. Dies sollte nur durchgeführt werden, wenn es zu einer venösen Thromboembolie während der Schwangerschaft gekommen ist oder eine starke familiäre Vorbelastung vorliegt (American Congress of Obstetrics & Gynecology 2018; DGGG- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe April 2018). Am wichtigsten scheint jedoch, dass sich als Konsequenz aus diesem Ergebnis eine relevante Therapieempfehlung ableiten ließe. Viele Untersuchungen beschäftigten sich diesbezüglich mit der Wirkung von niedermolekularen Heparinen als mögliche Prophylaxe für Schwangerschaftskomplikationen. Es wurden vor allem jene Schwangerschaftskomplikationen eingeschlossen, die durch ein plazentares Problem entstanden sind (also intrauterine Wachstumsretardierung, Fehlgeburt, Frühgeburt und Präeklampsie). In den meisten Untersuchungen wurden nicht nur Frauen mit einer nachgewiesenen Thrombophilie eingeschlossen. Ergebnisse zeigten, dass niedermolekulares Heparin zu keiner Reduktion von Schwangerschaftskomplikationen führte (Rodger et al. 2016). Auch Untersuchungen, die Frauen mit einer nachgewiesenen Thrombophilie zum Gegenstand hatten, konnten keinen Einfluss von

niedermolekularem Heparin auf mögliche Komplikationen zeigen (Rodger et al. 2014a). Lediglich Frauen mit einem erhöhtem Thromboserisiko sollten eine Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin während der Schwangerschaft durchführen (American Congress of Obstetrics & Gynecology 2018; DGGG- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe April 2018). Es bleibt abzuwarten, wie sich das Vorgehen bei Frauen, die mehrere Fehlgeburten erlitten haben, entwickelt. Größere Studien sollten zunächst einen klaren Zusammenhang zwischen hereditären, aber auch erworbenen Thrombophilien und dem Auftreten von Fehlgeburten zeigen. Noch viel wichtiger wird dann die Entwicklung einer suffizienten Prophylaxe sein.

5 Zusammenfassung

Thrombosen können an verschiedenen Lokalisationen auftreten. Eine erste Einteilung ist dabei, ob diese im arteriellen oder venösen Gefäßsystem aufgetreten sind. Für venöse Thromboembolien sind bereits viele hereditäre Risikofaktoren, wie die Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombinmutationen, bekannt. Es ist nach wie vor nicht hinreichend geklärt, ob sich diese Risikofaktoren in ähnlicher Weise auf arterielle Thrombosen (wie Schlaganfall, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit) übertragen lassen. Zudem bestimmen erworbene Risikofaktoren, wie die Einnahmen von oralen Kontrazeptiva, Lebensstil aber auch verschiedene Erkrankungen das Thromboserisiko. Auch bei dem vermehrten Auftreten von Aborten kann eine thrombophile Anlagevariante im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens ursächlich sein.

In dieser Arbeit werden norddeutsche Patienten mit einer arteriellen Thrombose oder Aborten mit gesunden norddeutschen Blutspendern im Alter von 18-64 Jahren im Hinblick auf mögliche thrombophile Risikofaktoren (Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, MTHFR Mutation, Lipoprotein (a)-, Faktor VIII-, und von-Willebrand-Faktor-Erhöhung) verglichen. Dazu wird zunächst mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede für das Vorhandensein thrombophiler Risikofaktoren zwischen den beiden Gruppen geprüft. Mit der logistischen Regressionsanalyse sollen dann mögliche Risikofaktoren für das Erleiden einer arteriellen Thrombose oder Abort eruiert werden. In einem Follow Up wird die Auswirkung dieser Risikofaktoren in einer Überlebenszeitanalyse auf das Auftreten von Rezidiven untersucht.

Sowohl für arterielle Thrombosen als auch für das vermehrte Auftreten von Fehlgeburten konnten ähnliche Risikokonstellationen, wie für venöse Thrombosen, gefunden werden. Vor allem für die Faktor-V-Leiden-Mutation ergab sich in beiden Subgruppen eine Odds Ratio zwischen 3.6 und 5. Für die Prothrombinmutation konnte in der multivariaten Analyse nur für die arteriellen Thrombosen ein relevantes Risiko festgestellt werden (OR 3.37). Die MTHFR Mutation ergab für beide Subgruppen ein leicht erhöhtes Risiko, dies war aber nicht signifikant. Für erhöhte Faktor VIII-Werte \geq der 90. Perzentile konnte sowohl für das Erleiden einer arteriellen Thrombose als auch für einen Abort ein signifikant erhöhtes Risiko festgestellt werden (OR 17 – 36). Dies galt auch für den Quartilenvergleich von Lipoprotein (a). Je höher der Lipoprotein (a)-Wert, desto höher war das Risiko für eine arterielle Thrombose oder Abort. Einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben nahmen vor allem erhöhte Faktor VIII-Werte (HR 1.94). Auch für das männliche Geschlecht deutet sich ein Risiko für das Erleiden von Rezidiven an (OR 1.75). Hereditäre Risiko Faktoren (Faktor-V-Leiden Mutation oder Prothrombinmutation) sowie erhöhte Lipoprotein (a)-Plasmaspiegel hatten keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben.

Die Ergebnisse zeigen, dass die für venöse Thrombosen bereits bekannten Risikofaktoren das Risiko für arterielle Thrombosen oder Aborte zu erhöhen scheinen. Arterielle Ereignisse werden nach wie vor seltener mit einer Thrombophilie in Verbindung gebracht. Ihnen geht zumeist ein atherosklerotisches Geschehen voraus und ist als ein multifaktorielles Ereignis zu verstehen, das durch thrombophile Risikofaktoren begünstigt werden kann. Die Thrombophilie spielt für arterielle Thrombosen vor allem im jüngeren Erwachsenenalter eine Rolle. Bei Verdacht auf eine Thrombophilie können deswegen hämostaseologische Kontrollen sinnvoll sein und als Sekundärprophylaxe dienen. Dies zeigt auch die Untersuchung des rezidivfreien Überlebens vor allem in Bezug auf erhöhte Faktor VIII-Werte. Für die anderen untersuchten Risikofaktoren bedarf es weiterer prospektiver Untersuchungen an einer größeren Studienpopulation. Bei dem Auftreten von Aborten ergibt sich noch keine therapeutische Konsequenz aus einem Thrombophilie-Screening. Eine Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen bei einer Schwangerschaft ist nur nach einem vorherigen venösen thrombotischen Ereignis indiziert.

6 Literaturverzeichnis

1. 1 A Pharma GmbH (August 2017) Fachinformation ASS 100, 100 mg Tabletten. Stand: November 2018. URL: www.1a-files.de/pdf/fi/ass_100___1apharma_tah_fi.pdf
2. Ahamed J, Belting M, Ruf W (2005) Regulation of tissue factor–induced signaling by endogenous and recombinant tissue factor pathway inhibitor 1. *Blood* 105, 2384–2391
3. American Congress of Obstetrics & Gynecology (2018) ACOG Practice Bulletin No. 197. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 132, 18-34
4. Brandt T, Diener H-C, Gerloff C (Hrsg.) (2012) Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, 6. Aufl. Kohlhammer Verlag s.l.
5. Brown MS, Goldstein JL (1987) Teaching old dogmas new tricks. *Nature* 330, 113
6. Brugge JM, Simioni P, Bernardi F, Tormene D, Lunghi B, Tans G, Pagnan A, Rosing J, Castoldi E (2005) Expression of the normal factor V allele modulates the APC resistance phenotype in heterozygous carriers of the factor V Leiden mutation. *J Thromb Haemost* 3, 2695–2702
7. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (13.04.2019) § 31 Personenstandsverordnung. Verordnung zur Ausführung des Personenstandsgesetzes (Personenstandsverordnung - PStV) § 31 Lebendgeburt, Totgeburt, Fehlgeburt. Stand: 13. April 2019. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/pstv/_31.html (abgerufen am: 14. April 2019)
8. Castoldi E, Rosing J (2010) APC resistance. Biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost* 8, 445–453
9. Chinthammitr Y, Vos HL, Rosendaal FR, Doggen CJM (2006) The association of prothrombin A19911G polymorphism with plasma prothrombin activity and venous thrombosis. Results of the MEGA study, a large population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 4, 2587–2592
10. Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID (1998) Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. *J Thromb Haemost* 79, 1166–1170
11. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ (1993) Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C. Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90, 1004–1008
12. Depka Mv, Nowak-Göttl U, Eisert R, Dieterich C, Barthels M, Scharrer I, Ganser A, Ehrenforth S (2000) Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 96, 3364–3368
13. Deutsche Gesellschaft für Angiologie- Deutsche Gesellschaft für Gefäßmedizin (2015) S3-LEITLINIE ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DER PERIPHEREN ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT. Stand: 30. September 2015. URL: <https://www.dga-gefaessmedizin.de/aerzte/leitlinien.html> (abgerufen am: 21. März 2019)
14. deVeber G, Kirkham F, Shannon K, Brandao L, Strater R, Kenet G, Clausnizer H, Moharir M, Kausch M, Askalan R, MacGregor D, Stoll M, Torge A, Dlamini N, Ganesan V, Prengler M, Singh J, Nowak-Göttl U (2019) Recurrent stroke. The role of thrombophilia in a large international pediatric stroke population. *Haematologica*, 3–18

15. DGGG- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (April 2018) Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien/II-liste/deutsche-gesellschaft-fuer-gynaekologie-und-geburtshilfe-dggg.html> (abgerufen am: 18. November 2018)
16. EGEBERG O (1962) Clotting factor levels in patients with coronary atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 14, 253–258
17. Eldibany MM, Caprini JA (2007) Hyperhomocysteinemia and thrombosis. An overview. *Arch Pathol Lab Med* 131, 872–884
18. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A (2005) Risk of ischaemic stroke in people with migraine. Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 330, 63
19. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. URL: <https://vpn.uni-kiel.de/proxy/6d8f942c/https/link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-014-3443-x> (abgerufen am: 19. April 2019)
20. Feinbloom D, Bauer KA (2005) Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 2043–2053
21. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE (1997) Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 96, 1102–1108
22. Folsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE (1993) Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb* 13, 1829–1836
23. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T (2003) Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome. A systematic review of the literature. *Blood* 101, 1827–1832
24. Gibbins JM, Mahaut-Smith MP (Hrsg.) (2012) Platelets and megakaryocytes. Humana Press New York
25. Gibson CL, Attwood L (2016) The impact of gender on stroke pathology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev* 67, 119–124
26. Gomes MPV, Deitcher SR (2004) Risk of Venous Thromboembolic Disease Associated With Hormonal Contraceptives and Hormone Replacement Therapy. A Clinical Review. *Arch Intern Med* 164, 1965–1976
27. Gouse BM, Boehme AK, Monlezun DJ, Siegler JE, George AJ, Brag K, Albright KC, Beasley TM, Leissing C, El Khoury R, Martin-Schild S (2014) New Thrombotic Events in Ischemic Stroke Patients with Elevated Factor VIII. *Thrombosis* 2014, 1–6
28. Hedderich J, Sachs L (2018) *Angewandte Statistik. Methodensammlung mit R*, 16. Aufl. Springer Spektrum Berlin, Germany
29. Heinrich PC, Müller M, Graeve L (2014) *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Springer Berlin Heidelberg Berlin, Heidelberg
30. Herm J, Hoppe B, Siegerink B, Nolte CH, Koscielny J, Haeusler KG (2017) A Prothrombotic Score Based on Genetic Polymorphisms of the Hemostatic System Differs in Patients with

- Ischemic Stroke, Myocardial Infarction, or Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Front Cardiovasc Med* 4, 39
31. Hofmann F, Feil R, Kleppisch T, Schlossmann J (2006) Function of cGMP-dependent protein kinases as revealed by gene deletion. *Physiol Rev* 86, 1–23
 32. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP, O'Donnell JS (2012) Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 157, 653–663
 33. John Danesh (2009) Lipoprotein(a) Concentration and the Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Nonvascular Mortality. *JAMA* 302, 412–423
 34. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM (2001) Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21, 731–738
 35. Kanski JJ (2012) *Klinische Ophthalmologie. Lehrbuch und Atlas*, 7. Aufl. Urban Fischer Verlag - Nachschlagewerke s.l.
 36. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, Chabrier S, Chan A, deVeber G, Fiedler B, Fullerton HJ, Goldenberg NA, Grabowski E, Günther G, Heller C, Holzhauer S, Iorio A, Journeycake J, Junker R, Kirkham FJ, Kurnik K, Lynch JK, Male C, Manco-Johnson M, Mesters R, Monagle P, van Ommen CH, Raffini L, Rostásy K, Simioni P, Sträter RD, Young G, Nowak-Göttl U (2010) Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 121, 1838–1847
 37. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (1995) Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 345, 152–155
 38. Kovar FM, Marsik CL, Joukhadar C, Perkmann T, Haslacher H, Schickbauer T, Kyrle PA, Wagner OF, Endler G (2010) Coagulation factor VIII levels are associated with long-term survival - interactions with gender in a large hospital-based cohort. *Wien Klin Wochenschr* 122, 334–340
 39. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, Buller HR (2000) High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 83, 5–9
 40. Kuhlmann I, Chin D, Rimbach G (2014) *Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und Atherosklerose*. Springer Fachmedien Wiesbaden
 41. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, Weltermann A, Speiser W, Lechner K, Eichinger S (2000) High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 343, 457–462
 42. Levinsky Y, Zeharia A, Yacobovich J, Eidlitz-Markus T (2018) Thrombophilia Testing in High Pediatric Migraine Risk Children With Migraine. *J Child Neurol*, 121-127
 43. Li R, Emsley J (2013) The organizing principle of the platelet glycoprotein Ib-IX-V complex. *J Thromb Haemost* 11, 605–614
 44. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N (2012) Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 366, 2257–2266
 45. Loscalzo J (2006) Homocysteine Trials — Clear Outcomes for Complex Reasons. *N Engl J Med* 354, 1629–1632

46. Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. *Nature* 407, 233
47. Maclean PS, Tait RC (2007) Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Epidemiology, pathogenesis and treatment options. Drugs* 67, 1429–1440
48. Maitrot-Mantelet L, Horellou MH, Massiou H, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G (2014) Should women suffering from migraine with aura be screened for biological thrombophilia? Results from a cross-sectional French study. *Thrombosis Research* 133, 714–718
49. Manocha A, Srivastava LM (2016) Lipoprotein (a). A Unique Independent Risk Factor for Coronary Artery Disease. *Indian J Clin Biochem* 31, 13–20
50. Martinelli I, Mannucci PM, Stefano VD, Taioli E, Rossi V, Crosti F, Paciaroni K, Leone G, Faioni EM (1998) Different Risks of Thrombosis in Four Coagulation Defects Associated With Inherited Thrombophilia. A Study of 150 Families. *Blood* 92, 2353–2358
51. Mateo J, Oliver A, Borrell M, Sala N, Fontcuberta J (1997) Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism-- results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *J Thromb Haemost* 77, 444–451
52. Mathonnet F, DeMazancourt P, Bastenaire B, Morot M, Benattar N, BeufÉ S, Borg J-Y, Giudicelli Y (1996) Activated protein C sensitivity ratio in pregnant women at delivery. *Br J Haematol* 92, 244–246
53. MEDA Pharma GmbH& Co. KG (2015) Fachinformation Marcumar 3mg Tabletten. Stand: November 2018. URL: https://www.marcumar.de/fileadmin/media/.../Fachinformation_Marcumar.pdf
54. Middeldorp S (2007) Thrombophilia and pregnancy complications. Cause or association? *J Thromb Haemost* 5 Suppl 1, 276–282
55. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, Groot PG de, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4, 295–306
56. Mustafa S, Mannhalter C, Rintelen C, Kyrle PA, Knobl P, Lechner K, Pabinger I (1998) Clinical features of thrombophilia in families with gene defects in protein C or protein S combined with factor V Leiden. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9, 85–89
57. Ndonwi M, Broze G (2008) Protein S enhances the tissue factor pathway inhibitor inhibition of factor Xa but not its inhibition of factor VIIa-tissue factor. *J Thromb Haemost* 6, 1044–1046
58. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F (2017) The antiphospholipid syndrome. From pathophysiology to treatment. *Clin Exp Medicine* 17, 257–267
59. Nordestgaard BG, Langsted A (2016) Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease. Insights from epidemiology, genetics, and biology. *J. Lipid Res.* 57, 1953–1975
60. Nowak-Göttl U, Limperger V, Kenet G, Degenhardt F, Arlt R, Domschikowski J, Clausnizer H, Liebsch J, Junker R, Steppat D (2017) Developmental hemostasis. A lifespan from neonates and pregnancy to the young and elderly adult in a European white population. *Blood Cells Mol Dis* 67, 2–13

61. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M (2000) Elevation of FVIII. C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost* 83, 10–13
62. Orstavik KH, Magnus P, Reisner H, Berg K, Graham JB, Nance W (1985) Factor VIII and factor IX in a twin population. Evidence for a major effect of ABO locus on factor VIII level. *Am J Hum Genet* 37, 89–101
63. Pabinger I, Schneider B (1996) Thrombotic Risk in Hereditary Antithrombin III, Protein C, or Protein S Deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16, 742–748
64. Pabinger I, VORMITTAG R (2005) Thrombophilia and pregnancy outcomes. *J Thromb Haemost* 3, 1603–1610
65. Pahus SH, Hansen AT, Hvas A-M (2016) Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke. *Thromb Res* 137, 108–112
66. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM (1996) A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 88, 3698–3703
67. Pötzsch B, Madlener K (2010) *Hämostaseologie*, 2. Aufl. Springer-Verlag Berlin Heidelberg Berlin, Heidelberg
68. Pritchard AM, Hendrix PW, Paidas MJ (2016) Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol* 59, 487–497
69. Prof. Dr. med. Ulrike Nowak-Göttl (2019) Role of gender and ABO-blood group in white adolescents and young adults with first VTE onset. Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Melbourne, 6.-10.07.2019
70. Pschyrembel W (2017) *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, 266. Aufl. De Gruyter Berlin, Boston
71. RAU JC, BEAULIEU LM, HUNTINGTON JA, CHURCH FC (2007) Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost* 5, 102–115
72. Rees DC (1996) The population genetics of factor V Leiden (Arg506Gln). *Br J Haematol* 95, 579–586
73. Rezende SM, Simmonds RE, Lane DA (2004) Coagulation, inflammation, and apoptosis. Different roles for protein S and the protein S–C4b binding protein complex. *Blood* 103, 1192–1201
74. RKI - Gesundheitsberichte der GBE. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/gbe_node.html (abgerufen am: 7. April 2019)
75. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, Seligsohn U, Carrier M, Salomon O, Greer IA (2010) The Association of Factor V Leiden and Prothrombin Gene Mutation and Placenta-Mediated Pregnancy Complications. A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS Med* 7
76. Rodger MA, Gris J-C, Vries, Johanna I P de, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, Middeldorp S, Kaaja R, Langlois NJ, Ramsay T, Mallick R, Bates SM, Abheiden CNH, Perna A, Petroff D, Jong Pd, van Hoorn ME, Bezemer PD, Mayhew AD (2016) Low-molecular-weight heparin and

- recurrent placenta-mediated pregnancy complications. A meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet* 388, 2629–2641
77. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, Clement AM, Coat S, Chan WS, Said J, Rey E, Robinson S, Khurana R, Demers C, Kovacs MJ, Solymoss S, Hinshaw K, Dwyer J, Smith G, McDonald S, Newstead-Angel J, McLeod A, Khandelwal M, Silver RM, Le Gal G, Greer IA, Keely E, Rosene-Montella K, Walker M, Wells PS (2014a) Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS). A multinational open-label randomised trial. *The Lancet* 384, 1673–1683
 78. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks White R, Shachkina S, Wen SW (2014b) Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 12, 469–478
 79. Rosendaal FR (1999) Venous thrombosis. A multicausal disease. *Lancet* 353, 1167–1173
 80. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, Hillarp A, Watzke HH, Bernardi F, Cumming AM, Preston FE, Reitsma PH (1998) Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *J Thromb Haemost* 79, 706–708
 81. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH (1995) High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 85, 1504–1508
 82. Roskamm H, Allgeier J, Hofmann M (Hrsg.) (2004) Herzkrankheiten. Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie ; mit 138 Tabellen, 5. Aufl. Springer Berlin
 83. Ruggeri ZM (2007) The role of von Willebrand factor in thrombus formation. *Thromb Res* 120 Suppl 1, 5-9
 84. Samai AA, Boehme AK, Shaban A, George AJ, Dowell L, Monlezun DJ, Leissing C, Schluter L, El Khoury R, Martin-Schild S (2016) A Model for Predicting Persistent Elevation of Factor VIII among Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25, 428–435
 85. Sanofi Clir SNC (Januar 2018) Fachinformation Plavix 75mg Filmtabletten, Plavix 300mg Filmtabletten. Stand: 2018. URL: <https://mein.sanofi.de/Produkte/Plavix>
 86. Schlaganfall-Gesellschaft D Leitlinien - Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft. URL: <https://www.dsg-info.de/leitlinien.html> (abgerufen am: 7. Dezember 2018)
 87. Schmidt RF, Lang F (Hrsg.) (2007) Physiologie des Menschen. Mit Pathophysiologie, 30. Aufl. Springer Medizin Verlag Heidelberg Berlin, Heidelberg
 88. Schneider H, Husslein P, Schneider K-TM (Hrsg.) (2016) Die Geburtshilfe, 5. Aufl. Springer Berlin, Heidelberg
 89. Schoonjans F (2018) Logistic regression. URL: https://www.medcalc.org/manual/logistic_regression.php (abgerufen am: 14. April 2019)
 90. Sergi C, Al Jishi T, Walker M (2015) Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss. A meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet* 291, 671–679

91. Statistisches Bundesamt (2016) Todesursachen. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html (abgerufen am: 7. April 2019)
92. Strater R, Becker S, Eckardstein A von, Heinecke A, Gutsche S, Junker R, Kurnik K, Schobess R, Nowak-Gottl U (2002) Prospective assessment of risk factors for recurrent stroke during childhood--a 5-year follow-up study. *Lancet* 360, 1540–1545
93. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SIAM, Daly ME, McCall F, Conkie JA, Carrell RW (1994) Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 87, 106–112
94. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, Conkie JA, Bertina RM (1995) Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *J Thromb Haemost* 73, 87–93
95. Taralunga C, Gueguen R, Visvikis S, Regnault V, Sass C, Siest G, Lecompte T, Wahl D (2004) Phenotypic sensitivity to activated protein C in healthy families. Importance of genetic components and environmental factors. *Br J Haematol* 126, 392–397
96. Thomas L (2012) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 8. Aufl. Th-Books Verl.-Ges Frankfurt/Main
97. Thorelli E, Kaufman RJ, Dahlbäck B (1999) Cleavage of factor V at Arg 506 by activated protein C and the expression of anticoagulant activity of factor V. *Blood* 93, 2552–2558
98. Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D (1986) Oral contraceptives and venous thromboembolism. Findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 292, 526
99. Vig S, Chitolie A, Sleight S, Bevan D, Dormandy J, Thompson MM, Halliday A (2004) Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 28, 124–131
100. Wang Z, Li J, Wang C, Yao X, Zhao X, Wang Y, Li H, Liu G, Wang A, Wang Y (2013) Gender Differences in 1-Year Clinical Characteristics and Outcomes after Stroke. Results from the China National Stroke Registry. *PLoS One* 8, 3–6
101. Warren JE, Silver RM (2008) Genetics of pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 51, 84–95
102. Weiler H, Isermann BH (2003) Thrombomodulin. *J Thromb Haemost* 1, 1515–1524
103. Willeke A, Gerdson F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E (2002) Rationelle Thrombophiliediagnostik. *Dtsch Arztebl* 1999, A2111-A2118
104. World Health Organization WHO | Stroke, Cerebrovascular accident. URL: https://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/ (abgerufen am: 7. April 2019)
105. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR (2017) Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood* 129, 1415–1419
106. Ziegler A, Lange S, Bender R (19.11.2004) Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Stand: 19. November 2004. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-2004-836074> (abgerufen am: 28. April 2019)
107. Zwiener I, Blettner M, Hommel G (2011) Survival Analysis. *Deutsches Aerzteblatt Online*

7 Anhang

Veröffentlichung:

Verena Limperger, Piotr Kuta, Andre Franke, Dorothee Kowalski, Antje Torge, Max Köther, Malin Schmeiser, Bettina Kiesau & Ulrike Nowak-Göttl (2019): Role of Gender and ABO-blood Group in White Adolescents and Young Adult Patients with First VTE Onset (Poster Präsentation, ISTH in Melbourne)

Danksagung

Mein Dank gilt allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit zu jeder Zeit tatkräftig unterstützt haben.

Zuallererst danke ich Frau Professor Nowak-Göttl für die engagierte Betreuung und Begleitung dieser Arbeit, für die konstruktiven und kollegialen Gespräche, für das Vertrauen in meine Arbeit und Fähigkeiten, für die freundliche Arbeitsatmosphäre und dafür dass sie stets eine Ansprechpartnerin für Fragen jeglicher Art war und ist.

Herrn Professor Ralf Junker danke ich für die freundliche Aufnahme am Institut für klinische Chemie und für das Verfügung stellen von Arbeitsplätzen und Ressourcen.

Weiter danke ich dem ganzen Team des Gerinnungszentrums für nützliche Hinweise und Anregungen und den freundschaftlichen Umgang in der Abteilung. Ein besonderer Dank gilt hier Herrn Clausnizer, der mir immer mit Rat und Tat beiseite gestanden hat, für das zur Verfügung stellen von Materialien und dem Herstellen von Kontakten.

Herrn Walther danke ich für die geduldige Hilfe bei technischen Fragen, Frau Schmütz und Frau Arp für den Einblick in den Ablauf von Forschung und Lehre und für die gedankliche Unterstützung. Danke, Anabel Scholtis für die umfangreiche Beantwortung aller Fragen zu Arbeitsabläufen im Labor.

Ebenso möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die den ganzen Prozess dieser Arbeit interessiert und tatkräftig mitverfolgt und unterstützt hat. Meinem Vater Rainer danke ich besonders für das Lesen meiner Arbeit und die vielen hilfreichen Hinweise. Meiner Mutter Maud und meiner Schwester Janika danke ich für das offene Ohr zu jeder Zeit und das Mut machen! Danke, Merle für das Lesen meiner Arbeit.

