

Diplomarbeit

**HÄUFIGKEIT EINER DISSEMINIERTEN
INTRAVASALEN GERINNUNG BEI VORZEITIGER
PLAZENTALÖSUNG: EINE RETROSPEKTIVE
ANALYSE**

eingereicht von

Theresa Luise Lindemann

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Mayer-Pickel

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Cervar-Zivkovic

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.11.2014

Theresa Luise Lindemann eh.

Danksagungen

Ich möchte mich bei meinen Betreuerinnen Frau Dr. med.univ. Mayer-Pickel und Frau Ao.Univ. Prof. Dr. med.univ. Cervar-Zivkovic für ihr Engagement und die Zeit bedanken, die sie mir und meiner Diplomarbeit gewidmet haben.

Mein Dank gilt ebenso meinen Eltern und meiner Schwester, die mich bei meinem Studium und in der Korrektur dieser Diplomarbeit stets mit viel Liebe, Geduld und Fürsorge moralisch und natürlich finanziell unterstützt haben. Ohne ihre Hilfe stände ich nun nicht vor dem Abschluss meines Studiums.

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Freund Max aussprechen, der mir seit Studienbeginn in allen Lebenslagen zur Seite gestanden ist.

Auch meinen Freunden und Studienkollegen möchte ich danken. Sie haben das Studium in Graz zu einer unvergesslich schönen Zeit gemacht.

Zusammenfassung

Fragestellung

Die vorzeitige Plazentalösung betrifft etwa 1% aller Schwangerschaften. In 10% der Fälle tritt eine disseminierte intravasale Gerinnungsstörung (DIG) meist unbekannter Primärursache auf. Gegenstand dieser Studie ist eine Analyse der für die DIG prädisponierenden Risikofaktoren sowie die Erarbeitung der Pathophysiologie der vorzeitigen Plazentalösung auf histologischer Basis.

Methodik

Im Rahmen einer retrospektiven Studie der Universitätsfrauenklinik Graz/Österreich wurden zwischen 2002 und 2012 insgesamt 246 Schwangerschaften mit vorzeitiger Plazentalösung analysiert. Untersucht wurden u.a. der Schwangerschaftsverlauf inklusive Komplikationen, das Gestationsalter, prädisponierende Faktoren, das maternale und neonatale Outcome sowie die vorzeitige Plazentalösung betreffenden histologischen Ereignissen.

Ergebnisse

Bei 36 Schwangerschaften (14%) mit vorzeitiger Plazentalösung kam es zum Auftreten einer DIG. Davon wurde bei 20 dieser 36 Frauen (56%) eine Co-Entität mit bekannter gerinnungsaktiver Potenz nachgewiesen: IUFT in 28%, Thrombophilie in 19% und Präeklampsie in 8%. In 222 Fällen (90%) wurde kein Thrombophiliescreening durchgeführt. Das neonatale Outcome zeigte in 42% eine Asphyxie, die neonatale Mortalität lag bei 3%, die mütterliche bei 0%. Die DIC war zu 78% bei Geburten nach der 34. SSW und über 50% um den Geburtstermin aufgetreten.

Schlussfolgerung

Für ein optimales geburtshilfliches Management sollte bei Vorhandensein zusätzlicher gerinnungsaktiver Risikofaktoren immer die Gefahr von Gerinnungsstörungen mit zum Teil schwerwiegenden mütterlichen sowie neonatalen Komplikationen bedacht werden. Die Ergebnisse dieser Studie sowie das Wiederholungsrisiko bei Folgeschwangerschaften unterstreichen die Notwendigkeit einer postpartalen Kontrolle inklusive Thrombophiliescreening. Die histologischen Untersuchungen haben die vorzeitige Plazentalösung als Folge eines chronischen Geschehens demaskiert. In Verbindung mit der DIG rücken Zeichen einer intrauterinen Asphyxie zunehmend in den Vordergrund.

Abstract

Objective

Placental abruption complicates approximately 1% of all pregnancies. 10% of these pregnancies become affected by disseminated intravascular coagulation (DIC), most of them with unknown causes. The objective of the study was to identify risk-factor profiles for DIC and to establish the pathophysiology for placental abruption based on histological examination.

Methods

We reviewed 246 cases of delivered pregnancies with placental abruption between 2002 and 2012 which occurred at the University Gynecology clinic of Graz, Austria. A retrospective study design was used. The histology of 144 placentas could be collected. The study analyzed the course of pregnancy including complications, gestational age, predisposing conditions, maternal and perinatal outcomes and further histologic lesions associated with placental abruption.

Results

The results have shown 36 pregnancies (14%) with DIC occurring after placental abruption. 20 of these cases (56%) had diseases causing the activation of the coagulation system: 28% intrauterine fetal demise, 19% thrombophilia, 8% preeclampsia. In 222 cases (90%) there was no thrombophilia screening implemented. The neonatal outcome showed 42% asphyxia, the total mortality rate of the fetus was 3% and 1% for the mother. DIC occurred in 78% of cases after the 34th week of pregnancy, with more than 50% occurring around the expected date of delivery.

Conclusion

Thrombophilia in pregnancy could result in serious maternal and fetal complications such as placental disruption and DIC. Our histological findings have shown placental abruption occurs as a consequence of chronic placental disorders. The results of the present study support the indication to further postpartal follow-up and prevention of thrombophylic complications and adverse pregnancy outcome in following pregnancies.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Glossar und Abkürzungen	vii
Abbildungs- & Tabellenverzeichnis	ix
Diagrammverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 <i>vorzeitige Plazentalösung</i>	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ursachen und Risikofaktoren	2
1.1.3 Pathophysiologischer Hintergrund	4
1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Therapie	7
1.1.5 Histopathologische Veränderungen der Plazenta	8
1.2 <i>Hämostase</i>	9
1.2.1 Zelluläre Hämostase	9
1.2.2 Plasmatische Hämostase	9
1.2.3 Fibrinolyse	11
1.2.4 Hämostatische Veränderungen in der Schwangerschaft	11
1.3 <i>Disseminierte intravasale Gerinnung</i>	14
1.3.1 Pathogenese	15
1.4 <i>DIG bei vorzeitiger Plazentalösung</i>	19
1.4.1 Anzeichen und Vorgehen	19
1.4.2 Risiken für Mutter und Kind	20
1.4.3 Therapieoptionen	22
2 Material und Methoden	24
2.1 <i>Patientenkollektiv & Datenerhebung</i>	24
2.2 <i>Statistische Auswertung</i>	26
3 Ergebnisse	28
3.1 <i>Risikofaktoren der vorzeitigen Plazentalösung</i>	28
3.2 <i>Outcome nach vorzeitiger Plazentalösung</i>	29
3.2.1 DIG als Folge vorzeitiger Plazentalösungen	29
3.2.2 Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), neonataler Tod post partum und Asphyxie nach vorzeitiger Plazentalösung	30
3.3 <i>DIG und mögliche Einflussfaktoren</i>	30

3.4	<i>Einfluss des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Geburt bzw. der vorzeitigen Plazentalösung</i>	31
3.4.1	Gestationsalter bei vorzeitiger Plazentalösung.....	32
3.4.2	Gestationsalter bei vorzeitiger Plazentalösung und DIG.....	32
3.5	<i>Einfluss des mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der Geburt bzw. der vorzeitigen Plazentalösung</i>	33
3.5.1	Alter der Mutter bei vorzeitiger Plazentalösung gesamt.....	34
3.5.2	Alter der Mutter bei vorzeitiger Plazentalösung und DIG.....	35
3.6	<i>Histologische Veränderungen der Plazenta</i>	36
3.6.1	Histopathologische Veränderungen bei vorzeitiger Plazentalösung .	36
3.6.2	Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei Dissimulierter intravasaler Gerinnung als Folge der vorzeitigen Plazentalösung	37
3.6.3	Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und gleichzeitiger Präeklampsie/ Eklampsie/HELLP	38
3.6.4	Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bzw. präexistentem Hypertonus.....	39
3.6.5	Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und intrauteriner Wachstumsrestriktion	40
3.6.6	Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und gleichzeitiger Thrombophilie.....	41
3.6.7	Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und intrauterinem Fruchttod	42
3.7	<i>Problem: Thrombophiliescreening</i>	43
4	Diskussion	45
4.1	<i>Ursachen der vorzeitigen Plazentalösung</i>	45
4.2	<i>Einfluss des mütterlichen Alters</i>	50
4.3	<i>Einfluss des Gestationsalters</i>	52
4.4	<i>von der vorzeitigen Plazentalösung zur DIG - Risikofaktoren</i>	53
4.5	<i>Thrombophilie-Screening: das Für und Wider</i>	54
4.6	<i>Zusammenfassung und Ausblick</i>	55
5	Literaturverzeichnis	58

Glossar und Abkürzungen

APC – aktiviertes Protein C

APGAR – Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration

aPtt – aktivierte partielle Thromboplastinzeit

ATIII – Antithrombin III

C4bP – Complement 4 Bindungsprotein

CTG – Kardiotokografie

DIG – disseminierte intravasale Gerinnung / Verbrauchskoagulopathie

EPCR - Endothelial Protein C Receptor

FFP – Fresh Frozen Plasma

HELLP – Hemolysis, elevated Liver enzymes, Low Platelet count

Hsp60 – Hitzeschockprotein 60

IL-1 – Interleukin-1

ISTH - International Society on Thrombosis and Hemostasis

IUGR – intrauterine Wachstumsrestriktion

IUFT – intrauteriner Fruchttod

LPS – Lipopolysaccharide

MTHFR - Methyltetrahydrofolatreduktase

MMP-9 – Matrix-Metalloprotease 9

NSAPD - The Nova Scotia Atlee Perinatal Database

PAF – Plättchen aktivierender Faktor

PAI-1 – Plasmin-Aktivator-Inhibitor-1

plgf – Placental Growth Factor

PPH – postpartale Blutung

PROM – premature rupture of fetal membran

PT – Prothrombin

SGA – Small for Gestional Age

SIH – schwangerschaftsinduzierte Hypertonie

sFlt-1 – soluble fsm-like-Tyrosinkinase-1

TAFI - Thrombin-aktivierte-Fibrinolyse-Inhibitor

TDP – Total degradation products

TF – Tissue Faktor

TFPI - Tissue factor pathway inhibitor

TNF – Tumor-Nekrose-Faktor

tPA - Tissue-type Plasminogen-Aktivator

uPA - Urokinase-Plasminogen-Aktivator

VEGF - Vascular Endothelial Growth Faktor

vWF – von Willebrand Faktor

Abbildungs- & Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Akute und chronische Prozesse der vorzeitigen Plazentalösung	6
Abbildung 2: Varianten der vorzeitigen Plazentalösung	8
Abbildung 3: Disseminierte intravasale Gerinnung: Stimulation der Gerinnungsaktivierung und ihrer möglichen Konsequenzen	16
Tabelle 1: Darstellung der Anzahl vorzeitiger Plazentalösungen nach Altersgruppen.....	34
Tabelle 2: Darstellung der Anzahl an DIG nach vorzeitiger Plazentalösung nach Altersgruppen	35
Tabelle 3: Lebendgeborene 2012 nach Altersgruppen der Mutter in Österreich und der Steiermark	51

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Auftreten einer DIG nach geburtshilflichen Komplikationen	14
Diagramm 2: Häufigkeit der maternalen Komplikationen nach Disseminierter intravasaler Gerinnung	20
Diagramm 3: Häufigkeit der fetalen Komplikationen nach Disseminierter intravasaler Gerinnung	21
Diagramm 4: Schwangerschaftskomplikationen in Zusammenhang mit vorzeitiger Plazentalösung	29
Diagramm 5: Neonatales und maternales Outcome nach vorzeitiger Plazentalösung	30
Diagramm 6: mögliche Einflussfaktoren der disseminierten intravasalen Gerinnung nach vorzeitiger Plazentalösung	31
Diagramm 7: Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung nach dem Gestationsalter	32
Diagramm 8: Auftreten der disseminierten intravasalen Gerinnung bei vorzeitiger Plazentalösung nach dem Gestationsalter	33
Diagramm 9: Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung abhängig vom Alter der Mutter	34
Diagramm 10: Auftreten der disseminierten intravasalen Gerinnung nach vorzeitiger Plazentalösung abhängig vom Alter der Mutter	35
Diagramm 11: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung	37
Diagramm 12: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und disseminierter intravasaler Gerinnung	38
Diagramm 13: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und Präeklampsie/Eklampsie/HELLP	39
Diagramm 14: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bzw. präexistentem Hypertonus	40

Diagramm 15: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR)	41
Diagramm 16: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und Thrombophilie	42
Diagramm 17: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und intrauterinem Fruchttod (IUFT)	43
Diagramm 18: Thrombophiliescreening bei Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung	44

1 Einleitung

Die vorzeitige Plazentalösung (lat.: abruptio placentae) ist eine ernstzunehmende Komplikation der späten Schwangerschaft, die durch eine frühzeitige Ablösung der Plazenta von der Uteruswand vor der Geburt definiert ist. Sie ist assoziiert mit einer Reihe von Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, IUGR, IUFT sowie mit Thrombophilie. Der Blutverlust bei der vorzeitigen Ablösung der Plazenta ist unterschiedlich, kann aber erheblich sein. In vielen Fällen ist die vaginale Blutung nicht aussagekräftig, da in einem sich häufig retroplazentar bildenden Hämatom viel Blut verloren gehen kann. Das Risiko für die Mutter, eine DIG zu entwickeln, ist vergleichsweise hoch, sodass sich diese Studie sowohl mit den Risikofaktoren beschäftigt, die zu einer vorzeitigen placentaren Ablösung als auch zur Entwicklung einer DIG nach vorzeitiger Plazentalösung führen. Die hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten für Mutter und Kind sowie das erhöhte Risiko für Folgeschwangerschaften rechtfertigen die nähere Untersuchung dieses Problemfeldes.

1.1 vorzeitige Plazentalösung

Die vorzeitige Plazentalösung ist eine schwere Komplikation vorwiegend des letzten Schwangerschaftsdrittels. Sie ist definiert als vollständige oder partielle Ablösung der Plazenta von der Uteruswand vor der Geburt des Kindes und betrifft etwa 1% aller Schwangerschaften. Gleichzeitig gilt sie als Hauptursache für vaginale Blutungen im letzten Trimenon. Abhängig vom Schweregrad der Ablösung und dem Gestationsalter der Schwangerschaft, geht die vorzeitige Plazentalösung mit einer erhöhten perinatalen Morbidität und Mortalität einher und kann ebenso weitreichende Folgen für die Mutter haben (1,2).

1.1.1 Epidemiologie

Die vorzeitige Plazentalösung betrifft etwa 0,4-1% aller Schwangerschaften mit weltweit steigender Tendenz. Sie gilt als eine der häufigsten Ursachen für die

vaginale Blutung in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Im Vergleich zur gesamten maternalen Mortalität ist diese bei der vorzeitigen Plazentalösung um das Siebenfache erhöht. In Industrieländern ist sie in 10% für eine Frühgeburt und in 10-20% aller Fälle für einen intrauterinen Fruchttod (IUFT) verantwortlich (3).

1.1.2 Ursachen und Risikofaktoren

Dem multifaktoriellen Geschehen der vorzeitigen Plazentalösung gehen zahlreiche Risikofaktoren voraus. Risiken stellen eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, ein fortgeschrittenes Gestationsalter, Mehrlingsschwangerschaften, ein Polyhydramnion, eine Chorionamnionitis, ein vorzeitiger Blasensprung, Trauma (meistens stumpfe Bauchtraumata) und eine mögliche Thrombophilie dar. Karegard et al. haben zudem die vorzeitige Plazentalösung selbst als wichtigen Risikofaktor für Folgeschwangerschaften benannt. Ananth et al. wiederum beschreiben ein stetig steigendes Risiko mit zunehmender Parität der Frauen bis zum 30. Lebensjahr. Die Anzahl der Paritäten nach dem 30. Lebensjahr soll das Risiko allerdings nicht weiter erhöhen. Die größte Gefahr, eine vorzeitige Plazentalösung zu entwickeln, hat eine Frau unter 20 Jahren bei ihrer dritten Schwangerschaft (1,4,5).

Zudem gibt es Faktoren, die vom Verhalten der Mutter herrühren. Dazu gehören der Nikotin- und Kokain-Konsum. Metaanalysen zeigen eine 90 prozentige Risikozunahme bei Nikotinabusus in der Schwangerschaft, hingegen kann ein Pausieren bei vorherigem Konsum das Risiko auf 15-25% senken (6).

1.1.2.1 Schwangerschaftsbedingte Hochdruckerkrankungen

Haupttrisikofaktoren stellen allerdings Erkrankungen der Mutter dar, die mit einem erhöhten Blutdruck in der Schwangerschaft einhergehen. Dazu gehört zum einen die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH) und zum anderen Erkrankungen des Präeklampsie-/Eklampsie-/HELLP-Formenkreises (1,7). Erstere wird als das Auftreten erhöhter Blutdruckwerte bei zuvor normotensiven Frauen nach der abgeschlossenen 20. Schwangerschaftswoche definiert (7,8).

Die Präeklampsie ist eine Erkrankung der zweiten Schwangerschaftshälfte, die mit einer Inzidenz von 5-8% auftritt und mit einem Hypertonus sowie entweder einer Proteinurie >300mg/l im 24h-Sammelurin oder einer fetalen Wachstumsretardierung (IUGR), einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung, neurologischen oder hämatologischen Problemen einhergeht (8,9). Mit 15-20% hat sie in den Industriestaaten die höchste Mortalität und ist ebenso die häufigste Ursache für geburtshilfliche Morbiditäten, wie Frühgeburtlichkeit, IUGR oder IUFT (10).

Pathophysiologisch geht die Präeklampsie mit einer gestörten Trophoblasteninvasion und unzureichendem Umbau der uterinen Spiralarterien in starre, dilatierete Röhren mit niedrigem arteriellem Druck einher. Dies führt zu einem geringeren placentaren Blutstrom und einer funktionellen Störung in der Reaktion der Spiralarterien auf vasoaktive Substanzen. Die utero-placentare Einheit ist demnach anfälliger für Ischämien als auch für die Ruptur beteiligter Gefäße. Diese Ereignisse resultieren in einer vorzeitigen Lösung der Plazenta von der Uteruswand (1).

Es werden eine schwere und eine leichte Form der Präeklampsie unterschieden, wobei die schwere mit einer DIG oder einer IUGR einhergehen kann und hier ein 3 prozentiges Risiko für eine vorzeitige Plazentalösung besteht. Die IUGR bedeutet eine Abweichung des Feten in Größe und Gewicht unter die 10. Perzentile und betrifft 3-5% aller Geburten (4,8).

Es hat sich gezeigt, dass Frauen mit Hochdruckerkrankungen tendenziell einen schwereren Grad der Ablösung haben als Frauen mit anderen Komplikationen (7).

1.1.2.2 Thrombophilie

Als Thrombophilie bezeichnet man eine genetische oder erworbene Neigung zur Bildung von Blutgerinnseln. Es existieren verschiedene Ausprägungen in Art und Schwere dieser Erkrankung, die auf z.T. multiplen Gendefekten beruhen.

Während einige Träger asymptomatisch bleiben, reicht bei anderen eine gezielte Mutation, wie z.B. im Faktor-V-Gen, aus, um eine schwerwiegende Blutgerinnungsstörung zu entwickeln. Je nach Aufgabe in der Gerinnungskaskade haben Mutationen im Prothrombin-, Plasmin-Aktivator-Inhibitor-1-(PAI-1),

Antithrombin III-(ATIII), Protein S- sowie C-Gens oder eine Resistenz des aktivierten Protein C (APC) unterschiedliche Folgen für die Hämostase (11).

Schon aufgrund der in der Schwangerschaft physiologischen hämostatischen Veränderungen bei Bestehen einer Hyperkoagulabilität, ist das Thromboserisiko erheblich erhöht. Thrombotische Ereignisse in der Schwangerschaft und im Wochenbett sind eine der Hauptursachen für maternale Morbidität und Mortalität. Kommt nun eine Gerinnungsstörung der Mutter mit niedriger Protein S- und Protein C-Aktivität oder einer APC-Resistenz hinzu, ist die Schwangerschaft für einen ungünstigen Verlauf, wie z.B. den einer vorzeitigen Plazentalösung, geradezu prädisponiert.

Als Grund für diese Komplikationen werden durch eine Thrombose verursachte Schäden in der fetalo-maternalen Einheit mit Verminderung des utero-plazentaren Blutstroms genannt (12). Hierbei sollen vor allem eine chronische Reduktion des Blutflusses und eine daraus resultierende plazentare Ischämie zur Ablösung der Plazenta beitragen. Histologische Untersuchungen einer Studie von Kinzler et al. zeigten Nekrosen der Dezidua als Zeichen der chronischen Minderperfusion, die oft mit einem retroplazentaren Hämatom vergesellschaftet und 20-mal häufiger in Fällen maternaler Thrombophilie zu entdecken waren. Zusätzlich zeigten sich bei Frauen mit vorläufiger Plazentalösung häufiger alte als frische Infarkte der plazentaren Gefäße. Ebenso war in Anwesenheit einer Thrombophilie die Rate an mekoniumhaltigem Fruchtwasser als Zeichen der fetalen Stresssituation erhöht (13).

1.1.3 Pathophysiologischer Hintergrund

In der Entstehung der vorzeitigen Plazentalösung werden zwei verschiedene Wege diskutiert, die eng mit den genannten Risikofaktoren verbunden sind und ebenso mit dem Gestationsalter zum Zeitpunkt der Lösung zusammenhängen. Der eine Weg begründet sich auf den chronischen Prozess der plazentaren Minderperfusion, wie sie bei Präeklampsie, Thrombophilie, Nikotin-/Kokainabusus etc. auftritt. Der zweite Weg führt über akut inflammatorische Prozesse, ausgelöst durch eine Chorioamnionitis, andere Infektionen oder traumatische Ereignisse, zur

Aktivierung von Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1) und Tumor Nekrose Faktor (TNF) –alpha. Diese stimulieren in einigen Geweben, wie z.B. dem Throphoblasten, die vermehrte Produktion und Aktivität von Metalloproteasen, die die Zerstörung der extrazellulären Matrix und der Zell-Zell-Kontakte der Plazenta zur Folge haben. Unweigerlich endet dieser Vorgang in einer verfrühten Lösung der Plazenta von der Uteruswand (14).

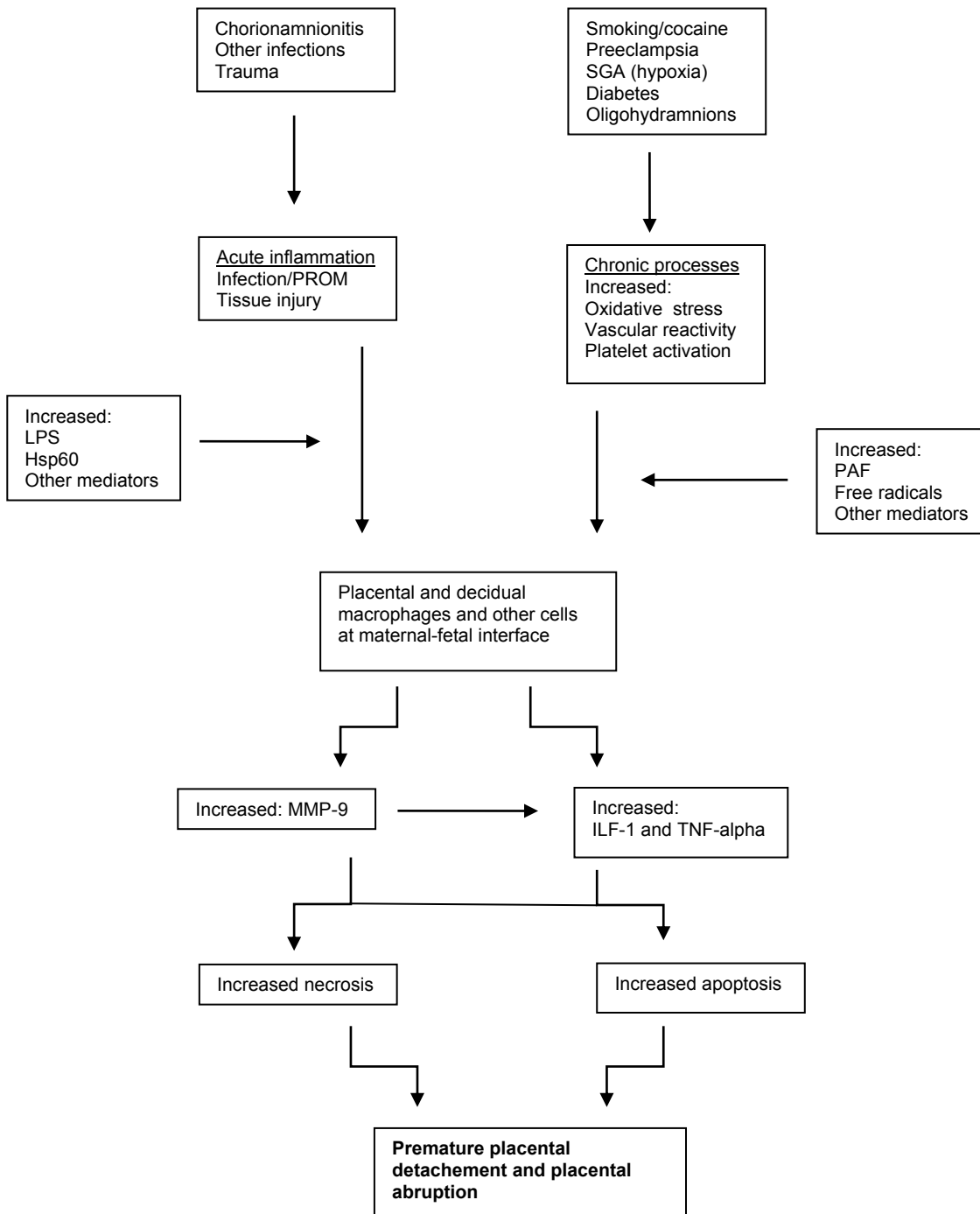


Abbildung 1: Akute und chronische Prozesse der vorzeitigen Plazentalösung; *modifiziert nach Ananth et al.: Placental Abruption in Term and Preterm Gestations: Evidence for Heterogeneity in Clinical Pathways. (2006) (14)*

1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Therapie

Eine vorzeitige Plazentalösung ist klinisch nicht immer leicht zu erkennen, da sie sich je nach Schweregrad in stark unterschiedlicher Ausprägung präsentiert. Das Bild reicht von einer leichten vaginalen Blutung über massive Blutverluste bis hin zur Entwicklung einer DIG oder einer fetalen Beteiligung, im schlimmsten Fall dem IUFT. Ebenso ist es möglich, dass keine vaginale Blutung auftritt, da sich das Blut in einem großen Hämatom hinter der ehemaligen Anheftungsstelle sammelt. Dies ist besonders bei Ablösungen im hinteren Bereich der Fall. In 78% kommt es jedoch zu einer unterschiedlich starken vaginalen Blutung. Weitere hinweisende Symptome sind Rückenschmerzen und oft Veränderungen im CTG (Kardiotokografie). Zusätzlich kann es zu krampfartigen bis tetanischen Kontraktionen des Uterus kommen.

Die Diagnose der vorzeitigen Plazentalösung wird vor allem klinisch gestellt. Eine Sonographie ist oft nicht sensitiv genug und deswegen keine zuverlässige Methode. Trotzdem sollte bei dem Verdacht der vorzeitigen Plazentalösung immer eine sonographische Abklärung erfolgen. Einerseits dient sie dem Ausschluss einer Plazenta praevia als Differentialdiagnose bei vaginaler Blutung und andererseits ist bei großen Blutungen ein mögliches retroplazentares Hämatom zu sehen, das dem behandelnden Arzt bei der Abschätzung des Blutverlustes und der Lokalisation der Ablösung hilft.

Das therapeutische Mittel der Wahl ist die Beendigung der Schwangerschaft. Natürlich ist diese Maßnahme sowohl vom Schweregrad der Plazentalösung, als auch vom klinischen Bild, dem Zustand des Feten und dem Gestationsalter abhängig. Eine Plazentalösung am Geburtstermin oder eine Beeinträchtigung des Feten implizieren jedoch die sofortige Beendigung der Schwangerschaft mittels Notsectio (1).

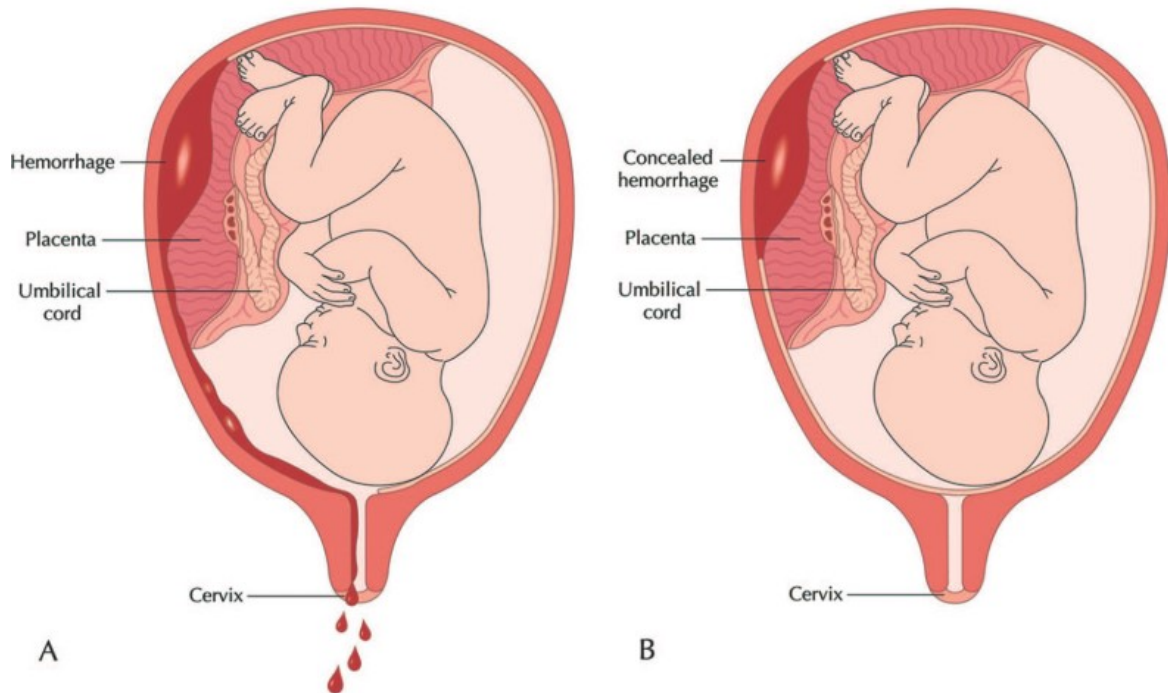


Abbildung 2: Varianten der vorzeitigen Plazentalösung **A** offensichtliche Ablösung mit sichtbarer vaginaler Blutung. Das Blut bahnt sich seinen Weg durch die Eihäute und fließt über die Vagina ab. **B** verdeckte Ablösung ohne vaginale Blutung. Das Blut sammelt sich hinter der Plazenta und erreicht nicht die Vagina. Oyelese. *Placenta abruptio*. (2006) (2)

1.1.5 Histopathologische Veränderungen der Plazenta

Anhand der Annahmen bezüglich der oben beschriebenen pathophysiologischen Mechanismen, die zur finalen Ablösung der Plazenta führen, haben sich Studien, wie die von Elsasser et al., mit der Frage nach den histopathologischen Veränderungen der vorzeitigen Plazentalösung beschäftigt. Dabei wurden Plazenten auf akute und chronische Läsionen hin histologisch untersucht. Letztlich hat sich herausgestellt, dass alle Plazenten nach vorzeitiger Lösung chronische Schädigungen aufwiesen. Es stellte sich heraus, dass die meisten Plazenten Infarkte sowie deziduale Vaskulopathien aufwiesen, die zur Minderperfusion des uteroplazentaren Gefäßbettes und bei längerem Bestehen zu einem erhöhten plazentaren Widerstand geführt haben. Resultat ist wahrscheinlich eine Zerstörung der Gefäße mit erhöhter Blutungsneigung der feto-maternalen Einheit, die sich letztendlich in einer vorzeitigen Ablösung der Plazenta von der Uteruswand manifestiert (15).

1.2 Hämostase

Die Hämostase kommt als erster Schritt der Wundheilung nach Beschädigung eines Blutgefäßes zum Einsatz und dient dem zügigen Gefäßverschluss und somit der Vermeidung höherer Blutverluste. Das Gerinnungssystem ist zudem in der Lage, das Blut in einem flüssigen Zustand zu halten und entstandene Thromben selbstständig wieder aufzulösen (16).

1.2.1 Zelluläre Hämostase

Die Blutgerinnung wird in mehrere Stadien eingeteilt, die jeweils nacheinander, z.T. aber auch parallel ablaufen. Nach Verletzung eines Blutgefäßes kommt es zunächst zur zellulären Hämostase. Thrombozyten heften sich an den in den Endothelzellen gebildeten von Willebrand Faktor (vWF) an. Diese Adhäsion führt zur Aktivierung der Thrombozyten, die eine Formveränderung zur Folge hat und gleichzeitig zur Ausschüttung aggregationsfördernder und vasokonstriktorischer Stoffe führt. Diese Vorgänge vermitteln sowohl die Bindung der Thrombozyten durch Ausbildung von Fibrinogenbrücken untereinander als auch die des Fibronectins mit dem Endothel. Die aggregationsfördernden Stoffe der alpha-Granula tragen zur Thrombinbildung bei, die wiederum die Aggregation und weitere Aktivierung der Thrombozyten fördert (17).

1.2.2 Plasmatische Hämostase

Der zweite Schritt der Blutgerinnung ist die plasmatische Hämostase. Sie beruht auf der Aktivierung mehrerer nachgeschalteter Gerinnungsfaktoren und somit der Aktivierung der Gerinnungskaskade. Jeder Faktor besteht aus einem Proenzym, das von dem jeweils vorgeschalteten Gerinnungsfaktor aktiviert wird. Es gibt zwei Kaskaden, die in der Aktivierung des Gerinnungsfaktors X zusammenlaufen, der extrinsische und der intrinsische Weg (16).

Den Schlüsselaktivator des extrinsischen Weges bildet der in extravaskulärem Gewebe, besonders in Fibroblasten und glatten Muskelzellen, exprimierte Tissue

Faktor (TF). Bei Gefäßverletzungen kommt es zum Kontakt des TF mit dem im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktor VII und daraufhin zur Bildung eines TF/VIIa-Komplexes. Dieser führt über die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren IX und X und deren Komplexbildung mit Faktor Va zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Die Aufgabe des Thrombins liegt einerseits in der Aktivierung der Thrombozytenaggregation an der verletzten Gefäßwand, zum anderen verstärkt es durch eine positive Rückkopplung seine eigene Produktion (16). Indem er über die Vernetzung von Fibrinmonomeren zur Fibrinbildung führt, spielt Thrombin ebenso bei der Bildung des roten Thrombus eine wichtige Rolle (18).

Ob der intrinsische Weg überhaupt eine Rolle bei der Hämostase spielt, wird derzeit noch diskutiert. Grund für diese Annahme ist, dass ein Faktor-XII-Mangel nicht mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht. Studien haben gezeigt, dass er vielmehr an der Entstehung intravaskulärer Thromben beteiligt ist und zur Stabilität des roten Thrombus beiträgt als aktiv bei der Blutgerinnung eine Rolle zu spielen (19,20).

1.2.2.1 Gerinnungsinhibitoren

Um ein Überschießen der Gerinnung mit intravasaler Thrombenbildung zu vermeiden, schreiten bereits nach der ersten Bildung von Thrombin Gerinnungsinhibitoren wie der Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) und das AntithrombinIII (ATIII) ein. Beide inhibieren den Faktor Xa, erfassen jedoch nicht den Faktor IXa, der die Thrombinbildung aufrechterhält (16,21,22). Weitere zirkulierende Gerinnungsinhibitoren verstärken die Wirkung des ATIII (wie Heparin-Cofaktor II) bzw. hemmen den Faktor XIa (hauptsächlich C1-Esterase-Inhibitor) (23,24).

Den zweiten Weg der Gerinnungsinaktivierung machen zwei auf Enzymen basierende Proteine aus, das Protein C und sein Cofaktor Protein S. Ihre Komplexbildung führt zu einer Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa. Die Aktivierung von Protein C übernimmt der Thrombin-Thrombomodulin-EPCR (Endothelial Protein C Receptor) Komplex (25). Protein S liegt fast ausschließlich in einem Komplex mit C4b-binding-Protein (C4bP) im Plasma vor und ist auch

ohne APC an antikoagulatorischen Mechanismen, wie in der Rolle als Cofaktor von TFPI an der Inaktivierung von Faktor Xa oder als Bindungsfaktor für Faktor Va an der Inaktivierung von Prothrombin, beteiligt (26).

1.2.3 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse dient der Thromboseprophylaxe, indem das durch die Hämostase vernetzte Fibrin wieder in seine lösliche Fibrinabbauprodukte (FDP, engl. fibrin degradation products) zerlegt wird. An diesem Vorgang sind unter anderem der von Endothelzellen gebildeten Urokinase-Plasminogen-Aktivator (uPA) und der Tissue-type Plasminogen-Aktivator (tPA) aus dem Fibrinthrombus beteiligt, die das inaktive Plasminogen in Plasmin umwandeln. Plasmin spaltet nun direkt Fibrin in FDP.

Inhibiert wird dieser Vorgang vor allem durch den von Thrombozyten und Endothelzellen synthetisierten Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1), der sowohl uPA als auch tPA hemmt. Ein weiterer Antifibrinolysefaktor ist der Thrombin-aktivierte-Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI), der die Fibrinspaltung durch Plasmin verhindert (17).

1.2.4 Hämostatische Veränderungen in der Schwangerschaft

Um die Mutter vor zu hohen Blutverlusten während der Geburt zu schützen, verschiebt sich das Gerinnungssystem peripartal in einen Zustand der Hyperkoagulabilität. Gleichzeitig muss allerdings die optimale Versorgung des Fetus sichergestellt und eine die Schwangerschaft gefährdende Gerinnselbildung vermieden werden. Diese Gradwanderung macht die Hämostase zu einem schwierigen und gefährlichen Unterfangen für den mütterlichen Organismus (27).

1.2.4.1 Gesteigerte Thrombozytenfunktion

Die zunehmende Aktivierung der Thrombozyten und die gleichzeitige Ausschüttung vasokonstriktorischer Substanzen erlangen vor allem bei der Instandsetzung der utero-plazentaren Einheit nach der Entbindung und beim Umgang mit geburtshilflichen Komplikationen Bedeutung (28). Hier spielt der Anstieg des in den Thrombozyten gebildeten Thromboxan A₂ und des Plättchenfaktor 4 eine große Rolle. Sie tragen zur verbesserten Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten bei und steigern so die Hämostasekapazität (13).

1.2.4.2 Zunahme der Gerinnungsfaktoren, Abnahme der Gerinnungsinhibitoren

Für die hyperkoagulatorische Gerinnungslage in der Schwangerschaft ist vor allem die gesteigerte Produktion einiger wichtiger Gerinnungsfaktoren verantwortlich. Insbesondere die Faktoren VIII, VII, X, VIII und VII sowie das Fibrinogen und der vWF werden bis zum letzten Trimenon verdoppelt bis verdreifacht (17). Hauptverantwortlich hierfür ist laut Studienlage der stetige Anstieg des Östrogenspiegels. Der einzige Faktor, der während der Schwangerschaft zurück geht, ist der Faktor XI (28).

Zusätzlich wird die Anzahl an Gerinnungsinhibitoren herabgesetzt, hierzu zählt vor allem das Protein S, welches durch Bindung seines gerinnungsaktiven Anteils an das in der Schwangerschaft ansteigende C4b-Bindungsprotein vermehrt ausfällt und seinen Tiefpunkt bei der Geburt erreicht (17). Auch 8 Wochen postpartum können noch niedrige Protein S-Level beobachtet werden (28). Im Laufe der Schwangerschaft entwickeln die Schwangeren zusätzlich eine zunehmende physiologische APC-Resistenz.

1.2.4.3 Unterdrückung der Fibrinolyse

Im Laufe der Schwangerschaft wird die Fibrinolyse immer mehr gedrosselt (27). Die antifibrinolytisch wirkenden Faktoren erfahren einen Anstieg mit Höhepunkt

zum Ende der Schwangerschaft. Besonders das Plasminogen steigt aufgrund des geringeren Verbrauchs und einer erhöhten Produktion an. Ebenso geht es dem von Endothelzellen gebildeten PAI-1 und dem von der Plazenta produzierten PAI-2 (28). Hier liegt der Anstieg bei dem 3-4fachen des Ausgangswertes (17). Erhöhte Werte von tPA und uPA sind ebenfalls festzustellen, während der TAFI unverändert bleibt (28).

Das überschüssige Fibrin lagert sich im intervillösen Raum der Plazenta ab und ersetzt in den placentaren Spiralarterien die glatten Muskelzellen und die Membrana elastica durch eine Fibrinmatrix, die die Blutgefäße starr und unelastisch und somit vom mütterlichen Einfluss unabhängig macht. Dies sichert jederzeit den placentaren Blutfluss und senkt gleichzeitig den placentaren Gefäßwiderstand. Bei der Plazentalösung nach der Geburt schließt ein Fibrinnetz die entstandene Wundfläche binnen kürzester Zeit ab. Die erhöhten Ressourcen an Gerinnungsfaktoren und Fibrinogen sind für die plötzlich extrem hohe Nachfrage an hämostatischen Faktoren unabdingbar (29).

Nach der Geburt kommt es zu einer drastischen Steigerung der Fibrinolyse-Leistung. Durch Anstieg des tPA und Abnahme des alpha2-Antiplasmin wird vermehrt Plasmin gebildet, das zum Fibrinabbau führt und so die Auflösung etwaiger während der Geburt eingeschwemmter Thromben bewirken soll (27).

1.3 Disseminierte intravasale Gerinnung

Die disseminierte intravasale Gerinnung (DIG) wird von der International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) als multifaktorielles Syndrom definiert, das eine systemische Aktivierung des Gerinnungssystems mit intravaskulärer Fibrinablagerung zur Folge hat. Dieses Geschehen kann durch das Verlegen der Blutzirkulation kleiner und mittelgroßer Gefäße zu Organinfarkten führen und in einem Multiorganversagen enden. Gleichzeitig kommt es zu einem massiven Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, wobei es zu schweren Blutungen kommen kann (30).

Die DIG ist kein primäres Ereignis, sondern hat immer eine Grunderkrankung als Ursache, die den Trigger für die erste Aktivierung des Gerinnungssystems darstellt (29). Solche Trigger können inflammatorische Auslöser, wie eine Sepsis, aber auch polytraumatisierte und postoperative Patienten, malignen Tumorerkrankungen oder Transfusionsreaktionen auf Erythrozytenkonzentrate, Transplantatabstoßungsreaktionen nach Organtransplantation und sogar einige Schlangengifte und Intoxikationen mit z.B. Amphetamine sein. Eine tragende Rolle spielen jedoch die geburtshilflichen Komplikationen in der Entstehung dieser schwerwiegenden Erkrankung (31). Das Kreisdiagramm zeigt eine Übersicht über die häufigsten geburtshilflichen Ursachen, die eine DIG nach sich ziehen können.

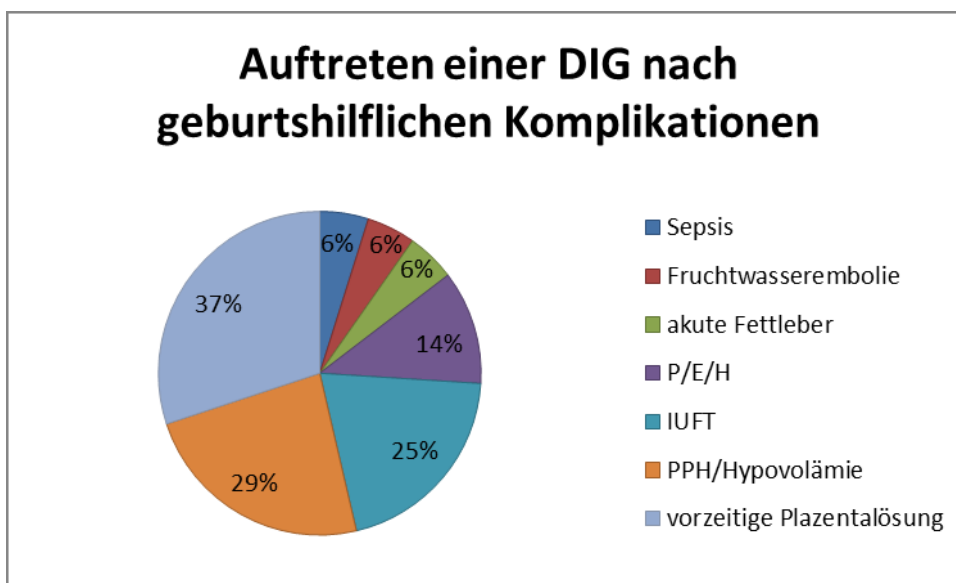


Diagramm 1: Auftreten einer DIG nach geburtshilflichen Komplikationen; *modifiziert nach Rattray et al.: Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009).*(2012) (32)

1.3.1 Pathogenese

Die Entstehung der DIG beruht auf einem Ungleichgewicht von prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren, beginnend mit der Einschwemmung verschiedenster und je nach Grunderkrankung unterschiedlicher prokoagulatorischer Substanzen. Hierzu gehören Kollagen und TF bei Gewebe- und Gefäßverletzungen, Plazenta- und Fruchtwasser-Reste, bakterielle Bestandteile bei Infektionen oder körperfremde Blutzellen z.B. bei Transfusionen (33).

Stadium 1: kompensierte DIG – Aktivierung der Gerinnungskaskade

Die oben genannten Trigger aktivieren die Gerinnungskaskade und lösen über den TF/VIIa-Komplex, also den extrinsischen Weg, eine massive Thrombinbildung aus. Gleichzeitig führen ein erhöhter Verbrauch, die verringerte Synthese und ein Abbau durch von neutrophilen Granulozyten freigesetzter Enzyme zu einer starken Verminderung der Gerinnungsinhibitoren ATIII und Protein C. Welche Rolle der TFPI bei der Entstehung der DIG spielt, ist bisher nicht gänzlich geklärt (9). Während der Hochphase der Gerinnungsaktivierung steht das Fibrinolysesystem praktisch still. Ursache sind die permanent steigenden PAI-1-Werte, die die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin inhibieren und so den Abbau der Fibrinthromben hemmen. Zur gleichen Zeit führt die Bildung von Gerinnungsfaktoren wie Thrombin, Fibrin und Faktor Xa zur Aktivierung von Endothelzellen und deren Stimulation zur Synthese proinflammatorischer Zytokine und Wachstumsfaktoren, die den prokoagulatorischen Prozess weiter anheizen (31). In diesem Stadium bleibt die DIG klinisch noch unbemerkt, nur Labortests zeigen eine zunächst steigende Produktion und anschließend einen Abfall der Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten (29).

Stadium 2: dekompenzierte DIG - Gerinnungsdefizit

Mit dem anhaltenden Zustand der prokoagulatorischen Aktivität werden große Mengen Gerinnungsfaktoren verbraucht. Die DIG führt nun zur Aktivierung der Fibrinolyse mit Freisetzung ihrer Spaltprodukte, den FDPs. Da FDPs die Bildung von Fibrinthromben stören und gleichzeitig die Gerinnungsfaktoren, besonders Faktor V und VII, sowie Thrombozyten und Fibrinogens einem ständigen

Verbrauch unterliegen, ergibt sich ein Teufelskreis, der in einer massiven hämorrhagischen Diathese endet (15).

Stadium 3: Vollbild des hämolytischen Versagens

Im Blut zeigen sich ein schwerwiegender Mangel aller Gerinnungsfaktoren, besonders aber des Fibrinogens, sowie eine massive Thrombozytopenie. Die hohe Anzahl an zirkulierenden FDPs bewirkt eine Dysfunktion der myometrialen Kontraktion, wodurch die Blutung verstärkt wird. Weiterhin wird ein störender Einfluss der Fibrinspaltprodukte auf das Herz-Kreislaufsystem diskutiert. Beide Vorgänge führen zum klinischen Bild des Schocks (15).

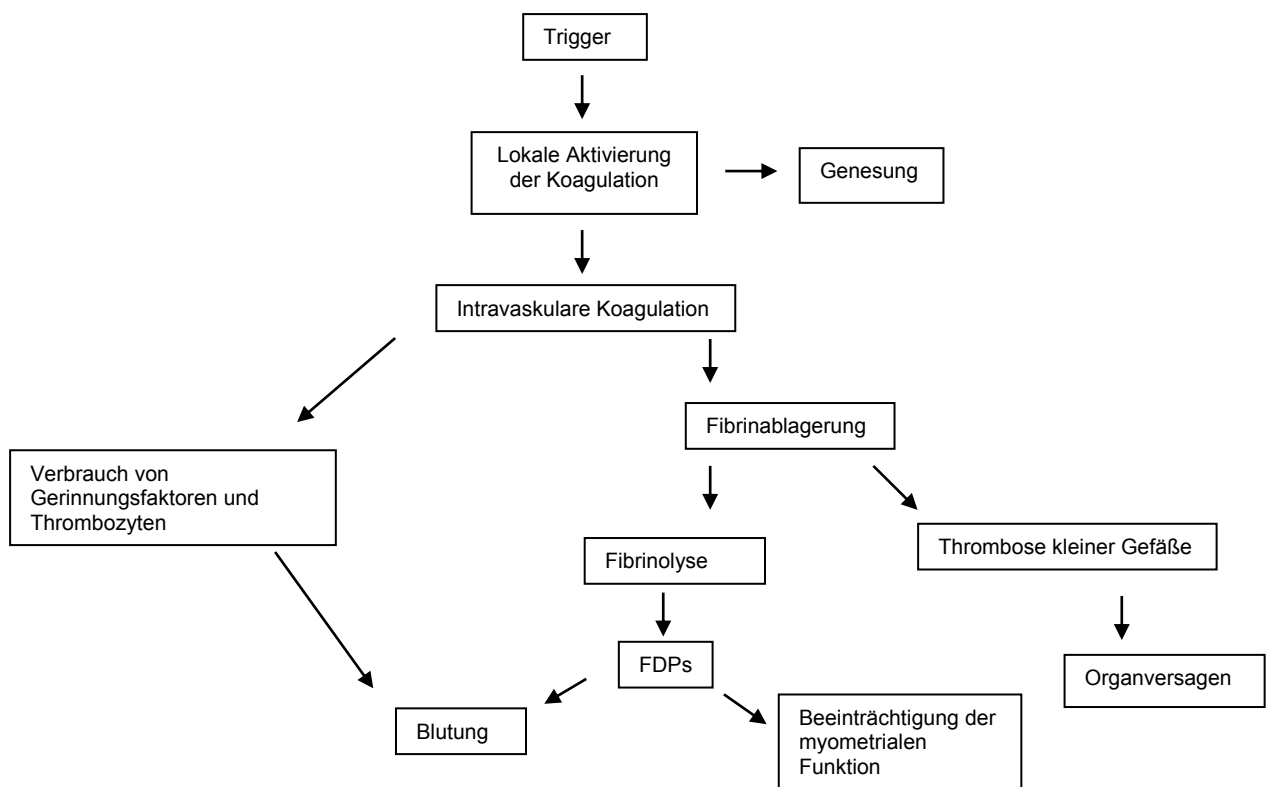


Abbildung 3: Disseminierte intravasale Gerinnung: Stimulation der Gerinnungsaktivierung und ihrer möglichen Konsequenzen; *modifiziert nach Letsky 2001: Dissiminated intravascular coagulation (29)*

1.3.1.1 Pathogenese nach geburtshilflichen Komplikationen

Vorzeitige Plazentalösung

In etwa 37% der Fälle ist der Grund für das Auftreten einer DIG im geburtshilflichen Bereich die vorzeitige Plazentalösung (33). Wie schon in Punkt 1.1 beschrieben, liegt der vorzeitigen Lösung der Plazenta am wahrscheinlichsten ein chronisches Geschehen zugrunde. Stille Plazentainfarkte prädisponieren zur Ablösung und gehen mit einer Veränderung des hämostatischen Systems einher. Diese umfassen vor allem einen steigenden Verbrauch von Faktor VIII und einen Anstieg der FDPs (29). Letztendlich kommt es bei der vorzeitigen Plazentalösung zur Ruptur plazentarer Spiralarterien und zur Blutung an der ehemaligen Haftstelle der Uteruswand. Dies führt zur Hypoxämie der Dezidua mit Bildung von Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF), der wiederum die Zellen der Dezidua zur Expression von TF anregt. Zusätzlich gibt die beschädigte Plazenta große Mengen von TF und Gewebethromboplastin ab, die beide zur massiven Aktivierung des Gerinnungssystems führen. Es wird berichtet, dass die unter der DIG ansteigenden FDP-Werte die myometriale Aktivität hemmen und auf diesem Weg der Grund für die Entstehung ernster postpartaler Blutungen sind. Erhöhte FDP-Levels gehen nicht nur mit dieser Komplikation einher, sondern werden auch als kardiotoxisch angesehen. Sie sollen die Ursache für hypotone Zuständen und geringem kardialen Auswurf bei normalem Blutvolumen sein (9).

Präeklampsie/Eklampsie/HELLP

Auch Erkrankung aus dem Präeklampsie-Eklampsie-HELLP- Formenkreis können zur Entstehung der DIG beitragen. Da das Gerinnungssystem durch einen Abfall der Thrombozytenzahl ohnehin schon beeinträchtigt ist und das Ausmaß des Abfalls direkt mit der Schwere der Erkrankung korreliert, kann dieser sowohl als Parameter für Verlaufs- als auch Screeningkontrollen herangezogen werden. In sehr schweren Fällen kommt es zur mikroangiopathischen hämolytischen Anämie. Die Kombination aus verminderter Thrombozytenzahl und kürzere Überlebensdauer der einzelnen Thrombozyten ohne Beteiligung von Antikörpern, gelten als Beweis für das Vorliegen einer Low-Grade-DIG. Ebenso hat es in einigen Studien Zusammenhänge zwischen der Schwere der Präeklampsie und dem Gerinnungsfaktor VIII sowie dem ATIII gegeben. Die meisten Studien zeigen

außerdem einen Anstieg der FDPs im Serum und Urin der Frauen. Eine ausgeprägte Veränderung in allen drei genannten Markern: Thrombozytenzahl, Faktor VIII und FDPs, geht zusätzlich mit einem erhöhten Risiko für einen IUFT einher (29).

Der Anstoß für die Entstehung der DIG erfolgt durch die Ausschüttung von TF aus den Deziduazellen, die das Gerinnungssystem aktiviert. Bei Fällen fetaler Hypoxämie wird zusätzlich VEGF freigesetzt (33). Ebenso wurden bei Frauen mit Präeklampsie erhöhte Werte prokoagulatorischer Lipoproteine gefunden, die zum einen die Prothrombinase-Reaktion beschleunigen und andererseits die Inaktivierung des Faktor Va durch APC und Protein S unterstützen (9).

Intrauteriner Fruchttod (IUFT)

Der IUFT betrifft weniger als 1% aller Schwangerschaften, geht aber in bis zu 25% mit einer DIG einher. Dem Tod des Fetus folgt eine allmähliche Verringerung maternaler Gerinnungsfaktoren, sodass hämostatische Veränderungen frühestens nach drei bis vier Wochen nachweisbar sind. Befindet sich der tote Fetus noch längere Zeit im Uterus, kommt es zur Ausschüttung Thromboplastin ähnlicher Stoffe, die zusammen mit der Aktivierung maternaler Thrombozyten die Gerinnungskaskade in Gang setzen. Am häufigsten wurde dieser Vorgang bei Fällen beschrieben, in denen der Fetus bereits 4-5 Wochen abgestorben war. Aufgrund der regelmäßigen sonographischen Kontrollen bleibt heutzutage ein Fetus nicht 4 Wochen unentdeckt. In seltenen Fällen kann jedoch auch bei einer kürzeren Verweildauer eine DIG auftreten (9,29).

1.4 DIG bei vorzeitiger Plazentalösung

Die vorzeitige Plazentalösung stellt die häufigste Ursache für die Entwicklung der DIG in der Geburtshilfe dar. Das Ausmaß der Gerinnungsstörung ist abhängig vom Grad der plazentaren Ablösung von der Uteruswand. Nur etwa 10% gehen jedoch mit signifikanten Veränderungen im Hämostasesystem einher (29).

1.4.1 Anzeichen und Vorgehen

Das Ausmaß der plazentaren Ablösung und der daraus resultierende Blutverlust sind nicht immer leicht abzuschätzen. Die Stärke der vaginalen Blutung ist hier ein schlechter prognostischer Parameter, da selbst bei einer vollständigen Plazentalösung, bei bereits verstorbenem Kind und bei einem versteckten Blutverlust von bis zu 5 Litern sowie eingetretenem hämorrhagischen Schock keine vaginale Blutung vorliegen muss. Ein Indiz ist beispielsweise eine nicht zu stoppende Sickerblutung nach Venenpunktion oder plötzlich auftretenden petechialen Blutungen an den Schleimhäuten von Mund oder Nase. Eine zügige Abklärung mittels Blutuntersuchung gibt weitere wichtige Hinweise. Hier eignen sich Werte wie die Thrombozytenzahl, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), eine beschleunigte Gerinnung des Vollblutes als Test für den intrinsische Weg, die Thromboplastinzeit (PT), welche die extrinsische Gerinnung überprüft, die Thrombinzeit und die Beurteilung des Fibrinogens. Die Bestimmung der FDPs liefert einen indirekten Hinweis auf die Fibrinolyseleistung. Erhöhte Werte sprechen in der Akutsituation für das Vorliegen einer DIG, stellen jedoch nicht die Diagnose und werden deswegen nur bei Verspätungen der anderen Laborwerte in der Notfallsituation herangezogen. Diese Untersuchungen sind keine Spezialtests, sondern sollten von jedem routinemäßig ausgestatteten Labor innerhalb von 30 Minuten bestimmbar sein. Eine adäquate Therapie sollte jedoch durch die Tests nicht verzögert werden (29).

Die Interpretation der Testergebnisse hat in der Schwangerschaft allerdings ihre Grenzen. Die gestationsbedingten Veränderungen im Hämostasesystem mit Erhöhung fast aller Gerinnungsfaktoren, bis auf Faktor XI, resultieren in einer Verkürzung der aPTT und PT. Zwar würde der Verbrauch an Gerinnungsfaktoren zu einer Verlängerung dieser Messgrößen führen, die Gerinnungszeit wäre

insgesamt jedoch im Normalbereich. Es gilt nicht einem einzigen Wert, sondern der aufeinanderfolgenden Veränderungen der Laborparameter hinsichtlich einer steigenden Thrombinproduktion Beachtung zu schenken (34).

1.4.2 Risiken für Mutter und Kind

Großflächige Ablösungen der Plazenta von der Uteruswand haben einen massiven Blutverlust der Mutter zur Folge, sodass häufig die Verabreichung von Bluttransfusionen nötig ist. Auch die Hysterektomie kann bei nicht zu stillender Blutung das letzte Mittel sein, um die Blutung zu stoppen. Durch den Blutverlust ist es jederzeit möglich, dass die Schwangere in einen Schockzustand gerät, der durch den Vorgang der Zentralisation in einem Organversagen enden kann (9). Eine weitere bekannte Komplikation mit 5% aller vorzeitigen Plazentalösungen stellt der sogenannte Couvelaire-Uterus dar. Hier breitet sich das retroplazentare Hämatom in das Myometrium aus und kann sogar das Cavum uteri erreichen. Das aufgelockerte Myometrium ist nicht mehr so widerstandsfähig und kann unter Umständen unter dem hohen intrauterinen Druck, verursacht durch die Uteruskontraktionen, rupturieren (1,35).

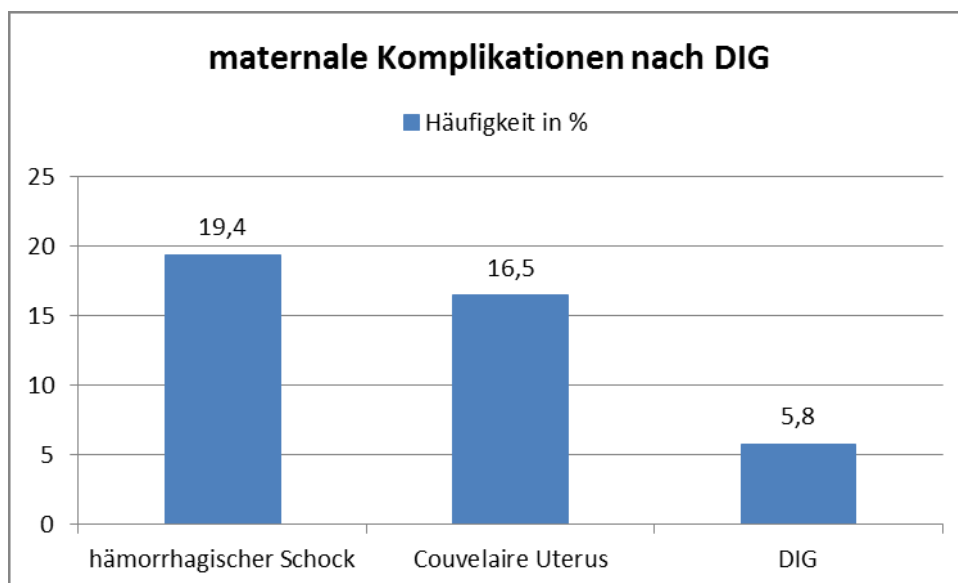


Diagramm 2: Häufigkeit der maternalen Komplikationen nach Disseminierter intravasaler Gerinnung; modifiziert nach Pitaphrom et al.: *Pregnancy Outcomes in Placental Abruption* (2006) (7)

Das neonatale Outcome ist stark vom maternalen Outcome, wie der Entwicklung einer DIG, Bildung eines Couvelaire Uterus und der Transfusion von Blutprodukten, abhängig. Die perinatale Mortalität liegt nach vorzeitiger Plazentalösung bei 10-20%. In einer Studie von Pitaphrom et al. lag in 47,6% der Fälle eine Asphyxie und in 65% eine Frühgeburtlichkeit vor (7). Der Grund hierfür liegt in der vorrangigen Therapie der schweren Plazentalösung, die die sofortige Entbindung bedeutet. Auch eine Chorionamnionitis ist mit vorzeitigem Blasensprung nach Plazentalösung assoziiert. Die fetale Morbidität ist bei kleineren Ablösungen vor allem vom Gestationsalter des Feten abhängig und wird häufiger bei zusätzlichen Faktoren, wie geringem Geburtsgewicht, intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR), Anämie oder Hyperbilirubinämie beobachtet. Die Zahl der Totgeburten ist vom Ausmaß der placentaren Ablösung abhängig und steigt ab Lösungen von über 50% erheblich an. Auch bei wiederholter Plazentalösung in der zweiten Schwangerschaft steigt die fetale Mortalität von 5 auf bis zu 12% (1).

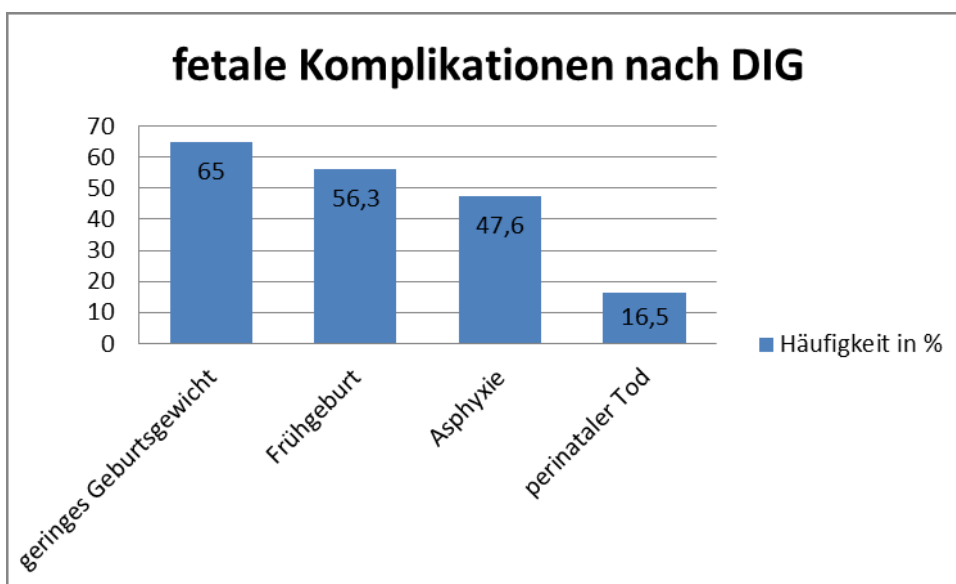


Diagramm 3: Häufigkeit der fetalen Komplikationen nach Disseminierter intravasaler Gerinnung; modifiziert nach Pitaphrom et al.: *Pregnany Outcomes in Placental Abruption* (2006) (7)

1.4.3 Therapieoptionen

Das oberste Ziel in der Behandlung der DIG, nicht nur im geburtshilflichen Bereich, ist die Beseitigung des auslösenden Faktors. Im Fall der vorzeitigen Plazentalösung ist dies die Geburt des Kindes, die bevorzugt vaginal verlaufen soll. Spricht die klinische Situation bei fetalem Stress, massiver Blutung, etwaigen Kontraindikationen sowie einer nicht bevorstehenden oder nicht einzuleitenden Spontangeburt gegen die vaginale Entbindung, so sollte eine Sectio caesarea durchgeführt werden (9). In den meisten Fällen wird die DIG hierunter abklingen und benötigt nicht zwangsweise eine weitere Therapie. In einigen Fällen sollten jedoch unterstützende Maßnahmen getroffen werden (34).

1.4.3.1 Plasma- und Thrombozytentransfusion

Die Entscheidung für die Transfusion von Blutprodukten sollte immer auf der Interpretation des klinischen Bildes und der Laborwerte begründet sein. Indiziert ist eine Gabe bei bestehender aktiver Blutung oder einem hohen Blutungsrisiko sowie Thrombozytenzahlen unter $50 \times 10^9 / l$ oder $20 \times 10^9 / l$, wenn keine Blutung besteht.

Die Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP) wird bei Patienten mit einer aktiven Blutung und $>1,5$ fach verlängerter PT bzw. aPTT bzw. erniedrigten Fibrinogenwerten $<1,5$ g/dl erwogen.

Auch Fibrinogen kann bei unter aktiver Blutung bestehender Hypofibrinogenämie ($<1,5$ g/dl) zusätzlich zum FFP substituiert werden.

Eine Substitution von Gerinnungsfaktoren kann das Defizit nur teilweise ausgleichen, da sie nur Vitamin-K-abhängige Faktoren beinhalten. Ein Mangel an Faktor V und Fibrinogen bleibt somit bestehen.

Studien haben jedoch belegt, dass frühzeitig verabreichtes Fibrinogenkonzentrat bei Patienten mit massiver Blutung einerseits die Gerinnungsparameter verbessert und andererseits den Bedarf an FFP, Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrat reduziert (9,36).

1.4.3.2 Antikoagulation

Da die DIG durch eine überschießende Gerinnungsaktivierung gekennzeichnet ist, liegt es nahe, einen Therapieansatz zu erwägen, der dieser Reaktion entgegengesetzt ist, die Antikoagulation.

Heparin wird vor allem zur Behandlung von DIG-Fällen eingesetzt, in denen ein thrombotisches Geschehen oder eine großflächige Fibrinablagerung vorherrschend ist. Die Prophylaxe der venösen Thromboembolie wird bei kritischem Gesundheitszustand, Bestehen einer DIG und unter Ausschluss einer Blutung entweder mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin empfohlen. Das niedermolekulare Heparin hat in einer prospektiven, randomisierten Pilotstudie von Reth et al. eine Senkung des Risikos um 76% bei Patienten mit Präeklampsie, idiopathischen IUFT und schwerer vorzeitiger Plazentalösung gezeigt und wird u.a. deswegen in der Therapie thrombotischer Geschehen bei DIG dem unfraktionierten Heparin vorgezogen (9,36).

Ein Therapieansatz mit Substitution von ATIII ist aufgrund des starken Verbrauchs, der niedrigen hepatischen Synthese und des erhöhten extravaskulären Verlustes aufgrund der Nierenschädigung bei geburtshilflich bedingter DIG nur folgerichtig. Belegt durch verschiedene randomisierte Studien hat die ATIII-Therapie einen positiven Effekt bei Patientinnen mit Präeklampsie. Es verbessert sowohl die klinischen Anzeichen als auch den Zustand des Feten und wirkt als Gerinnungsinhibitor der Hyperkoagulabilität entgegen (9).

Ein neuer Therapieansatz bei Frauen mit massiver postpartaler Blutung (PPH) und Versagen der konventionellen DIG-Therapie ist die off-label Gabe von rekombinantem aktiviertem Faktor VII. Sie verspricht, wie einige Studien gezeigt haben, einen Blutungsstopp oder –rückgang und kann so die Hysterektomie als ultima ratio verhindern sowie die Anzahl der benötigten Blutprodukte verringern (37).

2 Material und Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 246 durch eine vorzeitige Plazentalösung komplizierte Schwangerschaften hinsichtlich Risikofaktoren, maternalem und neonatalem Outcome sowie der Plazentahistologie untersucht. Da bei der Auswertung der Ergebnisse eine Häufung im Auftreten der DIG beobachtet worden ist, wurde dieser Zusammenhang hinsichtlich anderer Einflussfaktoren näher betrachtet und zum Thema gemacht. Hauptanalysepunkt liegt auf dem Auftreten der DIG in Verbindung mit dem Krankheitsbild der vorzeitigen Plazentalösung und in der Klärung der Frage, wieso manche Frauen eine DIG entwickeln und andere nicht.

2.1 Patientenkollektiv & Datenerhebung

In die Studie der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Graz wurden alle Frauen eingeschlossen, bei denen zwischen 2002 und 2012 eine vorzeitige Plazentalösung in den zur Steiermärkischen Krankenanstaltengesellschaft m.b.H. (KAGes) gehörenden Krankenhäusern diagnostiziert worden ist. Insgesamt konnte bei 144 Frauen zusätzlich eine Histologie der Plazenta erhoben werden, bei 102 Frauen lag kein histologisches Untersuchungsergebnis vor. Sie wurden dennoch in die Studie eingeschlossen, da der Hauptanalysepunkt, die Frage nach den möglichen Faktoren, die das Auftreten einer DIG nach vorzeitiger Plazentalösung begünstigen, weitgehend unabhängig von der Plazentahistologie untersucht werden konnte. Relevante Ausschlusskriterien wurden nicht formuliert. Das Votum der Ethikkommission lag zu diesem Zeitpunkt bereits vor.

Aus diesem Kollektiv sind mithilfe der Patientendatendokumentationssoftware MEDOCS und PIA (Viewpoint) folgende Faktoren ermittelt worden, die in einer Excel-Tabelle dokumentiert worden sind:

Daten der Mutter

- Alter
- Datum der Entbindung
- disseminierte intravasale Gerinnungsstörung
- Thrombophilie
- Präeklampsie/ Eklampsie/ HELLP
- Schwangerschaft induzierte Hypertonie/ präexistenter Hypertonus
- Gestationsdiabetes
- Uterusatonie

Daten des Kindes

- Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung
- Intrauteriner Fruchttod
- Tod post partum
- Intrauterine Wachstumsrestriktion
- Asphyxie

Plazentahistologie

- Entzündungsinfiltrate
- Thrombosen/ intravillöser Thrombus
- Fibrinablagerungen
- Zottenfrühreifung
- Chronische Durchblutungsstörung
- Intimaödem/ Zeichen intrauteriner Asphyxie
- Chorangioid
- akutes retroplazentares Hämatom

2.2 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels deskriptiver Statistik in Excel. Es wurden Häufigkeitsverteilungen ermittelt und zur Veranschaulichung in Balkendiagrammen dargestellt.

Im ersten Punkt wurden Risikofaktoren untersucht, die mit vorzeitiger Plazentalösung in Verbindung gebracht werden. Dazu gehörten Präeklampsie/Eklampsie/HELLP, SIH bzw. ein präexistenter Hypertonus, Thrombophilie, intrauteriner Fruchttod und IUGR.

Im Anschluss wurde das maternale (DIG) und das neonatale Outcome (IUGR, Tod post partum, Asphyxie) mit Hilfe von Häufigkeitsverteilungen ermittelt. Da die Datenbank in Bezug auf die DIG nicht vollständig war, konnten hier nur insgesamt 245 Schwangerschaften in die Statistik einbezogen werden.

Weiterhin ist das Auftreten verschiedener Faktoren analysiert worden, die möglicherweise die Entwicklung einer DIG nach vorzeitiger Plazentalösung begünstigen. Hier wurden insbesondere das zeitgleiche Vorhandensein von Thrombophilie, Präeklampsie/ Eklampsie/HELLP, intrauterinem Fruchttod oder IUGR und DIG untersucht.

Im nächsten Schritt ist die Häufigkeit im Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung sowie der DIG den jeweiligen Schwangerschaftswochen (SSW) zugeordnet worden. Hier gab es folgende Gruppen:

< 24. SSW	33.-36. SSW
24.-32. SSW	37.-41. SSW

Anschließend wurde das Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung zum Alter der Mutter beim Zeitpunkt der Geburt bzw. der Ablösung ins Verhältnis gesetzt. Ebenso wurde die DIG in der Folge der vorzeitigen Plazentalösung nach dem Alter der Mutter analysiert. Die Frauen wurden hierzu in folgende Altersgruppen eingeteilt:

15-19 Jahre	30-34 Jahre
20-24 Jahre	35-39 Jahre
25-29 Jahre	> 40 Jahre

Im Anschluss wurden die histologischen Veränderungen der Plazenta näher betrachtet und der Zusammenhang mit den zusammengetragenen Schwangerschaftspathologien dargestellt. So wurden die gesamten pathologischen Veränderungen der Plazenta bei allen 144 Frauen mit vorzeitigen Plazentalösungen ermittelt und diese einzeln nach Schwangerschaftskomplikation wie DIG, Präeklampsie/Eklampsie/HELLP, SIH/präexistenter Hypertonus, IUGR, Thrombophilie und IUFT untersucht. Da während der Datenerhebung in der Rubrik Thrombophilie aufgefallen war, dass bei nur einem Bruchteil der Frauen ein Screening-Ergebnis vorlag, wurde dieser Punkt zusätzlich in die statistische Auswertung mit aufgenommen.

3 Ergebnisse

In dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 246 Schwangerschaften mit vorzeitiger Plazentalösung untersucht. Nach der Beschäftigung mit den Risikofaktoren der vorzeitigen Plazentalösung wurden Co-Entitäten analysiert, die die Entwicklung einer DIG fördern könnten. Die anschließende Untersuchung befasste sich mit verschiedenen Parametern, bezogen auf die vorzeitige Plazentalösung und die DIG. Dazu gehörten der Schwangerschaftsverlauf inklusive Komplikationen, das Gestationsalter, prädisponierende Faktoren sowie das maternale und neonatale Outcome. Ein weiteres Ziel war es, häufige Veränderungen in der Histologie der Plazenta zu ermitteln, um Rückschlüsse auf den zugrunde liegende Pathomechanismus ziehen zu können.

Nach der Beschäftigung mit den Risikofaktoren der vorzeitigen Plazentalösung, wurden Einflussgrößen analysiert, die unter Umständen die Entwicklung einer DIG als Folge der Ablösung begünstigen. Zudem sollte der Einfluss auf das maternale und neonatale Outcome geklärt werden. Es folgte eine Untersuchung des Gestationsalters und des mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der Entbindung und dessen Zusammenhang sowohl mit der Plazentalösung als auch mit der DIG. Ein weiteres Ziel war es, häufige Veränderungen in der Histologie der Plazenta zu ermitteln, um eine Erklärung für die zugrunde liegende Fehlentwicklung zu formulieren.

3.1 Risikofaktoren der vorzeitigen Plazentalösung

Anhand der erhobenen Daten sind Schwangerschaftskomplikationen untersucht worden, die eventuell bei der Entstehung der vorzeitigen Plazentalösung eine Rolle spielen. Von insgesamt 246 Schwangerschaften wurden in 24 Fällen eine IUGR und in 23 Fällen ein IUFT diagnostiziert. Diese Zahlen machen 9,8% bzw. 9,3% aller in die Studie eingeschlossenen Schwangerschaften aus. Auch auf Thrombophilie wurde 22-mal (8,9%) positiv getestet. Weniger häufig mit 15 Schwangerschaften und 6,1% kam es zu einer Präeklampsie/Eklampsie oder

einem HELLP-Syndrom. Nur 9 Frauen (3,7%) litten an SIH oder präexistentem Hypertonus.

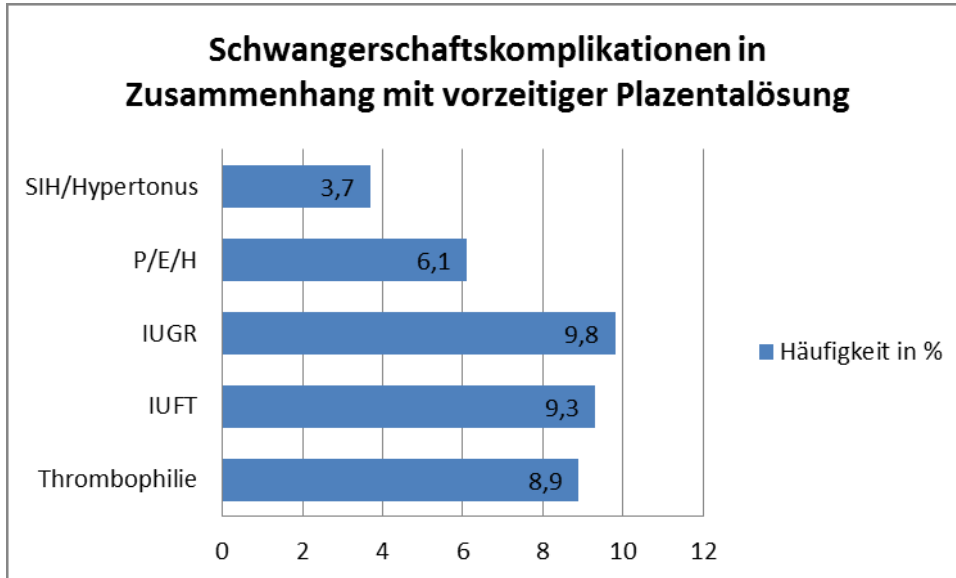


Diagramm 4: Schwangerschaftskomplikationen in Zusammenhang mit vorzeitiger Plazentalösung

3.2 Outcome nach vorzeitiger Plazentalösung

Untersucht wurden in dieser Rubrik das Auftreten einer DIG bei der Mutter nach vorzeitiger Plazentalösung sowie die Häufigkeiten eines postpartalen Tod des Kindes bzw. der Entwicklung einer Asphyxie.

3.2.1 DIG als Folge vorzeitiger Plazentalösungen

Unter den 246 Schwangerschaften konnte in 36 Fällen die Entwicklung einer DIG beobachtet werden. Eine Patientin muss in dieser Gruppe ausgeschlossen werden, da wir weder einen Eintrag für das Vorhandensein noch das Fehlen einer DIG finden konnten. Insgesamt umfasst diese Analyse somit nur 245 Schwangerschaften. Dennoch machten diese 36 Fälle prozentual gesehen 14,7% aller untersuchten Frauen aus.

3.2.2 Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), neonataler Tod post partum und Asphyxie nach vorzeitiger Plazentalösung

Das neonatale Outcome ist stark von der Schwere der placentaren Ablösung abhängig. Der Grad der Ablösung wurde jedoch aufgrund der mangelnden Datenlage nicht in die Untersuchung mit einbezogen. Insgesamt folgte den 246 Schwangerschaften in 10 Fällen der Tod des Kindes nach der Geburt. Dies machte einen Anteil von 4,1% aus. Einen weitaus höheren Anteil hatte die Asphyxie mit 60 Fällen und insgesamt 24,3%. Die Diagnose Asphyxie wird anhand eines pH-Wertes von $\leq 7,00$, einem Base Excess $\leq -12\text{mmol/l}$ und einem APGAR nach 5 Minuten von ≤ 5 gestellt (8). Eine IUGR konnte in 24 Fällen diagnostiziert werden und machte einen prozentualen Anteil von 9,8% aus.

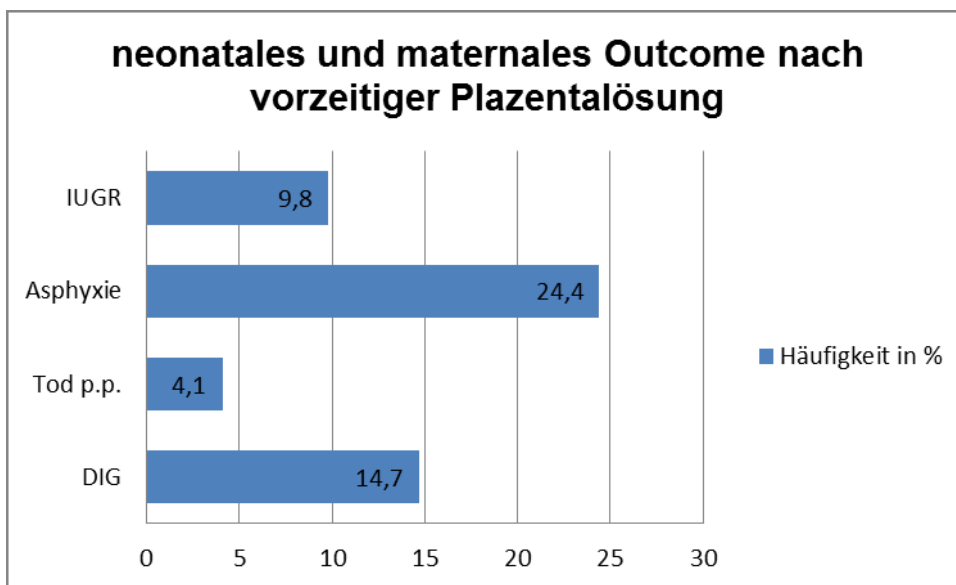


Diagramm 5: Neonatales und maternales Outcome nach vorzeitiger Plazentalösung

3.3 DIG und mögliche Einflussfaktoren

Da bei der Auswertung des maternalen Outcomes eine Häufung im Auftreten der DIG beobachtet worden war, sollten nun Einflussgrößen analysiert werden, die möglicherweise die Entwicklung einer DIG begünstigen. Hier sind speziell Faktoren gewählt worden, die mit einer Entwicklungsstörung der Plazenta

einhergehen, wie die IUGR und Erkrankungen des Präeklampsie-/Eklampsie-/HELLP-Formenkreises. Auf der anderen Seite standen Faktoren, die in Verbindung mit der Gerinnungsstörung stehen, wie die Thrombophilie und der IUFT. Hier wird die Einschwemmung gerinnungsaktiver Substanzen durch den toten Fetus in den maternalen Blutkreislauf als Grund für die DIG diskutiert. Die Graphik zeigt ein Auftreten der DIG in 27,8% nach IUFT, das entspricht 10 von 36 Schwangerschaften, die eine DIG zur Folge hatten. In 7 Fällen und 19,4% wurde zusätzlich eine Thrombophilie diagnostiziert. Plazentare Störungen, wie P/E/H, waren in 3 Fällen und 8,3%, die IUGR in 4 Fällen und 11,1% vorhanden und scheinen im Gegensatz zu den Gerinnungsstörungen eine untergeordnetere Rolle zu spielen.

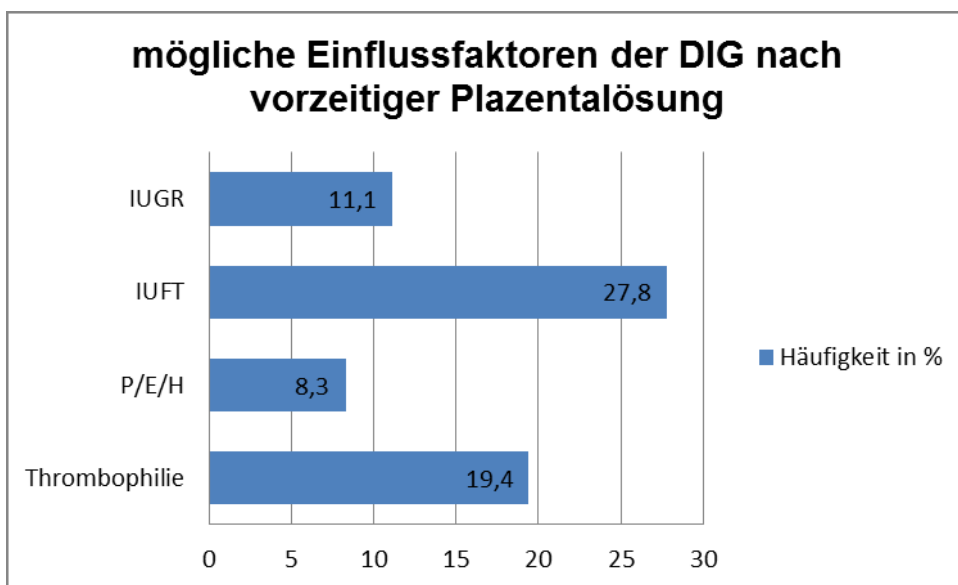


Diagramm 6: mögliche Einflussfaktoren der disseminierten intravasalen Gerinnung nach vorzeitiger Plazentalösung

3.4 Einfluss des Gestationsalters zum Zeitpunkt der Geburt bzw. der vorzeitigen Plazentalösung

Um eine Vorstellung zu bekommen, ob die vorzeitige Plazentalösung zu einem bestimmten Schwangerschaftszeitpunkt häufiger auftritt, haben wir diesen Zusammenhang genauer untersucht.

3.4.1 Gestationsalter bei vorzeitiger Plazentalösung

Zunächst wurden alle 246 Schwangerschaften mit vorzeitiger Plazentalösung nach der Schwangerschaftswoche (SSW) der Entbindung bzw. dem Ereignis der Plazentalösung sortiert. Hier zeigte sich mit insgesamt 85 Fällen eine Häufung im Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung zwischen der 37. bis 41. SSW. Dies macht 34,6% aller Schwangerschaften mit Plazentalösung aus. Etwa gleich hoch war der Anteil in der 33. bis 36. SSW mit 55 Fällen (22,4%) und der in der 24. bis 32. SSW mit 60 Fällen und 24,4%. In 16,3% und somit in 40 Fällen trat die vorzeitige Plazentalösung nach dem eigentlichen Geburtstermin (GT+) auf. Am seltensten wurde eine vorzeitige Plazentalösung bei Entbindung vor der 24. SSW beobachtet. Hier war es nur 6-mal zu einer Lösung der Plazenta gekommen, welches einem prozentualen Anteil von 1,6% entspricht.

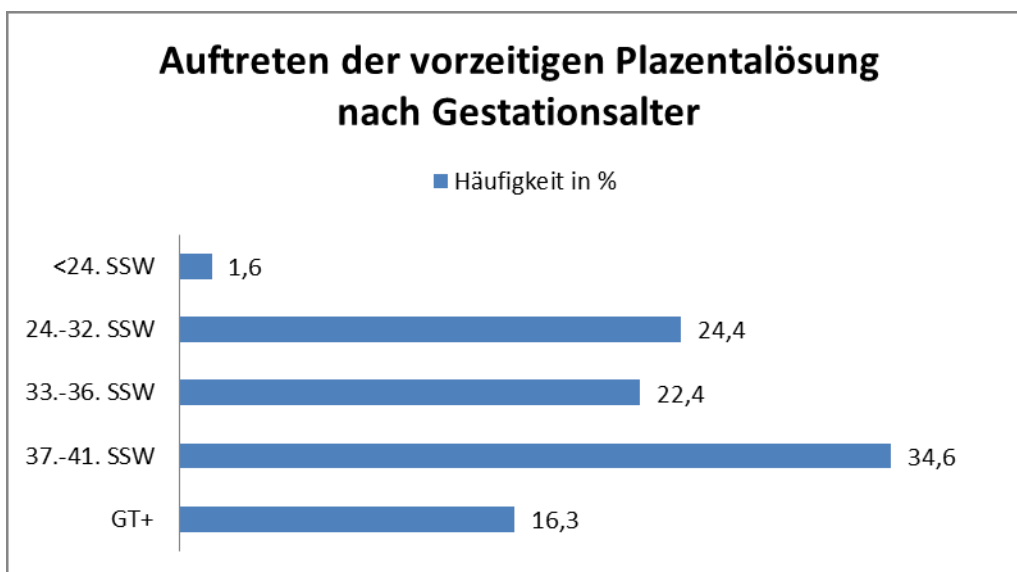


Diagramm 7: Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung nach dem Gestationsalter

3.4.2 Gestationsalter bei vorzeitiger Plazentalösung und DIG

In diesem Punkt wurde das Gestationsalter zum Entbindungszeitpunkt bei den 36 Frauen mit DIG in der Folge analysiert. Es zeigte sich mit 36,1% und 13 Fällen

wieder eine Häufung um die 37. bis 41. SSW. Einen größeren Unterschied, im Vergleich zur alleinigen Untersuchung bei vorzeitiger Plazentalösung, war zwischen der 33. bis 36. SSW mit 27,8% und 10 Fällen und der 24. bis 32. SSW mit 16,7% und nur 6 Fällen von DIG zu erkennen. Auch trat die DIG mit 5,6% unter der 24. SSW statistisch gesehen häufiger auf als die singuläre Symptomatik der Plazentalösung. Der Anteil der DIG-Fälle über dem Geburtstermin mit 13,9% und insgesamt 5 Schwangerschaften ähnelt dem Wert der reinen Plazentalösung ohne Berücksichtigung der DIG.

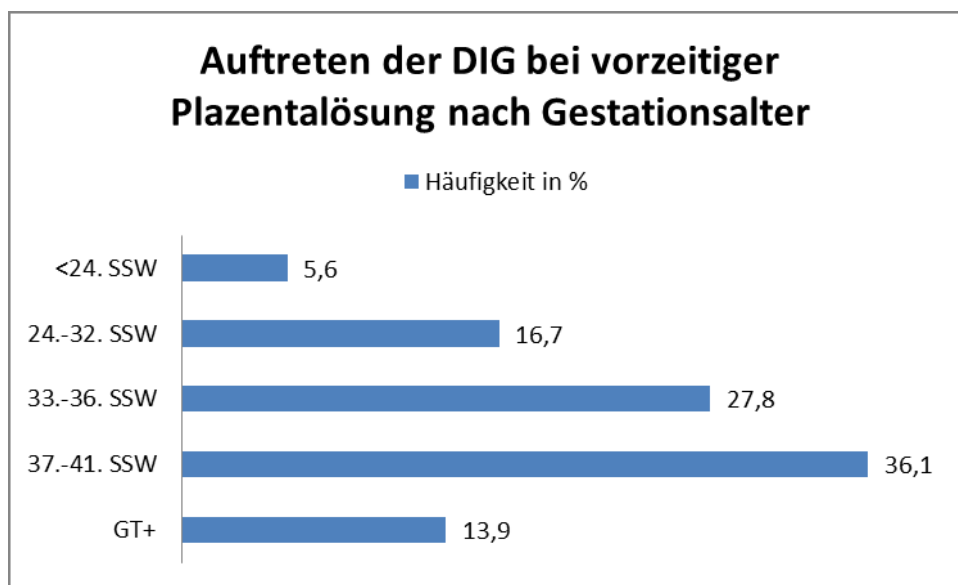


Diagramm 8: Auftreten der disseminierten intravasalen Gerinnung bei vorzeitiger Plazentalösung nach dem Gestationsalter

3.5 Einfluss des mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der Geburt bzw. der vorzeitigen Plazentalösung

Laut Literatur steigt das Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung mit zunehmender Parität bis zum 30. Lebensjahr (1). Wir wollen untersuchen, ob auch das Alter der Mutter unabhängig von der Parität eine Rolle in der Häufung frühzeitiger plazentarer Ablösungen sowie der Entwicklung einer DIG spielt.

3.5.1 Alter der Mutter bei vorzeitiger Plazentalösung gesamt

Es wurden 246 Frauen in sechs Altersgruppen zwischen 15 und 44 Jahren eingeteilt und die Häufigkeit im Auftreten einer vorzeitigen Plazentalösung ermittelt. Es fällt auf, dass es in der Gruppe der 25-29 Jährigen und 30-34 Jährigen mit jeweils 75 (30,5%) und 80 Frauen (32,5%) die meisten plazentaren Ablösungen gegeben hat. Die jüngeren Altersgruppen unter 25 Jahren kamen insgesamt auf 15,9%, während die älteren Frauen ab 35 Jahren einen Anteil von 21,2% ausmachten. Das Durchschnittsalter der Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung betrug 29,9 Jahre. Nähere Informationen sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Altersgruppe	Häufigkeit in %	Anzahl n
15-19	4,5	11
20-24	11,4	28
25-29	30,5	75
30-34	32,5	80
35-39	17,9	44
40-44	3,3	8

Tabelle 1 : Darstellung der Anzahl vorzeitiger Plazentalösungen nach Altersgruppen

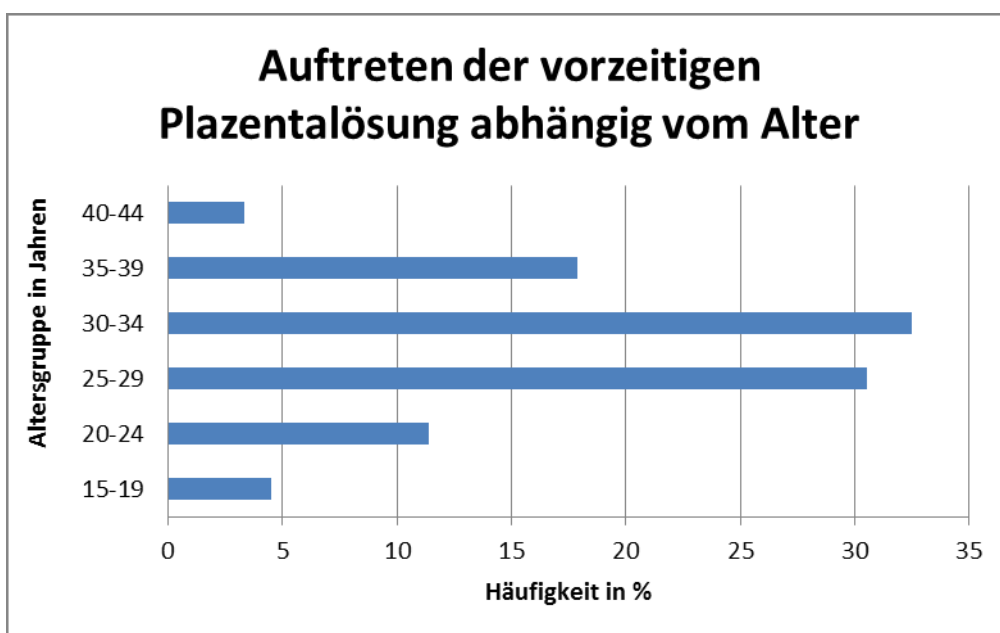


Diagramm 9: Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung abhängig vom Alter der Mutter

3.5.2 Alter der Mutter bei vorzeitiger Plazentalösung und DIG

In der Gruppe mit DIG in der Folge konnten 36 Frauen in dieselben Altersgruppen, wie oben beschrieben, eingeteilt werden. Die Aufteilung unterschied sich prozentual gesehen nicht wesentlich von der Gruppe, in der nur die vorzeitigen Plazentalösungen untersucht worden sind. Den Hauptanteil machten wieder die Altersgruppen zwischen 25-29 Jahren und 30-34 Jahren mit einer Häufigkeit von 33,3% (12 Fälle) und 36,1% (13 Fälle) aus. Die unter 25-Jährigen waren in 19,5% (7 Fälle), die über 34-Jährigen diesmal nur 11% (4 Fälle) betroffen. Das Durchschnittsalter betrug in dieser Gruppe 28,4 Jahre. Nähere Informationen sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Altersgruppen	Häufigkeit in %	Anzahl n
15-19 Jahre	13,9	5
20-24 Jahre	5,6	2
25-29 Jahre	33,3	12
30-34 Jahre	36,1	13
35-39 Jahre	8,3	3
40-44 Jahre	2,7	1

Tabelle 2 : Darstellung der Anzahl an DIG nach vorzeitiger Plazentalösung nach Altersgruppen

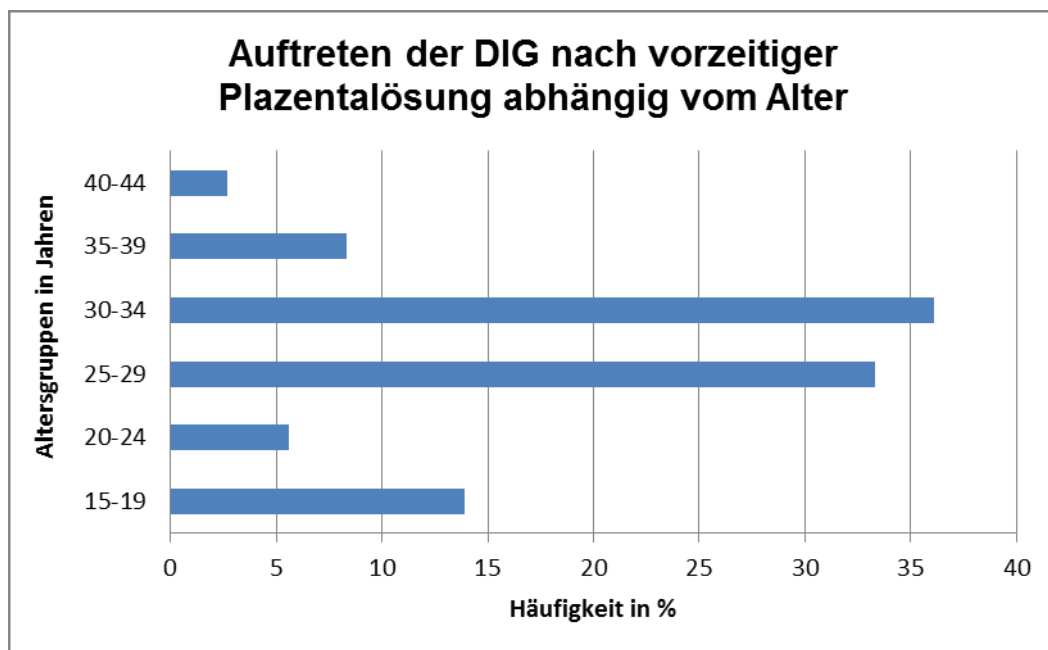


Diagramm 10: Auftreten der disseminierten intravasalen Gerinnung nach vorzeitiger Plazentalösung abhängig vom Alter der Mutter

3.6 Histologische Veränderungen der Plazenta

Wie bereits Studien, beispielsweise von Elsasser et al., gezeigt haben, geht die vorzeitige Plazentalösung mit histopathologischen Veränderungen der Plazenta einher (15). Jedoch werden nicht alle Plazenten von Frauen mit vorzeitiger Ablösung histopathologisch untersucht, sodass wir in dieser Gruppe nur 144 Schwangerschaften mit vorhandener Plazentahistologie einschließen konnten. Ziel der Analyse war es einerseits die histopathologischen Veränderungen aller 144 Schwangeren mit vorzeitiger Plazentalösung zu ermitteln und andererseits etwaige histologische Unterschiede zu finden, die bei Vorhandensein zusätzlicher Pathologien wie DIG, Präeklampsie/Eklampsie/HELLP, SIH, Thrombophilie, IUFT und IUGR in Erscheinung treten.

3.6.1 Histopathologische Veränderungen bei vorzeitiger Plazentalösung

Da nicht jede vorzeitige Plazentalösung eine histologische Untersuchung nach sich zieht, liegen dieser Studie die Ergebnisse von lediglich 144 Plazenten zugrunde. Das macht einen Anteil von 58,3% aller 256 Schwangerschaften mit vorzeitiger Plazentalösung aus.

Wie auch bereits in der Literatur beschrieben, bestätigte sich in den hier vorliegenden Ergebnissen, dass die vorzeitige Ablösung der Plazenta auf einem chronischen Geschehen beruht. In mehr als der Hälfte, insgesamt 74-mal, fand sich eine Zottenfrühreifung, die auf eine beschleunigte Reifung bei der Plazentation mit sehr kleinen, schlanken, wenig verzweigten Zotten zurückzuführen ist (15). An zweiter Stelle folgten mit 43,8 % und 63 Fällen die Fibrinablagerungen, die in erhöhter Zahl zu Plazentainfarkten führen kann. In jeweils 34% und 49 Plazenten war ein Thrombus oder eine chronische Durchblutungsstörung zu finden. Zeichen der intrauterinen Asphyxie waren in 44 Plazenten (30,6%) zu sehen, während ein retroplazentares Hämatom in nur 24,3% und 35 Fällen vorhanden war. Entzündungsinfiltrate waren in 25 Plazenten (17,4%) zu finden, die Chorangiomasie und die Plazentainsuffizienz waren mit 2,8% und lediglich 4 Fällen bzw. 8,3% und 12 Fällen vergleichsweise wenig vertreten.

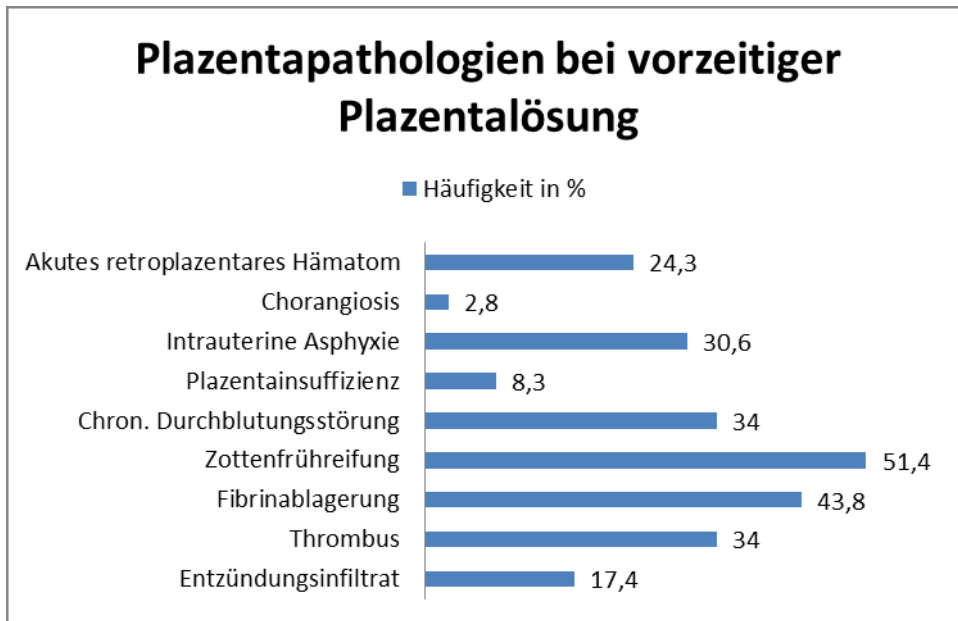


Diagramm 11: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung

3.6.2 Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei Dissimierter intravasaler Gerinnung als Folge der vorzeitigen Plazentalösung

In der Gruppe der Frauen, bei denen die Plazenta einer histologischen Untersuchung unterzogen worden war, kam es bei 22 in der Folge der vorzeitigen Plazentalösung zu einer DIG. Dies änderte die histopathologischen Befunde wie folgt: wieder standen chronische Veränderungen im Vordergrund, wobei die Zottenfrühreifung und die intrauterine Asphyxie mit jeweils 40,1% und 9 Fällen am häufigsten vorlagen. Mit jeweils 36,4% und 8 Fällen konnten eine chronische Durchblutungsstörung, eine Fibrinablagerung sowie ein Thrombus nachgewiesen werden. Ein akutes retroplazentares Hämatom lag 7-mal vor und macht einen Anteil von 31,8% aus. Weniger häufig kam es zu Plazentainsuffizienz (3-mal, 13,8%), in 2 Fällen wurde ein Entzündungsinfiltrat nachgewiesen (9,1%) und nur einmal lag eine Chorangioidose vor (4,5%).

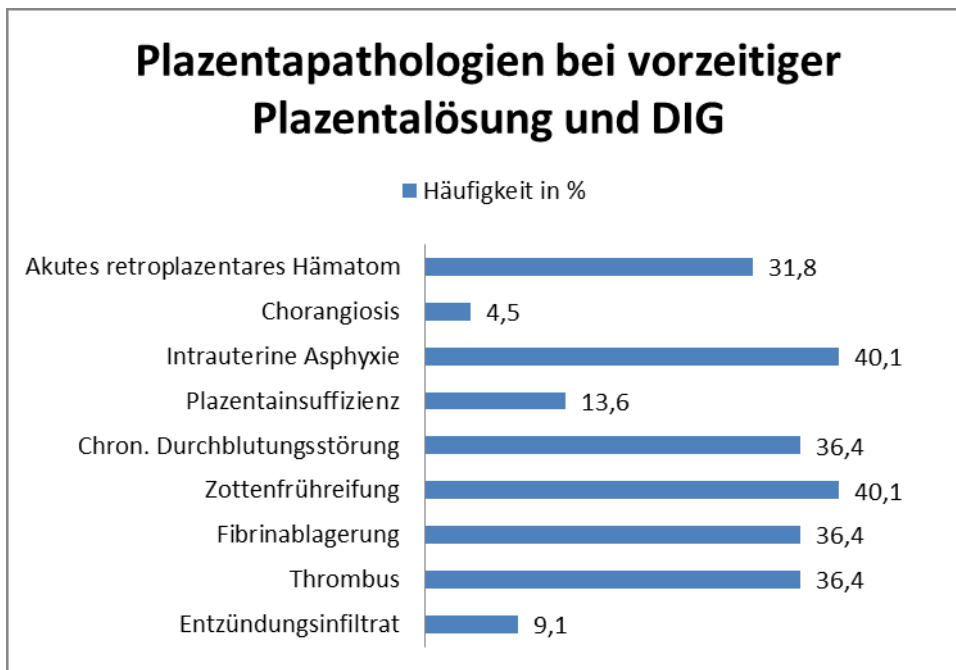


Diagramm 12: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und disseminierter intravasaler Gerinnung

3.6.3 Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und gleichzeitiger Präeklampsie/ Eklampsie/HELLP

Insgesamt gab es unter den 144 Frauen mit vorliegender Plazentahistologie 12, bei denen gleichzeitig eine Präeklampsie, eine Eklampsie oder ein HELLP-Syndrom bestand. In 11 Plazenten dieser Frauen wurde mit einer überwiegenden Mehrheit von 90,7% eine Zottenfrühreifung entdeckt. Des Weiteren bestand in jeweils 66,7 % und 8 Fällen eine chronische Durchblutungsstörung oder eine Ablagerung von Fibrin. Während eine Asphyxie und ein Thrombus in 5 Fällen (41,7%) festgestellt wurden, sind akute Ereignisse wie die Plazentainsuffizienz mit 16,7% (2-mal) sowie Entzündungszeichen und das akute retroplazentare Hämatom mit jeweils einmaligem Auftreten und 8,3% sehr selten beobachtet worden. Einen Fall von Chorangioidosis gab es nicht.

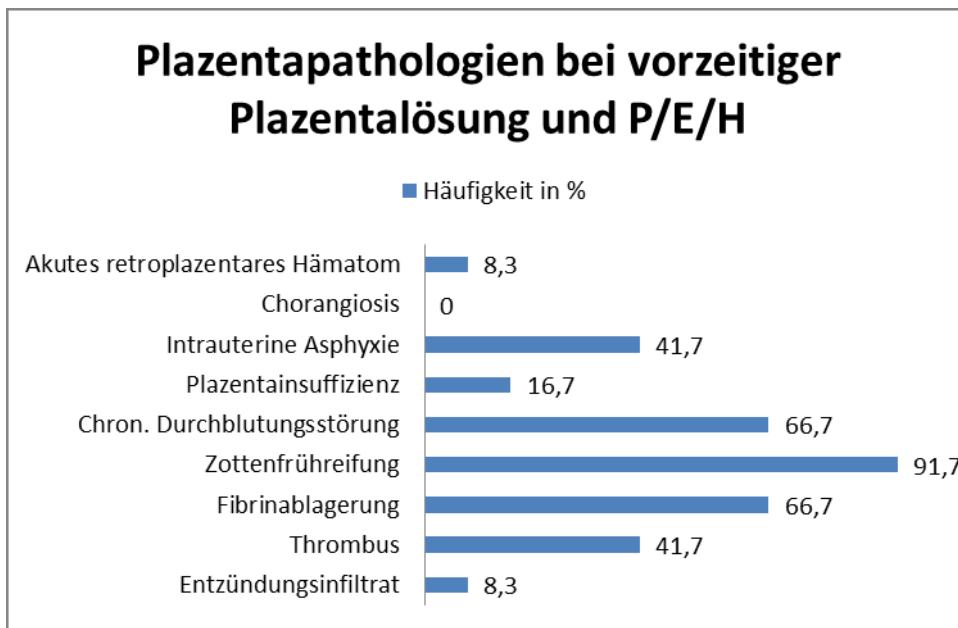


Diagramm 13: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und Präeklampsie/Eklampsie/HELLP

3.6.4 Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bzw. präexistentem Hypertonus

Eine schwangerschaftsinduzierte Hypertonie oder ein präexistenter Hypertonus lagen bei insgesamt 8 Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung und histologischem Befund vor. Bei den Plazenten dieser Frauen standen ebenfalls die chronischen Veränderungen im Vordergrund. Die Zottenfrühreifung war bei 7 von 8 Frauen feststellbar und somit 87,5 % das am häufigsten festgestellte Ereignis. Am zweithäufigsten folgte die chronische Durchblutungsstörung mit 5 Fällen und 62,5%. In der Hälfte aller Plazenten konnte ein Thrombus nachgewiesen werden. In jeweils 25% und 2 Fällen wurde eine Plazentainsuffizienz, Fibrinablagerungen sowie ein retroplazentares Hämatom gefunden. Während weder der Nachweis einer Chorangioidose noch einer Asphyxie gelang, wurde bei 12,5% Entzündungszeichen beobachtet. Dies entspricht allerdings nur 1 von 8 Plazenten.

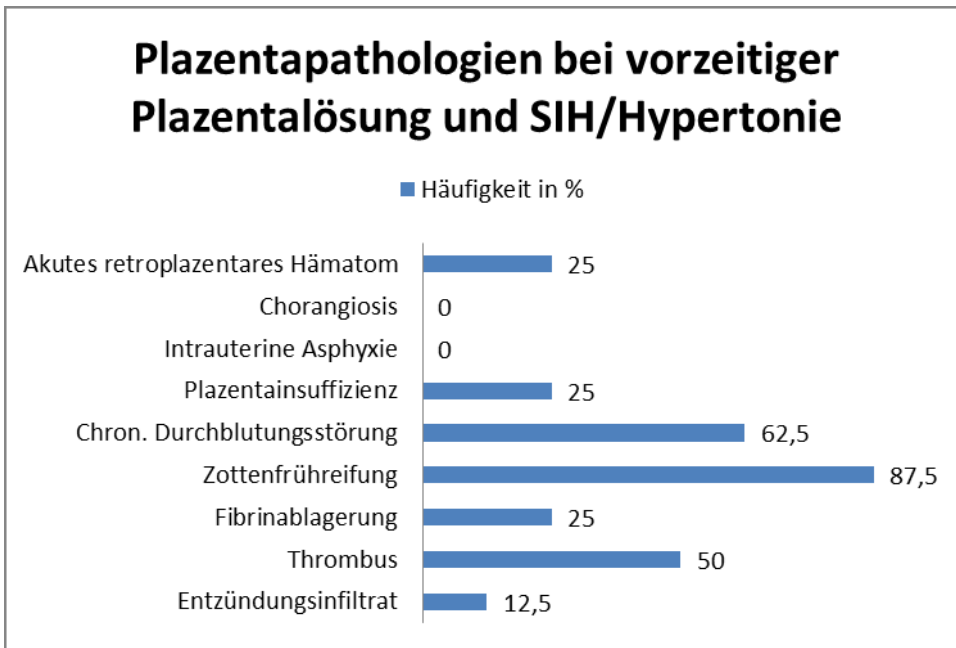


Diagramm 14: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und schwangerschaftsinduzierter Hypertonie bzw. präexistendem Hypertonus

3.6.5 Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und intrauteriner Wachstumsrestriktion

In 18 Schwangerschaften wurde die Diagnose der IUGR gestellt. In 16 Fällen wies die Mehrzahl der Plazenten dieser Kinder mit 88,9% eine Zottenfrühreifung auf. Als weitere Zeichen einer chronischen Plazentaschädigung waren mit 61,1% (11-mal) die chronische Durchblutungsstörung und in jeweils 50% und 9 Fällen die Ablagerung von Fibrin bzw. der Nachweis intravillöser Thromben beobachtet worden. Eine Asphyxie konnte ebenfalls in 9 und somit der Hälfte aller untersuchten Plazenten gefunden werden, während eine Plazentainsuffizienz lediglich 4-mal (22,2%) und ein retroplazentares Hämatom nur 2-mal (11,1%) vorgekommen waren. Es gab weder einen Hinweis auf eine entzündliche Komponente noch eine Chorangioidose.

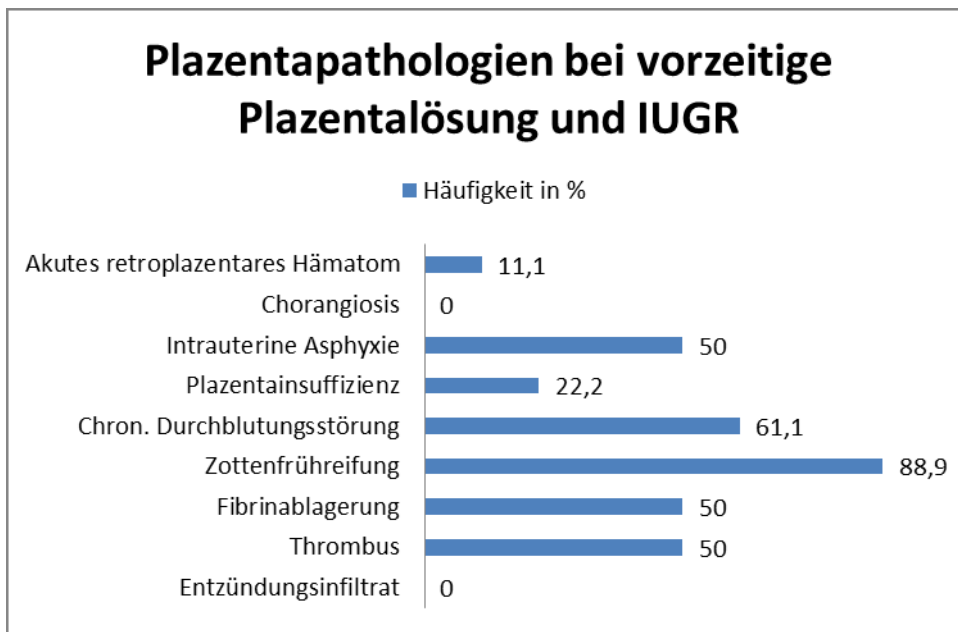


Diagramm 15: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR)

3.6.6 Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und gleichzeitiger Thrombophilie

Eine Thrombophilie wurde bei insgesamt 16 Frauen nachgewiesen. Bei der Analyse der histopathologischen Befunde fiel auf, dass zum ersten Mal die intrauterine Asphyxie mit 56,3% und 9 Fällen im Vordergrund stand. Am zweithäufigsten wurde wieder mit 50% und 8 Fällen die Zottenfrühreifung beobachtet. Eine chronische Durchblutungsstörung wurde in 7 (43,8%) und eine Ablagerung von Fibrin in 5 Plazenten (31,3%) entdeckt. 4-mal (25%) kam es zu einem thrombotischen Ereignis, jedoch nur 3-mal (18,8%) wurde eine Plazentainsuffizienz nachgewiesen während in nur 2 Fällen (12,5%) ein entzündliches Infiltrat zu finden war. Jeweils nur einmal war es zu einem retroplazentaren Hämatom oder einer Chorangioid gekommen (6,3%).

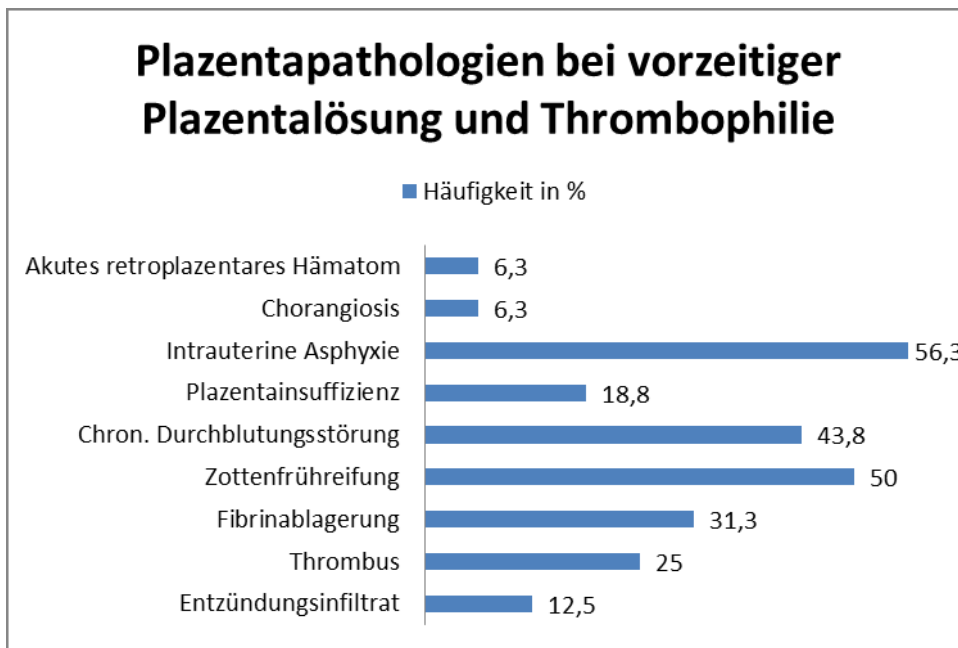


Diagramm 16: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und Thrombophilie

3.6.7 Histopathologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und intrauterinem Fruchttod

Der intrauterine Tod des Fetus betraf insgesamt 20 Schwangerschaften. Die Ursache konnte anhand der Plazentahistologie nicht eindeutig geklärt werden, da die nachgewiesenen Plazentapathologien weit gefächert waren. Am häufigsten wurde in insgesamt 12 Plazenten (60%) eine Zottenfrühreifung entdeckt. Die Hälfte der Plazenten zeigten Zeichen der intrauterinen Asphyxie, 8 (40%) hatten ein retroplazentares Hämatom. Mit jeweils 30% und 6 Fällen wurde ein thrombotisches Ereignis oder eine chronische Durchblutungsstörung festgestellt, während eine Fibrinablagerung und eine Plazentainsuffizienz in 25% (5-mal) bzw. 20% (4-mal) aufgefallen war. In nur 2 Plazenten (10%) waren Entzündungszeichen zu sehen, eine Chorangiosis wurde in keinem der Fälle diagnostiziert.

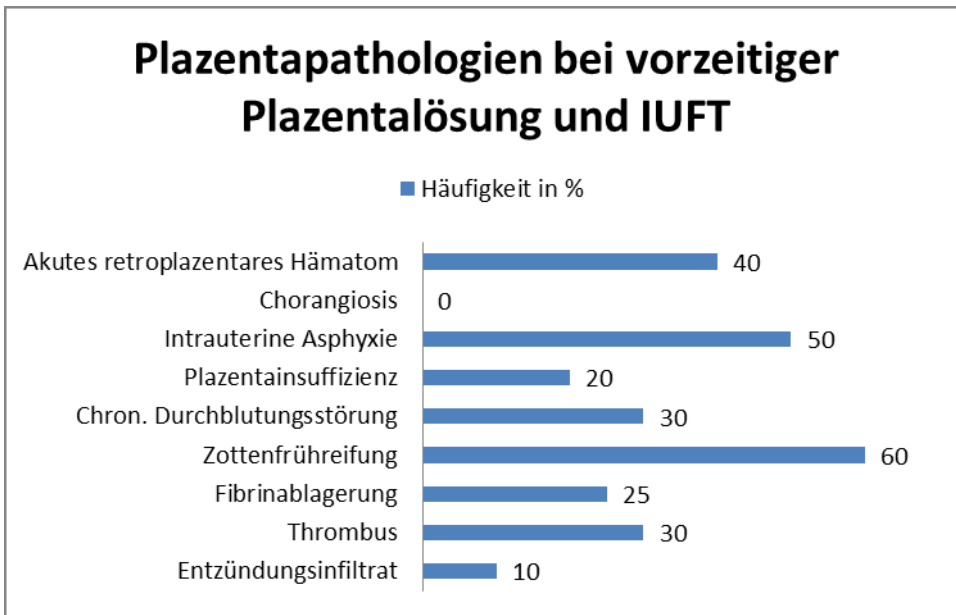


Diagramm 17: histologische Veränderungen der Plazenta bei vorzeitiger Plazentalösung und intrauterinem Fruchttod (IUFT)

3.7 Problem: Thrombophilie-Screening

Da während der Dateneingabe nur ungenügende Informationen bezüglich des Thrombophiliestatus der Frauen erhoben werden konnten, nehmen wir dies als Anlass, diesen Punkt genauer zu untersuchen. Insgesamt lag nur bei 24 Frauen von insgesamt 246 mit vorzeitiger Plazentalösung ein Testergebnis vor. Dieses fiel in 22 Fällen und 8,9% positiv und in 2 Fällen und 0,8% negativ aus. 222 Frauen und damit 90,2% wurden nicht getestet bzw. es lag kein Ergebnis vor, obwohl die Thrombophilie einen wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung der vorzeitigen Plazentalösung darstellt.

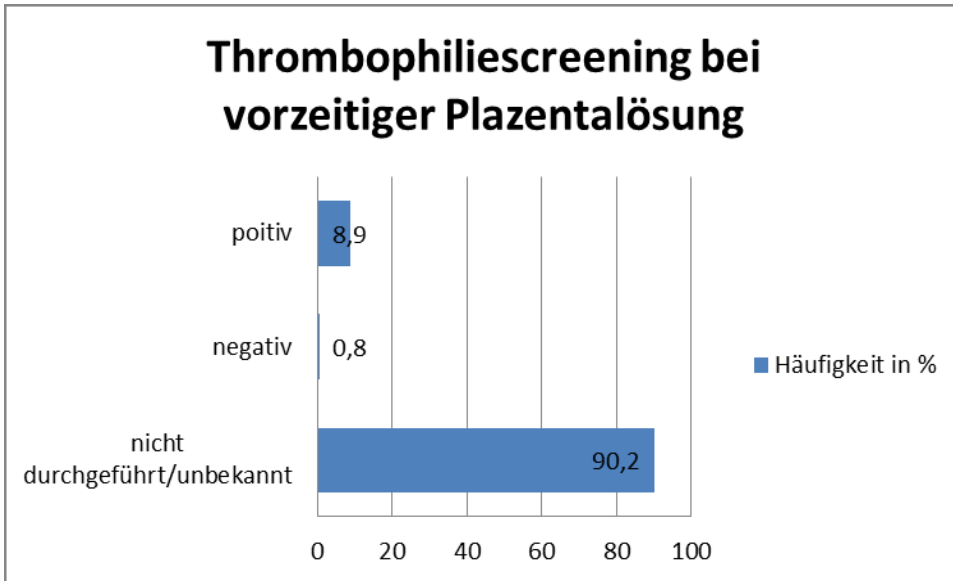


Diagramm 18: Thrombophiliescreening bei Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung

4 Diskussion

In dieser Studie wurden 246 Schwangerschaften mit vorzeitiger Plazentalösung untersucht. Hier haben uns besonders die Frauen interessiert, die in Folge der vorzeitigen Ablösung eine DIG entwickelt haben. Die Ergebnisse zeigten ein gehäuftes Auftreten der DIG bei Frauen mit bestehender Thrombophilie und nach IUFT. Da derzeit jedoch keine Empfehlung für ein generelles Thrombophiliescreening besteht, liegt bei der überwiegenden Mehrzahl der Frauen dieser Studie kein entsprechendes Screening-Ergebnis vor. Des Weiteren bestätigen unsere Erkenntnisse einige ältere Studien bezüglich der chronischen Ätiologie der vorzeitigen Plazentalösung. Die Untersuchungen zum Gestationsalter zeigten ein gehäuftes Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung sowie auch der DIG bei termingerechten Geburten. Diese Komplikation ist somit eher ein Problem der späten Schwangerschaft. Wir haben zudem herausgefunden, dass das Risiko für die vorzeitige Plazentalösung nicht, wie viele andere Schwangerschaftskomplikationen, mit dem Alter steigt, sondern vielfach jüngere Frauen betrifft.

4.1 Ursachen der vorzeitigen Plazentalösung

Es werden viele Faktoren diskutiert, die eine vorzeitige plazentare Ablösung begünstigen. Die dieser Studie vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass diese Schwangerschaftskomplikation am ehesten auf ein chronisches Geschehen in der Frühschwangerschaft zurückzuführen ist. Zu diesem Ergebnis brachte uns die Tatsache, dass in allen histologischen Untersuchungen der sich vorzeitig gelösten Plazenten zum Großteil Störungen in der Frühreifung der Plazentazotten, Zeichen einer chronischen plazentaren Durchblutungsstörung sowie Ablagerungen von Fibrin gefunden wurden.

Eine Studie von Krikun et al. hat ähnliche Ergebnisse erbracht. Sie fanden zusätzlich anhand immunhistochemischer Untersuchungen heraus, dass die durch die Verringerung des uteroplazentarer Blutflusses entstehende deziduale Hypoxie zur Bildung von VEGF anregt. VEGF veranlasst die Deziduazellen zur

Ausschüttung von TF, der über Thrombin das Gerinnungssystem aktiviert und zusätzlich zu einer vermehrten endothelialen TF-Expression führt. Diese Konstellation bildet die ideale Grundlage für Thrombosen im uteroplazentaren Kreislauf, aktiviert inflammatorischer Zytokine und führt zu einer anormalen Angiogenese, die zusammen sowohl die Entwicklung einer vorzeitigen Plazentalösung als auch einer IUGR, Präeklampsie und IUFT begünstigt (38).

Auch die dieser Studie vorliegenden Ergebnissen haben in 10% einen Zusammenhang zwischen vorzeitiger Plazentalösung und IUGR gezeigt. Diese Wachstumsstörung des Fetus kann genetische, maternale oder plazentare Ursachen haben. In dieser Studie waren in fast 90% aller Fälle eine Frühreifungsstörung der Plazentazotten, in 61% eine chronische Durchblutungsstörung und in jeweils 50% Fibrinablagerungen und intervillöse Thromben nachweisbar. Hier liegt folglich eine plazentare Ursache nahe, die eine IUGR begünstigen könnte. Weitere Faktoren, wie beispielsweise Trisomie 21, Nikotinabusus der Mutter, Gestationsdiabetes oder Präeklampsie, können sich zusätzlich negativ auf das Wachstum des Feten ausgewirkt haben (39).

Bei den Hochdruckerkrankungen in der Schwangerschaft wurden sowohl Frauen mit Präeklampsie als auch SIH bzw. präexistentem Hypertonus untersucht. Beide Erkrankungen gehen in der Regel mit einem Hypertonus der Mutter einher, der jedoch einen unterschiedlichen pathophysiologischen Hintergrund hat. In dieser Studie bestand bei allen 246 Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung in 6,1% eine Präeklampsie/Eklampsie oder HELLP und in nur 3,7% eine SIH bzw. ein präexistenter Hypertonus. Beim histopathologischen Vergleich wiesen beide Erkrankungen zu einem Großteil von rund 90% eine Zottenfrühreifung und eine chronische Durchblutungsstörung der Plazenta auf. Während die Präeklampsie in fast 42% mit plazentaren Zeichen einer intrauterinen Asphyxie einherging, gab es bei der SIH keinerlei Hinweise für diese Komplikation. Der Grund hierfür mag in der frühen Entwicklung der Plazenta liegen, die bei der Präeklampsie durch eine gestörte Trophoblasteninvasion und den fehlenden Umbau der Spiralarterien gekennzeichnet ist. Der Fetus ist in diesem Fall vom Kreislauf der Mutter abhängig, da die Spiralarterien durch den unzureichenden Umbau in starre, unelastische Röhren weiterhin der Kontrolle der Mutter unterliegen. Bei einem

Blutverlust der Mutter mit hämorrhagischem Schock entzieht der mütterliche Kreislauf dem Feten durch Vasokonstriktion der Spiralarterien die optimale Durchblutung. Dies führt zu einem Sauerstoffmangel des Feten und letztendlich zur Geburtsasphyxie. Bei der SIH besteht primär keine placentare Entwicklungsstörung, sodass die Versorgung des Feten gesichert bleibt. Die Präeklampsie ist, wie die vorzeitige Plazentalösung, mit einer erhöhten Gefahr für nachfolgende Schwangerschaften assoziiert. Daher spielt die Prävention in diesem Fall eine große Rolle. Da die Erkrankung auf einem chronischen Geschehen beruht und die entscheidenden Veränderungen in der frühen Entwicklung der Plazenta stattfinden, ist es ratsam mit der Prävention schon präkonzeptionell zu beginnen (40). Einer Studie von Kuperminc et al. zu Folge hat die frühe Behandlung mit niedermolekularem Heparin bei Frauen mit schwerer Präeklampsie, vorzeitiger Plazentalösung, IUGR oder IUFT ein signifikant verbessertes Outcome in der nachfolgenden Schwangerschaft gezeigt (41).

Vergleicht man nun die Histologie der Plazenten nach IUFT mit der der anderen Schwangerschaftskomplikationen, fällt sofort auf, dass sich hier am häufigsten (40%) ein retroplazentares Hämatom gebildet hat. Auch Pinar et al. haben diese Beobachtung gemacht. In deren Studie zeigten die untersuchten Plazenten in der Mehrzahl ebenfalls retroplazentare Hämatome, aber auch Entzündungszeichen sowie thrombotische Ereignisse. Pinar et al. gehen davon aus, dass das Hämatom vorzeitige Wehen auslösen kann, die bei einem bereits beeinträchtigten Fetus den IUFT zur Folge haben können (42).

Zu den Risikofaktoren für einen IUFT zählen: a) beeinflussbaren Hauptfaktoren wie fortgeschrittenes Alter der Mutter über das 35. Lebensjahr, Adipositas, Nikotinabusus in der Schwangerschaft und eine lückenhafte Vorsorgeuntersuchung sowie b) genetische Anomalien des Feten, ein niedriger sozialökonomischer Status, IUGR und Small for Gestational Age (SGA). Verminderte Kindesbewegungen können ebenso auf eine Gefährdung des Feten hinweisen. Zurzeit wird eine neue Erkenntnis der Auckland Stillbirth Study diskutiert, nach der auch die Schlafposition der Mutter Einfluss auf den IUFT haben kann. Demnach wirkt sich die Linksseitenlage am positivsten auf das Überleben des Fetus aus (43,44).

Die Asphyxie ist ein weiteres großes Problem, das einen IUFT zur Folge haben kann. Besonders die vorzeitige Plazentalösung, Präeklampsie und Eklampsie sowie Infektionen, Geburtshindernisse oder Nabelschnurkomplikationen führen zur Geburtsasphyxie (45). In dieser Studie sind bei der histologischen Untersuchung in der Hälfte aller Fälle von IUFT Zeichen einer intrauterinen Asphyxie gefunden worden.

Eine Studie aus den USA hat eine plazentare Störung als häufigsten Grund für den IUFT benannt (46). Unsere Ergebnisse bestätigen diese Erkenntnis insofern, dass die histologische Untersuchung in 60% eine Zottenfrühreifung und in 30% ein thrombotisches Ereignis gezeigt hat. Der IUFT kann demnach sowohl direkt durch die vorzeitige Plazentalösung, als auch durch die sich überschneidenden Risikofaktoren oder durch eine genetische, beziehungsweise maternale Komponente, wie Adipositas, Nikotinabusus oder ein fortgeschrittenes Alter der Mutter, begünstigt worden sein.

Das große Problem beim IUFT ist das Risiko, das für die nachfolgende Schwangerschaft bestehen bleibt. Bhattacharya et al. haben herausgefunden, dass sich vor allem bei einem IUFT nach vorzeitiger Plazentalösung, Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit oder geringem Geburtsgewicht das Risiko für einen weiteren IUFT in der nachfolgenden Schwangerschaft erhöht. Auch für IUFTs ohne klare Ursache wurde ein leicht erhöhtes Risiko für die Folgeschwangerschaft benannt (47). Um die Chance auf einen positiven Schwangerschaftsverlauf in der Folgeschwangerschaft zu verbessern, haben mehrere Studien Therapieoptionen zur Prävention eines IUFT untersucht. Niedermolekulares Heparin hat sich den Studien zu Folge am erfolgreichsten auf das Schwangerschaftsoutcome ausgewirkt (48).

Die intrapartale Asphyxie ist ein spezielles Thema, das nicht nur den akuten Fall der vorzeitigen Plazentalösung betrifft sondern auch bei der IUGR, Präeklampsie und natürlich dem IUFT auftritt. Unterschieden wird eine akute Form, bei der die Unterbrechung der fetalen Sauerstoffzufuhr in der Spätschwangerschaft oder während der Geburt erfolgt, sowie eine chronische Form, die sich auf eine dauerhafte Versorgungsstörung der Plazenta zurückführen lässt. Zu den Akutereignissen zählen vor allem die vorzeitige Plazentalösung, Nabelschnurkomplikationen oder ein Schockzustand der Mutter, die dann zur

sogenannten Geburtsasphyxie mit niedrigen APGAR-Werten und einer Nabelschnurazidämie (pH < 7,00) mit einem Basendefizit von >12mmol/l führen können (49).

In dieser Studie konnten anhand der Plazentahistologie bei der IUGR und dem IUFT in 50%, bei Präeklampsie in 48% und bei Thrombophilie sogar in 56,3% der Fälle Zeichen einer intrauterinen Asphyxie nachgewiesen werden. Diese Zahlen sind alarmierend, wenn man die möglichen Folgen der Asphyxie für das Neugeborene bedenkt. Neben der perinatalen Morbidität und Mortalität haben die Langzeitschäden einen hohen Stellenwert. Die Folgen sind eine Beeinträchtigungen aller Organsysteme durch den hypoxischen Zustand zum Beispiel mit Nierenversagen, einem persistierenden fetalen Kreislauf mit Rechts-Links-Shunt, nekrotisierender Enterokolitis, Störungen des Mineral- und Elektrolythaushalts sowie des Gerinnungssystems. Eine für die Familien besonders belastende Komponente stellen mögliche und nicht seltene Hirnschäden dar. Am häufigsten manifestieren sie sich in Form spastisch-motorischer Bewegungsstörungen, die mit geistiger Behinderung oder Epilepsie einhergehen können. Die Zerebralparese ist nur in 10-20% Folge einer Geburtsasphyxie und geht mit dyskinetischen Bewegungsstörungen, geistiger Behinderung und einer spastisch-motorischen Diplegie, besonders der unteren Extremität, einher (49).

In der Gruppe der Thrombophilie hat sich interessanterweise die intrauterine Asphyxie mit 56,3% als häufigste plazentare Veränderung herausgestellt. Kinzler et al. haben in ihrer Studie ähnliche Beobachtungen gemacht. Gleichzeitig haben sie alte Plazentainfarkte wie auch Nekrosen der Dezidua entdeckt und daraufhin die Hypothese aufgestellt, dass Thrombenbildungen im Niedrigstromgebiet der Plazenta schon früh zur Minderperfusion mit Stau in den Blutgefäßen und Hypoxie führen, die einen Zustand der chronischen Asphyxie für den Fetus bedeuten (13). Auch in unserer Studie standen die chronischen Durchblutungsstörungen mit 44% und die Fibrinablagerungen mit 31% weit oben auf der Skala der plazentaren Veränderungen und bestätigen somit diese Theorie.

Eine Studie von Kupferminc et al. ergab, dass bei 65% aller Schwangerschaften mit Komplikationen wie vorzeitiger Plazentalösung, Präeklampsie, IUGR oder

IUFT eine Thrombophilie bestand. Allen genannten liegen sowohl einer Störung der placentare Durchblutung als auch der Gerinnung zugrunde, die gemeinsam zu einer inadäquaten maternal-fetalen Zirkulation führen und sich in der histologischen Untersuchung in Form von Durchblutungsstörungen, Fibrinablagerungen und Thrombenbildung darstellen. 52% beruhen auf den drei häufigsten Mutationen: Faktor V Leiden, Prothrombin-Mutation G20210A und Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Mutation. Von den Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung hatten in Kupfermincs Studie 60% eine der drei Mutationen (50). In unserer Studie ist das Thrombophiliescreening bei 92% aller getesteten Frauen positiv ausgefallen. Allerdings muss erwähnt werden, dass bei nur 24 Frauen ein Screening durchgeführt worden ist.

Signore et al. haben sich mit der Frage nach Biomarkern für die vorzeitige Plazentalösung beschäftigt. Da in histologischen Untersuchungen gehäuft placentare Veränderungen gefunden wurden, die sich auf eine gestörte Trophoblasteninvasion, ähnlich der Pathophysiologie der Präeklampsie, zurückführen lassen, haben sie den Einfluss von Angiogenesefaktoren analysiert, die auch bei der Präeklampsie eine Rolle spielen. Das Ergebnis war eine schon in der Frühschwangerschaft erhöhte Serumkonzentration von soluble fsm-like-Tyrosinkinase-1 (sFlt-1) und niedrige Werte von Placental Growth Factor (plgf), resultierend in einer erhöhten sFlt-1/plgf-Ratio, wie beim Krankheitsbild der Präeklampsie (51). Mit dieser Erkenntnis lässt sich schon früh ein Risiko sowohl für Präeklampsie als auch vorzeitige Plazentalösung ableiten, sodass die Schwangerschaft dementsprechend engmaschig überwacht und therapeutische Maßnahmen ergriffen werden sollten.

4.2 Einfluss des mütterlichen Alters

Mit dem Vergleich des mütterlichen Alters zum Zeitpunkt der vorzeitigen Plazentalösung haben wir einen weiteren Risikofaktor untersucht, der womöglich die Entwicklung einer DIG begünstigen kann.

Der Vergleich der beiden Diagramme in Abbildung 10 und 11 lässt einen wesentlichen Unterschied in den Altersgruppen 15-19 und 35-39 Jahre erkennen. Die vorzeitige Plazentalösung kam im Allgemeinen mit 17,9% häufiger im höheren

Alter bei Frauen zwischen 35-39 Jahren vor, während die DIG in dieser Altersgruppe nur 8,3% betraf. Hingegen ist es bei den 15-19 Jährigen nur in 4,5% zu einer vorzeitigen Ablösung der Plazenta, in 13,9% aber in der Folge zu einer DIG gekommen. Bei der Berechnung des Durchschnittsalters sind die Unterschiede jedoch nicht so groß. Alle 246 Frauen mit vorzeitiger Ablösung waren durchschnittlich 29,9 Jahren alt, während die Gruppe derer, die eine DIG entwickelt haben, sich bei 28,4 Jahren bewegte. Ebenso interessant ist, dass die insgesamt 210 Frauen ohne DIG in der Folge durchschnittlich 30,1 Jahre alt waren. Daraus lässt sich ableiten, dass ein höheres Alter für die Schwangeren kein erhöhtes Risiko für eine DIG darstellt.

Zu berücksichtigen ist, dass laut Statistik Austria das Durchschnittsalter bei Schwangeren im Jahr 2012 in der Steiermark bei 30,1 Jahren lag (vergleiche Tabelle 3). Somit liegt die Gruppe der Frauen ohne DIG im landesweiten Durchschnitt (52).

	Insge- samt	Alter der Mutter								Durchschnitts- alter
		Unter 15	15 bis unter 20	20 bis unter 25	25 bis unter 30	30 bis unter 35	35 bis unter 40	40 bis unter 45	45 und älter	
Österreich	78.952	7	2.034	11.477	24.096	25.359	12.836	2.958	185	30,3
Steiermark	10.349	1	323	1.526	3.236	3.307	1.586	353	17	30,1

Tabelle 3: Lebendgeborene 2012 nach Altersgruppen der Mutter in Österreich und der Steiermark; modifiziert nach Statistik Austria: *Lebendgeborene seit 2001 nach Altersgruppen der Mutter und Bundesland (2013)* (52)

Auch andere Studien, unter anderem von Ananth et al. , haben keinen Anstieg der Rate vorzeitiger Plazentalösungen bei zunehmendem Alter der Mutter entdeckt. Im Gegenteil zeigte sich eher ein leichter Anstieg bei jüngeren Frauen im Vergleich zu einer Gruppe mit 25- bis 29-Jährigen und kein weiteren Anstieg bei Frauen höheren Alters (46). Diese Erkenntnisse sind konform mit den Ergebnissen dieser Studie. Demnach scheinen Schwangere unter 25 Jahren einem leicht erhöhten Risiko für eine DIG ausgesetzt zu sein.

4.3 Einfluss des Gestationsalters

Bei der Analyse des Gestationsalters stellte sich heraus, dass die meisten Geburten sowohl bei Frauen mit DIG als auch mit reiner vorzeitiger Plazentalösung zwischen der 37. und 41. SSW stattfanden. Dies entspricht dem Zeitraum für termingerechte Geburten, in dem die meisten Kinder auch in komplikationslosen Schwangerschaften zur Welt kommen.

Dennoch gibt es einen Unterschied zwischen den Schwangerschaften mit vorzeitiger Plazentalösung und der Gruppe der Frauen, die in der Folge eine DIG entwickelt haben. Während bei der vorzeitigen Plazentalösung die Kinder jeweils mit ähnlicher Häufigkeit um die 22% und 24% in den SSW 33.-36. und 24.-32. geboren worden sind, ist es mit fast 28% vermehrt nach Geburten in der 33.-36. SSW zu einer DIG gekommen. Hingegen gab es nur 16,7 DIG-Fälle bei einem Gestationsalter zwischen 24. und 32. SSW. Festzuhalten ist, dass über die Hälfte der Kinder sowohl in der Gruppe der vorzeitigen Plazentalösung (57%) als auch in der der DIG (64%) zwischen der 33. und 41. SSW geboren worden sind bzw. sich das zur Geburt führende Ereignis zu diesem Zeitpunkt der Schwangerschaft zugetragen hat.

Montagnana et al. berichten in ihrer Arbeit ebenfalls von einem häufigeren Auftreten der vorzeitigen Plazentalösung nach der 20. SSW. Zu erklären ist dies vor allem durch die Risikofaktoren, die zur vorzeitigen Lösung der Plazenta führen können und deren Auswirkungen sich in diesem Zeitraum am ehesten bemerkbar machen. Dazu zählen vor allem die Präeklampsie und die SIH, die beide Erkrankungen der zweiten Schwangerschaftshälfte sind und sich zum Ende der Schwangerschaft noch verstärken können (8,9). Auch die Thrombophilie kompliziert sich zunehmend zum Ende der Schwangerschaft. Durch die mit dem Gestationsalter steigende Hyperkoagulabilität erhöht sich das Risiko von thrombotischen Ereignissen, die zu Plazentainfarkten führen können und die Haftung der Dezidua beeinträchtigen (17,28).

4.4 von der vorzeitigen Plazentalösung zur DIG - Risikofaktoren

Schon in der Literatur zeigte sich die vorzeitige Plazentalösung als führender Auslöser der DIG im geburtshilflichen Bereich. Rattray et al. haben anhand von 151 678 Schwangerschaften aus The Nova Scotia Atlee Perinatal Database (NSAPD) in einem Zeitraum von 30 Jahren herausgefunden, dass die DIG in 37% mit einer vorzeitigen Plazentalösung assoziiert ist (32). In unserer Studie war die DIG in 14,6% Folge der vorzeitigen Plazentalösung und somit weniger als die Hälfte der von Rattray et al. ermittelten Daten. Im Gegensatz dazu entwickeln laut Letsky et al. und Montagnana et al. nur 10% aller Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung ein signifikantes Gerinnungsproblem (9,29). Die Datenlage ist hier also widersprüchlich oder einfach nicht vergleichbar. Die Daten, die Rattray bei seiner Studie ermittelt hat, umfassen mit 30 Jahren einen sehr langen Zeitraum, in dem die Medizin große Fortschritte gemacht hat. Über den Grund, ob die Inzidenz der DIG nach vorzeitiger Plazentalösung nun durch das alleinige Wissen um diese Gefahr oder durch die effizienteren Gegenmaßnahmen gesenkt worden ist, lässt sich bloß spekulieren. Nichtsdestotrotz haben Studien aus den USA und Norwegen eine derzeit steigende Inzidenz der vorzeitigen Plazentalösung gezeigt (53).

Besonders hat uns in dieser Studie die Frage nach Faktoren beschäftigt, die die Entwicklung einer DIG nach vorzeitiger Plazentalösung begünstigen. Aus diesem Grund haben wir vier Faktoren untersucht, bei denen zwei (Präeklampsie/ Eklampsie/ HELLP und IUGR) auf einer chronische Störung der Plazenta und die anderen beiden auf einer Aktivierung des Gerinnungssystems (Thrombophilie und IUFT) beruhen. Wir sind zu dem Ergebnis gekommen, dass mit 27,8% und 19,4% der IUFT bzw. die Thrombophilie, sprich die gerinnungsaktiven Faktoren, am häufigsten zu einer DIG nach vorzeitiger Plazentalösung geführt haben. Eine IUGR bzw. eine Präeklampsie/ Eklampsie/ HELLP bestand nur in 11,1% bzw. 8,3%. Für das klinische Behandlungs-Management bedeutet diese Erkenntnis eine erhöhte Vorsicht und Aufmerksamkeit bei Frauen mit IUFT oder einer Thrombophilie in der Anamnese. Die Behandlung der Schwangeren in einem Zentrum für Risikoschwangerschaften mit regelmäßiger Überprüfung der utero- und fetoplazentaren Perfusion via Dopplersonographie ist obligat.

Studien von Kupfermanc et al. haben einen eindeutig positiven Effekt von niedermolekularem Heparin sowohl in der Behandlung von Frauen mit Thrombophilie als auch IUFT, IUGR, Präeklampsie und vorzeitiger Plazentalösung in der Anamnese entdeckt. Die Rate an Schwangerschaftskomplikationen ist unter dieser Therapie deutlich gesunken (41,54). Da sich ein Blutverlust der Mutter in der Geburtshilfe nahezu nicht vermeiden lässt, sollte eine engmaschige hämatologische Überwachung erfolgen. Eine Benachrichtigung der Blutbank kann eine etwaige spätere Bereitstellung der Blutprodukte beschleunigen. Präventiv kann im Falle größerer Blutverluste eine zügige Gabe von Blutprodukten und Plasma das Auftreten einer schweren DIG verhindern.

Amano et al. haben schon in den 90iger Jahren ein prognostischen Marker für die DIG entdeckt, das lösliche Thrombomodulin (55). Es wird bei Schäden an der endothelialen Zellmembran ausgeschüttet und ist deswegen auch bei Multiorganversagen nach Traumata erhöht. Weitere Studien von Gando et al. und Kotajima et al. bestätigen diese Erkenntnis. Gando et al. fanden zusätzlich heraus, dass die Thrombomodulin-Werte im Plasma besonders hoch am Tag des Auftretens der DIG sind (56). Dieser Marker könnte in der Abschätzung der hämatologischen Situation eine Hilfestellung bieten.

4.5 Thrombophilie-Screening: das Für und Wider

Bei der Bearbeitung der Studiendaten ist aufgefallen, dass in nur 24 von insgesamt 246 Schwangerschaften das Ergebnis eines Thrombophilie-Screenings vorlag. Wenn man das hohe Risiko bedenkt, das eine Thrombophilie für die Schwangerschaft bedeutet, muss dieser Punkt kritisch überdacht werden. Sowohl unsere Ergebnisse als auch die Studien von Kupfermanc et al. und Robertson et al. belegen, dass sowohl das Risiko der Entwicklung einer DIG als auch anderer Schwangerschaftskomplikationen stark steigen, sobald eine Thrombophilie besteht. Kupfermanc et al. empfehlen schon 1999 Schwangere mit schweren Komplikationen zu testen, um für nachfolgende Schwangerschaften vorbereitet zu sein und dementsprechend handeln zu können. Aus Mangel an klinischen Kontrollstudien bezüglich der positiven Auswirkung antikoagulativer Therapien sprechen sich Robertson et al. 2006 jedoch gegen ein generelles Screening aus

(50,57). In einer neuen Studie von 2013 lehnen Grandone et al. ebenso ein allgemeines Screening ab, da es laut ihren Daten keine verwertbare Aussage bezüglich des Schwangerschaftsoutcomes liefere (58).

Bei den hier vorliegenden Daten liegt die Rate positiv getesteter Frauen bei rund 92%. Da es bislang keine allgemeine Empfehlung für ein Screening gibt, lässt sich anhand dieses Werts keine Vermutung über die Dunkelziffer der übrigen 222 untersuchten Frauen stellen. Der hohe Wert lässt sich am ehesten durch die familiär vorbelasteten Frauen, die sich in der Schwangerschaft erstmalig haben testen lassen beziehungsweise aufgrund der Auswirkungen ihrer Thrombophilie bereits in medizinischer Behandlung stehen, erklären.

Die Beantwortung der Frage, ob Screening oder nicht, ist kompliziert und wurde schon in vielen Studien diskutiert. Letztendlich sind bisher alle zu dem Schluss gekommen, dass ein universelles Screening zum einen aus klinischen Gründen der im Vergleich niedrigen Komplikationsrate bei zuvor nicht auffällig gewordenen Frauen und zum anderen aus Kostengründen nicht sinnvoll ist (59).

Aufgrund unserer Studiendaten bezüglich der hohen Komplikationsrate bei thrombophilen Frauen und den damit verbundenen Risiken für Mutter und Kind möchten wir uns klar für ein generelles Screening aussprechen. Dem Kostenpunkt stellen wir die notwendig werdende Bereitstellung an Blutprodukten und den kostenintensiven Aufenthalt der betroffenen Schwangeren sowie gegebenenfalls des Neugeborenen auf einer Intensivstation entgegen. Langfristig gesehen, stellt das unter Umständen durch eine schwere Geburtsasphyxie geschädigte Kind eine finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem und die Eltern dar.

4.6 Zusammenfassung und Ausblick

Die DIG ist eine gefährliche Störung des Gerinnungssystems, die in unserer Studie etwas mehr als 1/7 aller Frauen mit vorzeitiger Plazentalösung betraf. Die uns vorliegenden Daten zeigten ein erhöhtes Risiko für Frauen mit koexistierender Thrombophilie oder nach IUFT, da diese Faktoren zu einer übermäßigen Aktivierung des Gerinnungssystems führen können. Weiterhin stellten wir fest, dass zunehmend jüngere Frauen von der DIG betroffen sind und sich keine Assoziation mit höherem maternalen Alter zeigte, wie es bei anderen Schwangerschaftskomplikationen häufig der Fall ist.

Aufgrund der vorliegenden Daten bezüglich der hohen Komplikationsrate und dem gehäuft negativen neonatalen sowie maternalen Outcome möchten wir eine Empfehlung zum generellen Thrombophiliescreening aussprechen. Die zusätzlichen Kosten heben sich durch die Minderung der notwendig werdenden Intensivaufenthalte und therapeutischen Mittel wie Blutprodukte, Gerinnungsfaktoren und eine lebenslange Behandlung des etwaigen mental oder körperlich beeinträchtigten Kindes auf.

Aufgrund unserer histopathologischen Untersuchungsergebnisse konnten wir die Vermutung vorherigen Studien bestätigen, dass die vorzeitige Plazentalösung auf einem chronischen Geschehen beruht. Der Grundstein für die mangelnde Adhäsion der Dezidua an der Uteruswand wird demnach bei Fällen von Präeklampsie, SIH, Thrombophilie, IUFT und IUGR schon in der Frühschwangerschaft gelegt. Für ein optimales neonatales sowie maternales Outcome ist ein frühes therapeutisches Eingreifen die wichtigste Maßnahme. Bei bekannter Thrombophilie sowie nach Präeklampsie, IUFT und IUGR in einer vorherigen Schwangerschaft sollte die Prävention in der Frühschwangerschaft, am besten jedoch schon präkonzeptionell beginnen. Da laut unserer Erkenntnisse, abgesehen von den Zottenfrühreifungsstörungen, chronische Durchblutungsstörungen und Thrombenbildung an erster Stelle der plazentaren Veränderungen standen, empfehlen wir die antikoagulative Behandlung mit niedermolekularem Heparin bzw. Aspirin auch bei negativem Thrombophiliefund. Eine weitere Abklärung im Sinne der Überprüfung von Biomarkern wie sFlt-1 und plgf sowie der Errechnung der sFlt-1/plgf-Ratio als Hinweis auf eine abnorme Plazentation sollte ebenfalls erwogen werden. Besonders wichtig nach dem Auftreten einer vorzeitigen Plazentalösung, Präeklampsie, IUFT, IUGR oder Thrombophilie ist die Beratung für eine nachfolgende Schwangerschaft. Da diese Erkrankungen mit einem deutlich erhöhten Risiko für die Folgeschwangerschaft einhergehen, sollte die Prävention frühzeitig erfolgen und eine Therapie mit niedermolekularem Heparin oder Aspirin schon zu Beginn eingeleitet werden. Weiterhin ist eine Betreuung der Schwangeren in einem Zentrum für Risikoschwangerschaften mit engmaschiger Kontrolle der utero- und fetoplazentaren Durchblutung via Dopplersonographie zu empfehlen.

Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass eine weitere Beschäftigung mit den Risikofaktoren der DIG nach vorzeitiger Plazentalösung im Rahmen prospektiver Studien sinnvoll und wichtig ist um die bestehenden Leitlinien sowie die Empfehlungen bezüglich des Thrombophiliescreenings in der Schwangerschaft zu aktualisieren.

5 Literaturverzeichnis

1. Hladky K, Yankowitz JM+, Hansen WF. Placental Abruption. *Obstet Gynecol Surv* May 2002. 2002; 57 (5):299–305.
2. Oyelese Y, Ananth CV. Placental Abruption. [Miscellaneous Article]. *Obstet Gynecol* Oct 2006. 2006; 108 (4):1005–16.
3. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences: Placental abruption, epidemiology. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Feb; 90 (2):140–9.
4. Misra DP, Ananth CV. Risk Factor Profiles of Placental Abruption in First and Second Pregnancies. *J Clin Epidemiol*. 1999 May; 52 (5):453–61.
5. Karegard M, Gennser G. Incidence and recurrence rate of abruptio placentae in Sweden. 1986 Apr; (67(4)):523–8.
6. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* April 1999. 1999; 93 (4):622–8.
7. Pitaphrom A., Sukcharoen N. Pregnancy outcomes in placental abruption. *J Med Assoc Thai*. 2006 Oct;(Vol 89 (10)):1572–8.
8. Uhl B. *Gynäkologie und Geburtshilfe compact: Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung*. Auflage: 5., unveränderte Auflage. Stuttgart; New York: Thieme; 2013.
9. Montagnana M, Franchi M, Danese E, Gotsch F, Guidi G. Disseminated Intravascular Coagulation in Obstetric and Gynecologic Disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Jul 7; 36 (04):404–18.
10. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005 Feb; 365 (9461):785–99.
11. Giovanni L, Antonio AP, Danilo C, Stefano G, Therese D, Elisabetta RM, et al. Thrombophilias and Pregnancy Complications: A Case-Control Study. *Int J Biomed Sci IJBS*. 2007 Sep; 3 (3):168.
12. Ananth CV, Nath CA, Philipp C. The Normal anticoagulant system and risk of placental abruption: protein C, protein S and resistance to activated protein C. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010 Dec; 23 (12):1377–83.
13. Kinzler WL, Prasad V, Ananth CV, For The New Jersey-Placental Abrupt. The effect of maternal thrombophilia on placental abruption: Histologic correlates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Jan; 22 (3):243–8.
14. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Smulian JC. Placental Abruption in Term and Preterm Gestations: Evidence for Heterogeneity in Clinical Pathways. *Obstet Gynecol* April 2006. 2006; 107 (4):785–92.

15. Elsasser DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM. Diagnosis of placental abruption: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Feb; 148 (2):125–30.
16. Versteeg HH, Heemskerk JWM, Levi M, Reitsma PH. New Fundamentals in Hemostasis. *Physiol Rev.* 2013 Jan 1; 93 (1):327–58.
17. LOCKWOOD CJ. Pregnancy-associated Changes in the Hemostatic System. [Miscellaneous Article]. *Clin Obstet Gynecol* Dec 2006. 2006; 49 (4):836–43.
18. Ariëns RAS, Lai T-S, Weisel JW, Greenberg CS, Grant PJ. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood.* 2002 Aug 1; 100 (3):743–54.
19. Renné T, Nieswandt B, Gailani D. The intrinsic pathway of coagulation is essential for thrombus stability in mice. *Blood Cells Mol Dis.* 2006 Mar; 36 (2):148–51.
20. Gailani D, Renné T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *J Thromb Haemost.* 2007 Jun; 5 (6):1106–12.
21. Broze GJ, Warren LA, Novotny WF, Higuchi DA, Girard JJ, Miletich JP. The lipoprotein-associated coagulation inhibitor that inhibits the factor VII-tissue factor complex also inhibits factor Xa: insight into its possible mechanism of action. *Blood.* 1988 Feb 1; 71 (2):335–43.
22. Jesty J. The inhibition of activated bovine coagulation factors X and VII by antithrombin III. *Arch Biochem Biophys.* 1978 Jan; 185 (1):165–73.
23. Giri TK, Tollefsen DM. Placental dermatan sulfate: isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II. *Blood.* 2006 Apr 1; 107 (7):2753–8.
24. Zeerleder S. C1-Inhibitor: More Than a Serine Protease Inhibitor. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Jun; 37 (04):362–74.
25. Dahlbäck B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. *FEBS Lett.* 2005 Jun; 579 (15):3310–6.
26. Maurissen LFA, Thomassen MCLGD, Nicolaes GAF, Dahlback B, Tans G, Rosing J, et al. Re-evaluation of the role of the protein S-C4b binding protein complex in activated protein C-catalyzed factor Va-inactivation. *Blood.* 2008 Mar 15; 111 (6):3034–41.
27. G. Pfanner, K. Kilgert. *Obstetric Bleeding Complications.* Schattauer. 2006; (Vol.26): 56–63.
28. Hellgren M. Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29 (2):125–30.
29. Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001 Aug; 15 (4):623–44.
30. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009 Apr 1; 145 (1):24–33.
31. Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2004 Mar 1; 124 (5):567–76.

32. D. D. Rattray, O’C. M. Connell, T. F. Baskett. Acute Disseminated Intravascular Coagulation on Obstetrics: A Tertiary Centre Population Review (1980 to 2009). 2012 Apr;
33. Hossain N, Paidas MJ. Disseminated intravascular coagulation. *Semin Perinatol*. 2013 Aug; 37 (4):257–66.
34. Thachil J, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev*. 2009 Jul; 23 (4):167–76.
35. Rathi M, Rathi SK, Purohit M, Pathak A. Couvelaire uterus. *Case Rep*. 2014 Mar 31; 2014 (1): bcr2014204211–bcr2014204211.
36. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013 Apr; 11 (4):761–7.
37. Bhakta P, Sharma J, Burad J. Timely ‘off-label’ use of recombinant activated factor VII (NovoSeven[®]) can help in avoiding hysterectomy in intractable obstetric bleeding complicated with disseminated intravascular coagulation: A case report and review of the literature. *Indian J Anaesth*. 2012; 56 (1):69.
38. Krikun G, Joseph Huang S-T, Schatz F, Salafia C, Stocco C, Lockwood CJ. Thrombin activation of endometrial endothelial cells: A possible role in intrauterine growth restriction. *Thromb Haemost*. 2007 Jan 6 [cited 2014 May 9].
39. Peleg D, MD, Kennedy CM, MD, Hunter SK, MD PhD. Intrauterine Growth Restriction: Identification and Management. *AAFP*. 1998 Aug; (58 (2)):453–60.
40. Barton JR, Sibai BM. Prediction and Prevention of Recurrent Preeclampsia: *Obstet Gynecol*. 2008 Aug; 112 (2, Part 1):359–72.
41. Kupfermanc M, Rimon E, Many A, Maslovitz S, Lessing J, Gamzu R. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* March 2011. 2011; 22 (2):123–6.
42. Pinar H, Goldenberg RL, Koch MA, Heim-Hall J, Hawkins HK, Shehata B, et al. Placental Findings in Singleton Stillbirths: *Obstet Gynecol*. 2014 Feb;123(2, PART 1):325–36.
43. Platts J, Mitchell EA, Stacey T, Martin BL, Roberts D, McCowan L, et al. The Midland and North of England Stillbirth Study (MiNESS). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14 (1):171.
44. Frey HA, Odibo AO, Dicke JM, Shanks AL, Macones GA, Cahill AG. Stillbirth Risk Among Fetuses With Ultrasound-Detected Isolated Congenital Anomalies. *Obstet Gynecol* July 2014. 2014; 124 (1):91–8.
45. Goldenberg RL, McClure EM, Bhutta ZA, Belizán JM, Reddy UM, Rubens CE, et al. Stillbirths: the vision for 2020. *The Lancet*. 2011 May; 377 (9779):1798–805.
46. CAuses of death among stillbirths. *JAMA*. 2011 Dec 14; 306 (22):2459–68.

47. Bhattacharya S, Prescott G, Black M, Shetty A. Recurrence risk of stillbirth in a second pregnancy: Recurrence of stillbirth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2010 Sep; 117 (10):1243–7.
48. Hossain N, Paidas MJ. Adverse Pregnancy Outcome, the Uteroplacental Interface, and Preventive Strategies. *Semin Perinatol.* 2007 Aug; 31 (4):208–12.
49. Die Geburtshilfe. Springer Verlag; 2013.
50. Kuperminc MJ, Amiram E, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased Frequency of Genetic Thrombophilia in Women with Complications of Pregnancy. *NEJM.* 1999 Jan 7; (340):9–13.
51. Signore C, Mills JL, Qian CM, Yu K, Lam C, Epstein FH, et al. Circulating Angiogenic Factors and Placental Abruption. *Obstet Gynecol* August 2006. 2006; 108 (2):338–44.
52. Lebendgeborene seit 2001 nach Altersgruppen der Mutter und Bundesland. Österreich: Statistik Austria -; 2013 Jun. Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/geburten/index.html
53. David R. Hall. *Abruptio Placentae and Disseminated Intravascular Coagulopathy.* Elsevier; 2009.
54. Kupferminc MJ, Rimon E, Many A, Sharon M, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin treatment during subsequent pregnancies of women with inherited thrombophilia and previous severe pregnancy complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Aug; 24 (8):1042–5.
55. Amano K., Tateyama M, Inaba H, Fukutake K, Fujimaki M. Fluctuations in plasma levels of thrombomodulin in patients with DIC. 1992 Oct 5; (68(4)):404–6.
56. Gando S, Nakanishi Y, Kameue T, Nanzaki S. Soluble Thrombomodulin Increases in Patients with Disseminated Intravascular Coagulation and in Those with Multiple Organ Dysfunction Syndrome after Trauma: Role of Neutrophil Elastase. *J Trauma-Inj Infect.* 1995; 39(4):660–4.
57. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GDO, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol.* 2006 Jan; 132 (2):171–96.
58. Grandone E, Villani M, Tiscia GL, Dentali F, Colaizzo D, Cappucci F, et al. Clinical Pregnancies and Live Births in women approaching ART: A follow-up analysis of 157 women after thrombophilia screening. *Thromb Res.* 2014 Feb; 133 (2):168–72.
59. O Wu, L Robertson, S Twaddle, GDO Lowe, P Clark, M Greaves, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. 2006 Apr;(10(11)):1–110.

