

Diplomarbeit

**Die Viskoelastometrie im Management des
HELLP-Syndroms:**

**Ein Vergleich der Viskoelastometrie-Parameter mit
Gerinnungs- und allgemeinen Laborwerten**

eingereicht von

Corinna Dieber

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Graz

Klinische Abteilung für Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner

und Zweitbetreuung durch

Priv.-Doz. Dr. med. univ. Florian Prüller

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 29. März 2018

Corinna Dieber eh

Danksagung

Ich möchte mich sehr herzlich bei allen Freunden, Bekannten und Verwandten bedanken, welche mich während des gesamten Studiums durch alle Höhen und Tiefen begleitet und mich unterstützt haben. Ein großer Dank gilt besonders meinen Eltern sowie meinem Verlobten, die mich in sehr stressigen Zeiten immer wieder bestärkt und mich aufgeheitert haben. Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meiner Chefin, mit der ich während meiner gesamten Studienzeit unzählige, tolle Stunden zusammenarbeiten durfte und die mich an so manchen Abenden erfolgreich aufmunterte. Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Betreuern - insbesondere bei Frau Dr. med. univ. Vassiliki Kolovetsiou-Kreiner - sehr herzlich bedanken. Sie hat mir mit ihrer herzlichen Art immer wieder Licht ins Dunkel gebracht und mich großartig beim Verfassen meiner Arbeit unterstützt.

Zusammenfassung

Einleitung: Das HELLP-Syndrom ist eine schwere Schwangerschaftskomplikation und dessen Management stellt für Geburtshelfer und Geburtshelferinnen immer wieder eine Herausforderung darstellt. In der täglichen Praxis kann sowohl die Funktion der Thrombozyten als auch die gesamte Gerinnungsfunktion mit Hilfe der Viskoelastometrie kontrolliert werden. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, zum Einen, die Häufigkeit der pathologischen Thrombozytenfunktion und, zum Anderen, den Informationsgewinn im Management des HELLP-Syndroms durch die Anwendungen einer viskoelastometrischen Untersuchung zu evaluieren.

Methoden: Auf Basis einer bestehenden anonymisierten Datenbank über HELLP-Syndrom Patientinnen wurden die Daten aller Frauen, welche in den Jahren 2005-2015 aufgrund eines HELLP-Syndroms an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Behandlung waren herausgefiltert. Danach wurden die Daten jener Patientinnen, die im Rahmen ihrer Behandlung eine Viskoelastometrie erhalten haben, isoliert.

Ergebnisse: Von Anfänglich 108 Patientinnen, welche zwischen 2005 und 2015 aufgrund eines HELLP-Syndroms in Behandlung waren, konnten 97 in unsere Studie eingeschlossen werden. Von ihnen erhielten 26 Patientinnen eine viskoelastometrische Untersuchung. Dabei zeigten sich unter anderem statistische Signifikanzen in der linearen Korrelation zwischen dem CT-Wert des INTEM und der Thrombozytenzahl der Patientinnen ($p=0,0114$), sowie zwischen Parametern des INTEM/EXTEM und der Fibrinogen-Konzentration im Blut der Patientinnen (**INTEM:** CFT/Fibrinogen ($p=0,002$), MCF/Fibrinogen ($p=0,0116$), α /Fibrinogen ($p=0,0027$); **EXTEM:** CT/Fibrinogen ($p=0,0492$), CFT/Fibrinogen ($p=0,0007$), MCF/Fibrinogen ($p<0,0001$), α /Fibrinogen ($p<0,0001$)).

Schlussfolgerung: Anhand unserer Studie konnten wir, trotz des relativ kleinen Kollektivs zeigen, dass ebenso wie das FIBTEM, auch das INTEM und EXTEM der Viskoelastometrie mit den Fibrinogen-Levels der Patientinnen korreliert und somit auch diese Kurven für ein entsprechendes Monitoring eingesetzt werden können. Desweiteren konnten wir zeigen, dass die Durchführung einer Viskoelastometrie im Gegensatz zu den Standard-Gerinnungstests einen Mehrwert für die Diagnostik und Behandlung von Gerinnungsstörungen im Rahmen der Schwangerschaft und insbesondere des HELLP-Syndroms liefern kann.

Abstract

Background: The HELLP syndrome is one of the most serious pregnancy-related complications and its management is still a challenge for obstetricians. In everyday practice, the platelet function and the entire coagulation process can be monitored with viscoelastic methods. The aim of this retrospective study is to evaluate the frequency of platelet function abnormalities and the collection of information during the management of the HELLP syndrome on the basis of a viskoelastometric examination.

Methods: An already existing anonymous Database was used for the identification of appropriate data for the analysis. 108 patients suffering from the HELLP syndrome who were treated at the Department of Obstetrics and Gynaecology of the University Clinic of Graz between 2005 and 2015 were identified. Out of these patients, 97 were appropriate for the analysis. For 26 of the patients a Viskoelastometrie was performed. The group who had not received a viscoelastometric examination were compared with the group who had received one.

Results: The results show that there is a statistical significance in the linear correlation between the INTEM CT and the platelet counts ($p=0,0114$) of the patients who received a Viskoelastometrie, and between the parameters of the INTEM/EXTEM and the fibrinogen concentration in the blood of the Viskoelastometrie patients (INTEM: CFT/fibrinogen ($p=0.002$), MCF/fibrinogen ($p=0.0116$), α /fibrinogen ($p=0.0027$); EXTEM: CT/fibrinogen ($p=0.0492$), CFT/fibrinogen ($p=0.0007$), MCF/fibrinogen ($p=<0.0001$), α /fibrinogen ($p=<0.0001$)).

Conclusions: Despite the small sample of analysed data, the results indicate that the INTEM and EXTEM correlate with the fibrinogen levels of the patients, like the FIBTEM. The findings suggest that these curves can be used for coagulation monitoring. Compared to conventional viscoelastic tests, a Viskoelastometrie can benefit the diagnosis and treatment of coagulation abnormalities in patients suffering from the HELLP syndrome. Determining how this added value could clinically manifest itself is not possible due to the small sample of analysed data. To support the results and to check their reproducibility, a larger sample of data would have to be analysed.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	II
ZUSAMMENFASSUNG	III
ABSTRACT	V
INHALTSVERZEICHNIS	VI
GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
TABELLENVERZEICHNIS	XIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 BLUTSTILLUNG (HÄMOSTASE)	1
1.2 THROMBOZYTEN	2
1.2.1 Allgemeines	2
1.2.2 Funktion der Thrombozyten	4
1.2.3 Thrombozytenpathologien	6
1.2.3.1 Thrombozytopathie	6
1.2.3.2 Thrombozytopenie	6
1.2.4 Tests zur Gerinnungskontrolle	8
1.2.4.1 Durchführung der Gerinnungstests	9
1.3 DIE LEBER	10
1.3.1 Allgemeine Funktion der Leber	10
1.3.2 Gerinnungsfaktoren	10
1.3.3 Leberspezifische Enzyme	11
1.4 GERINNUNGSSITUATION IN DER SCHWANGERSCHAFT	13
1.5 DAS HELLP-SYNDROM	14
1.5.1 Definition	14
1.5.2 Allgemeines	14
1.5.3 Epidemiologie	14
1.5.4 Mortalität	15
1.5.5 Pathogenese	15
1.5.6 Klinik	16
1.5.7 Differentialdiagnosen	17
1.5.8 Komplikationen des HELLP-Syndroms	18
1.5.9 Therapie des HELLP-Syndroms	19
1.5.9.1 Überwachung	19
1.5.9.2 Medikamentöse Therapie	20
1.5.9.3 Entbindung	21

1.5.10	<i>Wiederholungsrisiko</i>	22
1.6	VISKOELASTOMETRIE	23
1.6.1	<i>Verfahren und Durchführung</i>	23
1.6.2	<i>Historische Entwicklung</i>	23
1.6.3	<i>Messprinzip</i>	23
1.6.4	<i>Test-Parameter und Interpretation</i>	24
1.6.5	<i>Normalwerte</i>	27
1.6.6	<i>Einsatzgebiete und Limitationen der Viskoelastometrie</i>	27
1.6.7	<i>Viskoelastometrie und HELLP-Syndrom</i>	28
2	METHODEN	29
2.1	BESTIMMUNG DES PATIENTINNEN-KOLLEKTIVS	29
2.2	STATISTISCHE METHODEN.....	29
3	ERGEBNISSE	30
3.1	PATIENTINNEN-KOLLEKTIV	30
3.2	DEMOGRAPHISCHE DATEN.....	30
3.2.1	<i>Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Geburt</i>	30
3.2.2	<i>Body-Mass-Index (BMI)</i>	31
3.2.3	<i>Anzahl an Schwangerschaften</i>	32
3.2.3.1	<i>Gestosen in der Vorschwangerschaft</i>	32
3.2.4	<i>Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung</i>	33
3.2.5	<i>Präexistenter Hypertonus</i>	33
3.2.6	<i>Klinische Beschwerden bei der Aufnahme</i>	34
3.2.7	<i>Geburtsmodus</i>	35
3.2.8	<i>Neugeborene</i>	36
3.2.8.1	<i>Geschlechterverhältnis</i>	36
3.2.8.2	<i>Geburtsgewicht der Neugeborenen</i>	36
3.2.8.3	<i>APGAR</i>	37
3.2.9	<i>Krankenhausaufenthalt</i>	37
3.2.10	<i>Intensivaufenthalt</i>	38
3.2.11	<i>Einteilung der HELLP-Syndrome der Patientinnen mit viskoelastometrischer Untersuchung nach der Mississippi Klassifikation</i>	38
3.2.12	<i>Medikamentöse Therapie der Patientinnen mit Viskoelastometrie</i>	39
3.2.13	<i>Aufgetretene Komplikationen der Patientinnen mit Viskoelastometrie</i>	39
3.3	VISKOELASTOMETRISCHE VERÄNDERUNGEN BEIM HELLP-SYNDROM	41
3.3.1	<i>Einteilung der Patientinnen mit pathologischen Parametern in der Viskoelastometrie</i>	42
3.3.2	<i>Vergleich der INTEM/EXTEM Parameter mit verschiedenen Laborwerten</i>	45
3.3.3	<i>Korrelationen der Thrombozytenzahl mit den Werten des INTEM und EXTEM</i>	47
3.3.4	<i>Korrelationen der Thrombozytenzahl mit den Gerinnungs- und Serum-Leberparametern</i>	48

3.3.5	<i>Korrelationen der Fibrinogen-Werte mit den Werten des INTEM und EXTEM</i>	49
3.3.6	<i>Korrelationen der Fibrinogen-Werte mit den Gerinnungsparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom</i>	52
3.3.7	<i>Korrelationen der INTEM Werte mit den Serum-Leberparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom</i> 53	
3.3.8	<i>Korrelationen der EXTEM Werte mit den Serum-Leberparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom</i> 55	
3.3.9	<i>Korrelationen der INTEM-Werte mit den Gerinnungsparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom</i> 56	
3.3.10	<i>Korrelationen der EXTEM-Werte mit den Gerinnungsparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom</i>	59
4	DISKUSSION	62
4.1	BESCHREIBUNG DES PATIENTINNEN KOLLEKTIVS	62
4.2	VISKOELASTOMETRIE	65
5	SCHLUSSFOLGERUNG	69
6	LITERATURVERZEICHNIS	70

Glossar und Abkürzungen

aHUS:	atypisches-Hämolytisch-Urämisches-Syndrom
ALAT/ALT:	Alanin-Aminotransferase
AP:	alkalische Phosphatase
aPTT:	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASAT/AST:	Aspartat-Aminotransferase
BB:	Blutbild
CFT:	"Clot Formation Time"
CHE:	Pseudocholinesterase
CT:	"Coagulation Time"
CTG:	Cardio-Tokographie, "Wehenschreiber"
DGGG:	deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIC:	Disseminierte Intravasale Gerinnung
G/L:	Giga pro Liter
GLDH:	Glutamat-Dehydrogenase
Gpt/l:	Gigapartikel pro Liter (10 ⁹ Partikel pro Liter)
HELLP-Syndrom:	Schwangerschaftskomplikation bei der es zur Hämolyse, zur Erhöhung der Leber-Enzyme und zur Verminderung der Thrombozyten kommt
INR:	"International Normalized Ratio"
ISI:	"International Sensitivity Index"
LDH:	Laktat-Dehydrogenase
Mb.:	Morbus
MCF:	"Maximum Clot Firmness"
MEDOCS:	Programm zur medizinischen Dokumentation
mg/Tag:	Milligramm pro Tag

ML:	"Maximum Lysis"
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
PIA:	"privacy impact assessment"
PZ:	Prothrombinzeit
ROTEM®:	Rotationsthrombelastogramm
SSW:	Schwangerschaftswoche
TEG®:	Thrombelastogramm
TEM:	Thrombelastometrie
TPZ:	Thromboplastinzeit
TTP:	Thrombotisch-Thrombozytopenische Purpura
TZ:	Thrombinzeit
U/L:	Units pro Liter
VE:	Viskoelastometrie
vWF:	von-Willebrand-Faktor
WHO:	"World Health Organisation"
y-GT:	gamma-Glutamyl-Transpeptidase

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: "DER STAMMBAUM DER THROMBOZYTEN" (4)	3
ABBILDUNG 2: "ÜBERBLICK ÜBER DIE PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE HÄMOSTASE" (8)	5
ABBILDUNG 3: "BESCHREIBUNG DES MESSPRINZIPS DER VISKOELASTOMETRIE" (35)	24
ABBILDUNG 4: "ÜBERSICHT ÜBER DIE PARAMETER DER VISKOELASTOMETRIE" (38)	25
ABBILDUNG 5: "KURVENFORMEN UND DEREN MÖGLICHE INTERPRETATION" (39)	26
ABBILDUNG 6: "PROZENTUELLE VERTEILUNG DER GEBURTSMODI IN DER GRUPPE DER PATIENTINNEN OHNE VISKOELASTOMETRIE"	35
ABBILDUNG 7: "PROZENTUELLE VERTEILUNG DER GEBURTSMODI IN DER GRUPPE DER PATIENTINNEN MIT VISKOELASTOMETRIE"	36
ABBILDUNG 8: "KORRELATIONEN DER THROMBOZYTENZAHL MIT INTEM/EXTEM PARAMETERN DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	47
ABBILDUNG 9: "KORRELATIONEN DER THROMBOZYTENZAHL MIT DEN GERINNUNGSPARAMETERN DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	48
ABBILDUNG 10: "KORRELATIONEN DER THROMBOZYTENZAHL MIT DEN LEBERPARAMETERN DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	49
ABBILDUNG 11: "KORRELATIONEN DER FIBRINOGEN-WERTE MIT DEN WERTEN DES INTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	50
ABBILDUNG 12: "KORRELATIONEN DER FIBRINOGEN-WERTE MIT DEN WERTEN DES EXTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	51
ABBILDUNG 13: "KORRELATIONEN DER FIBRINOGEN-WERTE MIT DEN GERINNUNGSPARAMETERN DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	52
ABBILDUNG 14: "KORRELATIONEN DER SERUM-LEBERWERTE MIT DEM CT-WERT DES INTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	53
ABBILDUNG 15: "KORRELATIONEN DER SERUM-LEBERWERTE MIT DEM CFT-WERT DES INTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	53
ABBILDUNG 16: "KORRELATIONEN DER SERUM-LEBERWERTE MIT DEM MCF-WERT DES INTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP- SYNDROM"	54
ABBILDUNG 17: "KORRELATIONEN DER SERUM-LEBERWERTE MIT DEM ALPHA-WERT DES INTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	54
ABBILDUNG 18: "KORRELATIONEN DER SERUM-LEBERPARAMETER MIT DEM CT-WERT DES EXTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	55
ABBILDUNG 19: "KORRELATIONEN DER SERUM-LEBERPARAMETER MIT DEM CFT-WERT DES EXTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	55
ABBILDUNG 20: "KORRELATIONEN DER SERUM-LEBERPARAMETER MIT DEM MCF-WERT DES EXTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	55
ABBILDUNG 21: "KORRELATIONEN DER SERUM-LEBERPARAMETER MIT DEM ALPHA-WERT DES EXTEM DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	56

ABBILDUNG 22: "KORRELATIONEN DER WERTE DES INTEM MIT DER APTT DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	56
ABBILDUNG 23: "KORRELATIONEN DER WERTE DES INTEM MIT DER TZ DER HELLP-PATIENTINNEN"	57
ABBILDUNG 24: "KORRELATIONEN DER WERTE DES INTEM MIT DER PZ DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	58
ABBILDUNG 25: "KORRELATIONEN DER WERTE DES EXTEM MIT DER APTT DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	59
ABBILDUNG 26: "KORRELATIONEN DER WERTE DES EXTEM MIT DER TZ DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	60
ABBILDUNG 27: "KORRELATIONEN DER WERTE DES EXTEM MIT DER PZ DER PATIENTINNEN MIT HELLP-SYNDROM"	61

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: "INTERPRETATION VON GERINNINGSTEST-ERGEBNISSEN" FÜR DEN KLINISCHEN ALLTAG IN ANLEHNUNG AN DAS BUCH "TASCHENATLAS PATHOPHYSIOLOGIE" (1)	8
TABELLE 2: "ÜBERSICHT ÜBER DIE BLUTGERINNUNGSFAKTOREN" (12)	11
TABELLE 3: "ÜBERSICHT ÜBER DIE HÄUFIGSTEN KLINISCHEN SYMPTOME DES HELLP-SYNDROMS" (17, 22)	16
TABELLE 4: "MÖGLICHE LABORKONSTELLATIONEN IM RAHMEN DES HELLP-SYNDROMS" (28), ERGÄNZT DURCH WERTE AUS DER AKTUELLEN LEITLINIE DER DGGG (17)	17
TABELLE 5: "MISSISSIPPI-3-KLASSEN-EINTEILUNG DES HELLP-SYNDROMS" (29).....	17
TABELLE 6: "MEDIKAMENTÖSE AKUTTHERAPIE HYPERTENSIVER SCHWANGERSCHAFTSERKRANKUNGEN" (17)	20
TABELLE 7: "REFERENZBEREICHE DER VERSCHIEDENEN TESTS IN DER VISKOELASTOMETRIE"	27
TABELLE 8: "GESTOSEN IN DER VORSCHWANGERSCHAFT"	32
TABELLE 9: "DEMOGRAPHISCHE DATEN DES PATIENTINNEN-KOLLEKTIVS"	33
TABELLE 10: "HÄUFIGKEIT DER AUFGETRETENEN KLINISCHEN SYMPTOME BEI DER AUFNAHME "	34
TABELLE 11: "KINDLICHES OUTCOME"	37
TABELLE 12: "PREDNISOLON-THERAPIE DER PATIENTINNEN MIT VISKOELASTOMETRIE"	39
TABELLE 13: "AUFGETRETENE KOMPLIKATIONEN EINGETEILT NACH ORGANSYSTEMEN"	40
TABELLE 14: "LABORWERTE ALLER PATIENTINNEN MIT VISKOELASTOMETRIE"	41
TABELLE 15: "ÜBERSICHT DER VISKOELASTOMETRIE-WERTE MIT/OHNE ZUSÄTZLICHE LABORVERÄNDERUNGEN"	42
TABELLE 16: "ANZAHL DER PATIENTINNEN MIT PATHOLOGISCHER VISKOELASTOMETRIE UND DEN JEWEILIGEN VERÄNDERUNGEN DER VISKOELASTOMETRIE-/LABORPARAMETER UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER THROMBOZYTENZAH"	44
TABELLE 17: "WERTE DES INTEM/EXTEM IN BEZUG AUF DIE THROMBOZYTENZAH"	44
TABELLE 18: "ÜBERSICHT ALLER UNS ZUR VERFÜGUNG STEHENDEN DATEN DER PATIENTINNEN MIT VISKOELASTOMETRIE "	46

1 Einleitung

Das HELLP-Syndrom ist eine der schwersten Schwangerschaftskomplikationen, dessen Management für Geburtshelfer und Geburtshelferinnen sowohl aufgrund der speziellen Schwangerschaftssituation als auch aufgrund der Beteiligung vieler Organsysteme eine Herausforderung ist. Die im Rahmen des HELLP-Syndroms auftretende Thrombozytopenie kann in seltenen Fällen durch die Beteiligung der Leber zu einer zusätzlichen Funktionsstörung der noch vorhandenen Thrombozyten führen, was das Krankheitsbild noch weiter erschwert. In der täglichen Praxis kann, mit Hilfe einer Visokoelastometrie die Funktion der Thrombozyten bedingt kontrolliert werden. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es zum Einen die Häufigkeit der pathologischen Thrombozytenfunktion und zum Anderen den Informationsgewinn im Management des HELLP Syndroms durch die Anwendungen eines Thromboelastogramms zu evaluieren.

Diese Arbeit soll den Nutzen einer viskoelastometrischen Untersuchung hinsichtlich der Behandlung des HELLP-Syndroms untersuchen. Die rezente internationale Literatur bietet derzeit nur wenig Informationen bezüglich dieses Themas. Die Hintergrundinformationen, welche zum Verständnis der Arbeit notwendig sind, werde ich in den nachfolgenden Punkten erörtern.

1.1 Blutstillung (Hämostase)

Am hämostatischen System sind Plasmafaktoren, Thrombozyten und Gefäßwand beteiligt. Diese Komponenten und deren Interaktion untereinander sorgen lokal für die Abdichtung einer Gefäßverletzung. Das hämostatische System schützt somit vor Blutungen und größeren Blutverlusten. Der gesamte Vorgang der Hämostase kann in zwei Phasen eingeteilt werden. Die erste Phase wird als "primäre Hämostase" bezeichnet. Diese Phase beschreibt den Vorgang der Blutstillung bei welcher Thrombozyten primär das Leck "verkleben" und dadurch einen sogenannten "weißen Thrombus" bilden. Dieser stillt zwar vorerst die Blutung, ist aber noch zu instabil um die Verletzung dauerhaft zu verschließen (1). Aus diesem Grund, wird nahezu zeitgleich mit der primären Hämostase das plasmatische Gerinnungssystem aktiviert. Dieser Schritt bildet die zweite Phase, welche als "sekundäre Hämostase" bezeichnet wird und den Vorgang der Blutgerinnung beschreibt. Während dieser Phase wird, durch Aktivierung der

Gerinnungskaskade, mit Hilfe eines Fibrinnetzes und eingelagerten Blutzellen, darunter auch Erythrozyten, ein stabilerer "roter Thrombus" gebildet um das Leck nun endgültig und stabil zu verschließen (2). Um die Gefahr von Thrombosen und Embolien zu minimieren, muss bei diesem Vorgang eine übermäßige Gerinnungsbildung unbedingt vermieden werden. Diese Balance zwischen benötigter und übermäßiger Gerinnungsbildung muss nun gehalten werden. Das schafft das hämostatische System zum Einen mit einer lokal sehr schnellen Aktivierung des Systems, welche binnen Minuten stattfindet, zum Anderen wird durch verschiedene Hemmfaktoren eine übermäßige Aktivierung der Hämostase verhindert (1).

1.2 Thrombozyten

1.2.1 Allgemeines

Thrombozyten sind kernlose Zellen, welche durch Abschnürung aus den Megakaryozyten entstehen. Die Megakaryozyten entstehen aus den sogenannten "myeloiden Vorläuferzellen", welche ihrerseits wieder von der pluripotenten Stammzelle des roten Knochenmarks abstammen (1). Die mittlere Lebensdauer der Thrombozyten liegt bei 10-12 Tagen. Danach werden sie durch das mononukleäre Phagozytensystem der Milz abgebaut (3).

Die folgende Grafik soll den Stammbaum der Thrombozyten besser veranschaulichen.

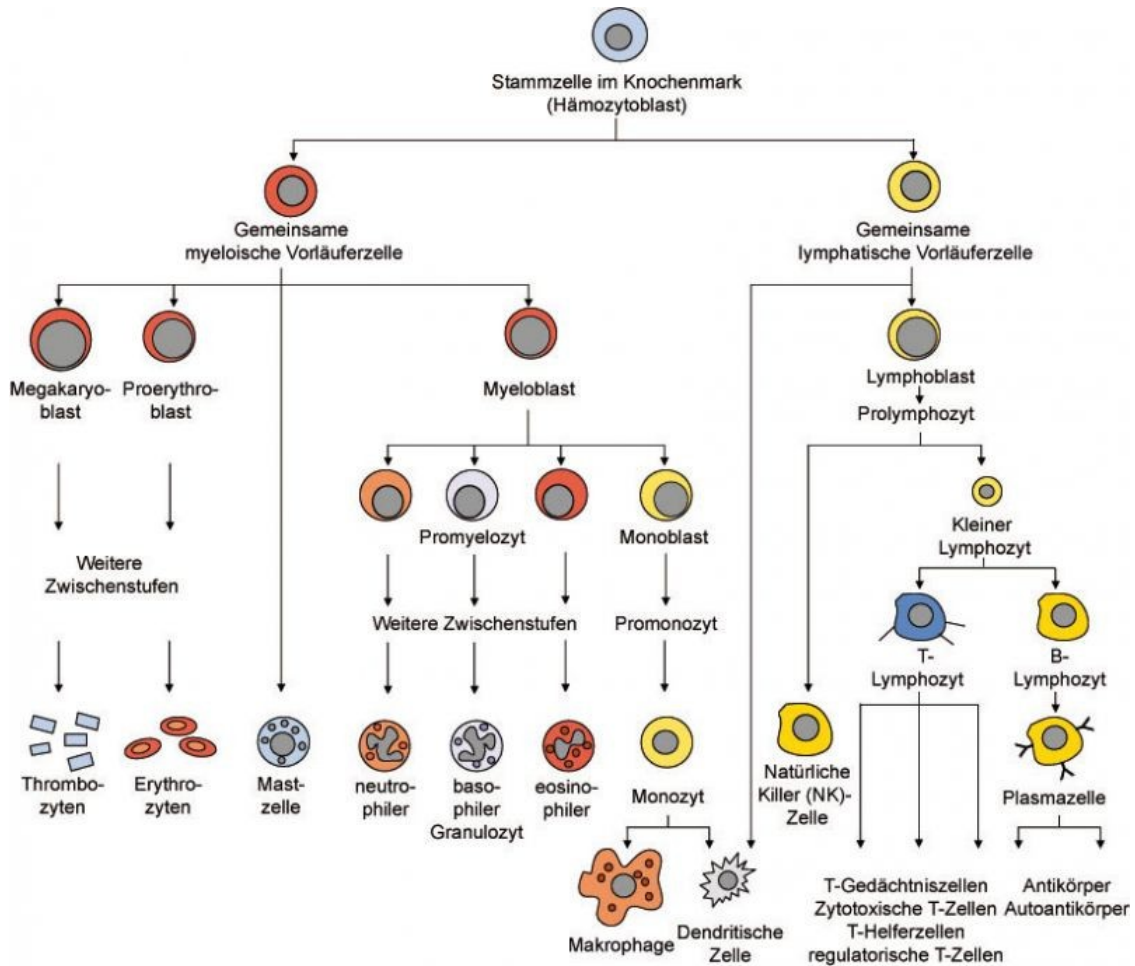


Abbildung 1: "Der Stammbaum der Thrombozyten" (4)

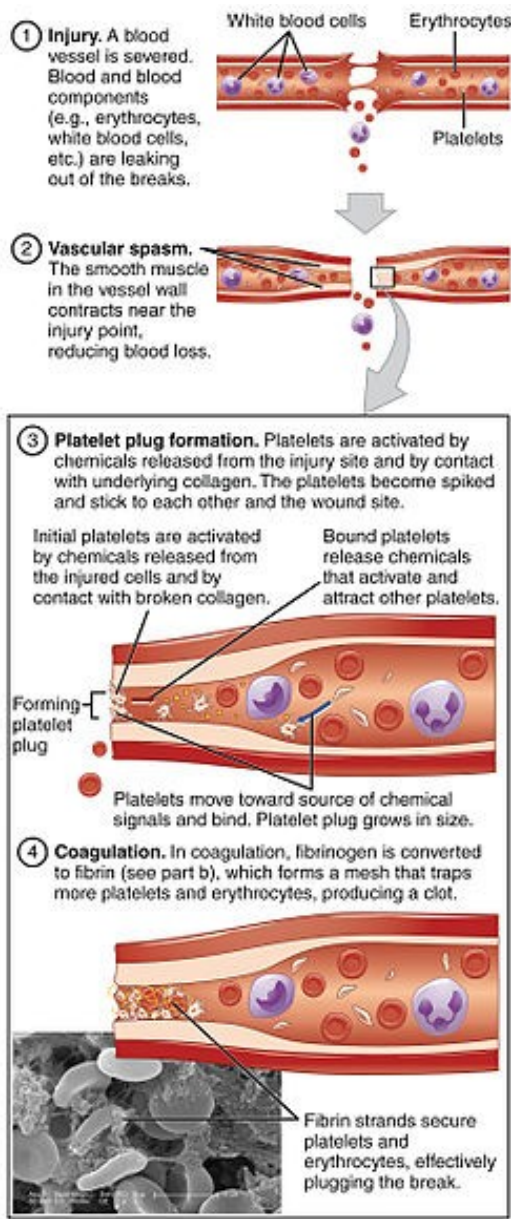
Die normale Thrombozytenzahl beim gesunden Menschen liegt bei 170-400G/L Blut (1). Ist diese Zahl auf unter 150G/L Blut vermindert, spricht man von einer Thrombozytopenie. Liegt die Thrombozytenzahl über 100G/L so ist noch mit keinen wesentlichen Blutungskomplikationen zu rechnen. Ab einem Wert von unter 30G/L Blut spricht man von einer schweren Thrombozytopenie. Hierbei kann es zum Auftreten von spontanen Blutungen, Petechien sowie Schleimhautblutungen kommen (5). Ist die Thrombozytenzahl erhöht, spricht man von einer Thrombozytose (6).

1.2.2 Funktion der Thrombozyten

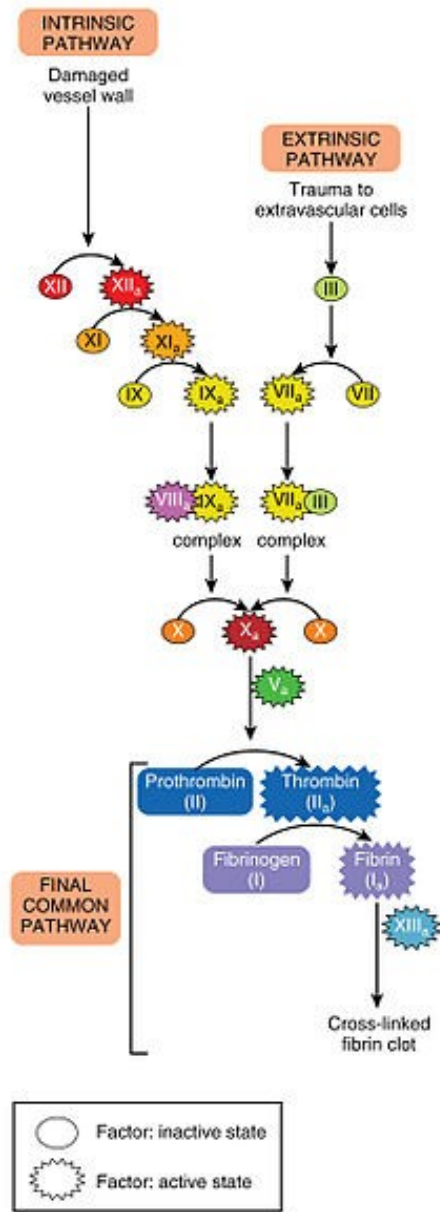
Die Hauptfunktionen von Thrombozyten ist die primäre Hämostase (Blutstillung). Wenn es zu einer Verletzung der Endothelwand kommt, wird subendotheliales Kollagen freigelegt. Dadurch kommt es zur Freisetzung des von-Willebrand-Faktors, der einerseits an das subendotheliale Kollagen und andererseits an der Oberfläche der Thrombozyten bindet. Auch das freigelegte Kollagen selbst interagiert mit Rezeptoren an der Thrombozytenoberfläche und das führt schlussendlich dazu, dass die Thrombozyten an der verletzten Gefäßwand hängen bleiben und sich dort anheften. Dieser Vorgang wird "Thrombozytenadhäsion" genannt und ist der erste Teil der primären Hämostase. Aufgrund der Bindung des vWF an der Thrombozytenoberfläche und des vorhandenen Thrombins werden die Thrombozyten aktiviert (2). Diese Aktivierung der Thrombozyten führt zu:

- Formänderung ("Shape Change"): Die Thrombozyten bilden sogenannte Pseudopodien aus um besser an Ihresgleichen und am Endothel zu haften (7).
- Aktivierung des Glykoproteinrezeptors "GP IIb/IIIa" an der Oberfläche der Thrombozyten, um die Bindung mit Fibrinogen zu gewährleisten (2).
- Freisetzung von Mediatoren wie zum Beispiel Serotonin, Adenosin-Diphosphat sowie einigen Gerinnungsfaktoren (7). Diese tragen zur Thrombozytenaggregation sowie zur Quervernetzung bei (2).
- Freisetzung von Thromboxan A₂, welches die Thrombozytenaggregation fördert und vasokonstriktorisch wirkt (2).

Dieser zweite Teil der primären Hämostase wird "Thrombozytenaggregation" genannt. Nach der Thrombozytenadhäsion und der Thrombozytenaggregation - also am Schluss der primären Hämostase, kommt es zur Ausbildung eines weißen Thrombus. Der gesamte Vorgang der Blutstillung sollte unter normalen Bedingungen ca. 1-3 Minuten dauern (2).



(a) The general steps of clotting



(b) Fibrin synthesis cascade

Abbildung 2: "Überblick über die primäre und sekundäre Hämostase" (8)

1.2.3 Thrombozytenpathologien

Durch Thrombozytopathien und Thrombozytopenien kann es zu thrombozytär bedingten hämorrhagischen Diathesen kommen.

1.2.3.1 Thrombozytopathie

Hierbei ist, unabhängig von der Zahl der Thrombozyten, die Funktion derselben eingeschränkt. Aufgrund dessen kommt es trotz normaler Thrombozytenzahl, gehäuft zum Auftreten von Blutungen.

Es können zwei Arten der Thrombozytopathien unterschieden werden:

1. **Die erworbene Thrombozytopathie:** Sie ist die häufigere Form dieser Erkrankung und kann durch Medikamente (z.B. Thrombozytenaggregationshemmer wie Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, etc.) oder als Begleiterscheinung von anderen Erkrankungen (Leberzirrhose, Myelodysplastisches Syndrom, etc.) auftreten (9).
2. **Die angeborene Thrombozytopathie:** Diese Form der Thrombozytopathie kommt weniger häufig vor. Sie kann sowohl autosomal-dominant als auch autosomal-rezessiv vererbt werden. Hierbei können Membrandefekte wie zum Beispiel der Mangel des Thrombozyten- Glykoproteins Ib oder ein Mangel am Glykoproteinkomplex IIa/IIIb auftreten, welche beide eine Störung der Adhäsion /Aggregation nach sich ziehen. Weiters können aber auch Speicher- oder Sekretionsdefekte auftreten (1).

1.2.3.2 Thrombozytopenie

Sie ist definiert als die Verminderung der Thrombozytenzahl auf unter 150.000/ μ l Blut. Die Funktion der Thrombozyten ist dabei aber nicht eingeschränkt (10). Auch bei der Thrombozytopenie lassen sich mehrere Formen unterscheiden:

1. **Die erworbene Thrombozytopenie:** Sie ist die häufigste Ursache für thrombozytär bedingte Gerinnungsstörungen (1). Die Ursache der Thrombozytopenie kann eine verminderte Bildung der Thrombozyten im roten Knochenmark sein welche z.B. durch Bestrahlung des Knochenmarks oder durch Tumoren im Knochenmark auftreten können. Weiters kann auch durch einen vermehrten Abbau der Thrombozyten wie etwa im Rahmen des HELLP-Syndroms, des hämolytisch-urämischen-Syndroms oder anderen

Erkrankungen die zur Familie der mikroangiopathischen hämolytischen Anämien gehören, eine Thrombozytopenie hervorgerufen werden (11).

- Die idiopathische Thrombozytopenie (Mb.Werlhof): Diese Form gehört zu den erworbenen Thrombozytopenien und tritt ca.1-3 Wochen nach einem viralen Infekt auf. Sie ist auf eine verkürzte Lebensdauer der Thrombozyten, bedingt durch Immunkomplexe, zurückzuführen.
 - Die medikamentös-allergische Thrombozytopenie: Sie wird durch Medikamente wie z.B. Chinine oder Sulfonamide hervorgerufen (1).
2. **Die angeborene Thrombozytopenie:** Hier gibt es wiederum autosomal-dominante und autosomal-rezessive Formen (1). Zu den autosomal dominant vererbten Formen gehört zum Beispiel die "May-Hegglin-Anomalie" oder die "Riesenplättchen-Thrombozytopenie" (Montreal-platelet-Syndrom). Autosomal rezessiv vererbte Vertreter sind zum Beispiel das "Fanconi-Syndrom" oder das "Gray-platelet-Syndrom" (11).
- Hereditäres von-Willebrand-Jürgens-Syndrom: Dabei handelt es sich um einen Gefäßendotheldefekt, bei dem der von-Willebrand-Faktor (vWF) vermindert gebildet wird oder nicht funktionsfähig ist. Dadurch kommt es zu einer verminderten Thrombozytenadhäsion und sekundär zu einem Faktor VIII Mangel (1).

Das HELLP-Syndrom gehört in die Gruppe der erworbenen Thrombozytopenien. Durch die Leberfunktionsstörung die im Rahmen des HELLP-Syndroms auftritt, werden die Thrombozyten schneller abgebaut und es kommt folglich zur Verminderung der Thrombozytenzahl (11).

1.2.4 Tests zur Gerinnungskontrolle

Für die Diagnostik von Gerinnungsstörungen, aber auch um die Wirkung verschiedener gerinnungsmodulierender Medikamente zu kontrollieren, werden verschiedene Tests eingesetzt. Die wichtigsten Tests sind der **"Quick-Test"**, welcher mit Hilfe der **Thromboplastinzeit (TPZ)** die Funktion des exogenen Systems (Faktor VII) testet. Die Bestimmung der **aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT)**, welche das endogene System (Faktoren VIII, IX, XII und XII) überprüft, sowie die Messung der **Thrombin-Zeit (TZ)** um die Fibrinbildung zu testen (2).

Quick-Wert	aPTT	Thrombozytenzahl	Blutungszeit	wahrscheinliche Ursache der Blutungsneigung
normal	normal	normal	normal	vaskuläre Ursache, Faktor VIII-Mangel
erniedrigt	normal	normal	normal	Faktor VII-Mangel
normal	verlängert	normal	normal	Heparin-gabe, Mangel an Faktor VIII, IX, XI, XII, HMK oder Präkallikrein
normal	normal	erniedrigt	anfänglich verlängert	Thrombozytopenie
erniedrigt	verlängert	normal	normal	Cumaringabe, Vitamin K-Mangel, Mangel an Faktor I, II, V oder X
normal	verlängert	normal	verlängert	von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
erniedrigt	verlängert	erniedrigt	verlängert	Leberschaden, Verbrauchskoagulopathie, Sepsis

Tabelle 1: "Interpretation von Gerinnungstest-Ergebnissen" für den klinischen Alltag in Anlehnung an das Buch "Taschenatlas Pathophysiologie" (1)

Anhand Tabelle 1 ist deutlich zu sehen, dass man im Falle einer Thrombozytopenie nicht auf die "Standard-Gerinnungstests" vertrauen kann, da hierbei nur die Blutungszeit verlängert und die Thrombozytenzahl vermindert ist, wohingegen der PZ-Wert, sowie auch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit keine Auffälligkeiten zeigen. Anders sieht es bei einem Leberschaden oder einer Verbrauchskoagulopathie aus. Hier zeigt sich eine deutliche Pathologie im Bereich aller beschriebenen Tests. Sowohl die Thrombozytopenie als auch die Leberschädigung spielen beim HELLP-Syndrom eine zentrale Rolle.

1.2.4.1 Durchführung der Gerinnungstests

Quick-Wert : Mit Hilfe der Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) wird, durch die Zugabe von Gewebsthromboplastin (Faktor III), Phospholipiden und Calciumionen zu Zitrat-Plasmat, die Fibrinbildung hervorgerufen. Danach wird die Gerinnungszeit gemessen, welche von den Faktoren II, V, VII und X und deren Verfügbarkeit abhängig ist. Jetzt wird es mit einem Referenzplasma verglichen und in Relation gesetzt. Je schlechter die Gerinnungsfunktion ist, desto niedriger ist der Quick-Wert. Der Normalwert der Gerinnungszeit liegt bei ca. 12 Sekunden. (Quick=100%)(2). Heute wird zusätzlich zum Quick-Wert auch häufig die so genannte "**International Normalized Ratio**" (**INR**) angegeben. Die INR wurde eingeführt, um Quick-Werte aus unterschiedlichen Laboratorien besser miteinander vergleichen zu können. Es handelt sich bei der INR um einen errechneten Wert, bei dem der Quick-Wert des/der einzelnen zu untersuchenden PatientIn durch den Quick-Wert von standardisiertem, "gesundem" Blut geteilt wird. Zuvor wird der Quick-Wert des Patienten/der Patientin noch mit einem von der Weltgesundheitsorganisation WHO festgelegten Wert, dem sogenannten "International Sensitivity Index" (ISI) potenziert. Die INR einer gesunden, nicht Blut-verdünnten Person liegt in etwa bei 1 (12).

Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT): Zur Messung der aPTT wird eine Blutplasma-Probe mit Phospholipiden, Calciumionen und negativ geladenen Oberflächen in Verbindung gebracht und die Zeit bis zum Hervorrufen einer Fibrinbildung gemessen. Der Normalwert der aPTT beträgt ca. 30 Sekunden.

Thrombin-Zeit (TZ): Hierbei wird durch Zugabe von Thrombin in eine Plasmaprobe die Fibrinbildung getestet. Mit Hilfe dieses Tests können direkte-Thrombin-Inhibitoren und Heparin im Blut nachgewiesen werden (2).

1.3 Die Leber

1.3.1 Allgemeine Funktion der Leber

Die Leber ist nicht nur eines der wichtigsten Stoffwechselorgane des menschlichen Körpers, sie spielt auch eine zentrale Rolle bei der Bildung vieler, für die Blutgerinnung wichtiger Faktoren. Weiters erfüllt sie sowohl metabolische Aufgaben wie z.B. den Glukose- und Fettstoffwechsel, als auch synthetische und biotransformatorische Aufgaben (Bildung und Abbau von Serumproteinen, Abbau von Hormonen, Entgiftung und Umwandlung von Fremdstoffen). Die Leber spielt aber auch bei der Speicherung von Glykogen, Triglyzeriden, Metallen und Vitaminen, sowie bei der Ausscheidung von verschiedenen Gallebestandteilen eine wichtige Rolle (6).

1.3.2 Gerinnungsfaktoren

In der Leber werden die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII sowie Präkallikrein, Protein S, Protein C, Antithrombin III, hochmolekulares Kinogen, Antiplasmin und Plasminogen gebildet. Bei der Bildung kann man eine Vitamin-K abhängige von einer Vitamin-K unabhängigen Bildung unterscheiden (13). So werden Faktor II, VII, IX und X, sowie Protein S und Protein C, Vitamin-K abhängig gebildet, während alle übrigen Gerinnungsfaktoren Vitamin-K unabhängig synthetisiert werden. Die Faktoren VIII, VIII:C, XIII und der vWF sowie das Plasminogen werden nicht nur in der Leber, sondern auch im Endothel gebildet (13). Nimmt die Biosyntheseleistung der Leber aufgrund einer Schädigung ab, werden diese Faktoren nicht mehr in ausreichender Form gebildet und es kann zum vermehrten Auftreten von Blutungen kommen (3). Tabelle 2 zeigt, welche Faktoren im Rahmen der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielen.

Faktor	Name, Eigenname /aktivierte Form (Name)
I/Ia	Fibrinogen/aktivierter Faktor I (Fibrin)
II/IIa	Prothrombin/aktivierter Faktor II (Thrombin)
III/IIIa	Prothrombinase, Tissue-Faktor/aktivierter Faktor III
IV/IVa	Kalzium/aktivierter Faktor IV
V/Va	Proaccelerin/aktivierter Faktor V (Accelerin)
VI	entspricht dem Faktor Va (Accelerin)
VII/VIIa	Prokonvertin, Prothrombinogen/aktivierter Faktor VII (Konvertin)
VIII/VIIIa	Antihämophiles Globulin A, von-Willebrand-Faktor/aktivierter Faktor VIII
IX/IXa	Antihämophiles Globulin B/aktivierter Faktor IX
X/Xa	Stuart-Prower-Faktor, Plasmathromboplastin/aktivierter Faktor X
XI/XIa	Plasma-Thromboplastin-Antecedent (PTA), Rosenthal-Faktor/aktivierter Faktor XI
XII/XIIa	Hagemann-Faktor, Oberflächenfaktor/aktivierter Faktor XII
XIII/XIIIa	fibrinstabilisierender Faktor/aktivierter Faktor XIII
XV/XVa	Präkallikrein, Fletcher-Faktor/aktivierter Faktor XV
XIV/XIV	hochmolekulares Kininogen, Fitzgerald-Faktor/aktivierter Faktor XIV

Tabelle 2: "Übersicht über die Blutgerinnungsfaktoren" (12)

1.3.3 Leberspezifische Enzyme

Leberspezifische Enzyme werden, wie der Name schon sagt, hauptsächlich von der Leber gebildet und dort freigesetzt. Um etwas über die Funktion der Leber zu erfahren, werden diese Enzyme im Blut gemessen. So können Veränderungen der Leberfunktion bereits festgestellt werden, noch bevor sich aus histologischer Sicht strukturelle Veränderungen der Leber finden. Es gibt drei verschiedene Arten von Enzymen, welche sich bei der Analyse unterscheiden lassen.

- **Sezernierte Enzyme:** Zu dieser Gruppe gehört die "(Pseudo)cholinesterase (CHE)". Sie wird in der Leber synthetisiert und ins Blut abgegeben. Ist die Produktionsleistung der Leber vermindert, sinkt ihre Aktivität im Blut.
- **Membranständige Proteine:** Vertreter dieser Gruppe sind die "alkalische Phosphatase (AP)" und die "gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT)".

Diese Proteine können relativ leicht aus den Membranen gelöst werden und sind dann im Blut vermehrt nachweisbar.

- **Zellständige Enzyme:** Sie sind die wichtigsten Parameter für die Diagnostik von Lebererkrankungen. Hierbei handelt es sich um Enzyme, welche sich normalerweise in den Leberzellen befinden und nur in ganz geringen Mengen im Blut nachzuweisen sind. Durch Schädigung von Leberzellen, werden vermehrt Anteile des Zelleninhalts ins Blutplasma abgegeben, welche dann im Blut gemessen werden können. Zu den zellständigen Enzymen gehören die "Transaminasen: Alanin-Aminotransferase (ALAT oder ALT), Aspartat-Aminotransferase (ASAT oder AST)", die "Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)" und die "Laktat-Dehydrogenase (LDH)". Mit Hilfe dieser Enzyme lassen sich Rückschlüsse auf die Art und den Schweregrad der Schädigung der Leberzellen ziehen.
- **ALAT:** Sie befindet sich im Zytosol der Hepatozyten. Der Normalwert liegt bei unter 20U/l.
- **ASAT:** Ein Drittel ist im Zytosol zu finden, die restlichen zwei Drittel befinden sich intramitochondrial. Neben der Leber kommt sie auch im Herzen und in der Skelettmuskulatur vor. Auch hier liegt der Normalwert bei unter 20 U/l.
- **GLDH:** Sie ist (fast) ausnahmslos in den Mitochondrien der Leber zu finden. Ihr normalwert liegt bei unter 4U/l.
- **LDH:** Diese ist relativ unspezifisch, da sie in praktisch jedem Gewebe vorkommt. In der Leber befindet sie sich im Zytosol der Hepatozyten. Der Normalwert liegt bei unter 240 U/l.

Grundsätzlich kann man sagen, dass die zytosolischen Enzyme bereits bei leichteren Schädigungen der Leber ins Blut gelangen, während der Nachweis von mitochondrialen Enzymen, auf eine schwere Schädigung der Leber hinweist (3).

Im Rahmen des HELLP-Syndroms kommt es zu einem mehr oder weniger massiven Anstieg der AST und ALT sowie zu einer Erhöhung der LDH. Anhand des Anstiegs dieser Laborwerte kann man Rückschlüsse auf die Schwere der Leberschädigung ziehen.

1.4 Gerinnungssituation in der Schwangerschaft

Während einer physiologischen Schwangerschaft kommt es zu einer Erhöhung der Thrombozytenzahl und auch die Fibrinogenkonzentration steigt stetig an, so dass es im Rahmen der Schwangerschaft viel schneller zur Bildung von Blutgerinnseln und somit zu Thrombosen kommt (14). Außerdem kommt es zu einem Anstieg der Gerinnungsfaktoren I, II, VII, VIII, IX, und XII und zu einem Abfall des Protein S-Spiegels (freies- und gesamt Protein S) sowie zur Hemmung der Fibrinolyse. Desweiteren führt das Fortschreiten der Schwangerschaft zu einem signifikanten Abfall der Aktivität des aktivierten Protein C, welches als eines der wichtigsten Antikoagulantien fungiert. Diese Veränderungen der Blutgerinnung im Rahmen der Schwangerschaft sind zwar wichtig um den Blutverlust während der Geburt möglichst gering zu halten, sie führen jedoch während der gesamten Schwangerschaft sowie auch postpartal zu einem deutlich erhöhten Risiko für Thrombembolien (15). Auch mit Hilfe der Viskoelastometrie kann diese Hyperkoagulabilität gezeigt werden. Zwischen dem zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft kommt es zu einem signifikanten Anstieg des MCF-Wertes, wodurch sich eine erhöhte Gerinnselfestigkeit ableiten lässt (16).

1.5 Das HELLP-Syndrom

1.5.1 Definition

Beim HELLP-Syndrom handelt es sich um eine Trias aus:

(H) hemolysis (Hämolyse)

(EL) elevated liver enzymes (pathologisch erhöhte Leberenzyme (AST,ALT))

(LP) low platelets (Thrombozytopenie (<100 Gpt/l))

zusätzlich können noch folgende klinische Symptome auftreten:

- rechtsseitiger Oberbauchschmerz/epigastrischer Schmerz
- Hypertonie
- Proteinurie
- ggf. neurologische Symptomatik (17)

1.5.2 Allgemeines

Das HELLP-Syndrom ist eine Sonderform der Präeklampsie (18), dessen Ursache aber noch weitestgehend ungeklärt ist (19). Die Symptomatik des HELLP-Syndroms lässt sich aber aufgrund der intravasalen Gerinnungsstörung und der Störung der Mikrozirkulation gut erklären (20). Das HELLP-Syndrom kann auch ohne vorbestehende, klinisch manifeste Präeklampsie (Proteinurie und Hypertonie) auftreten. Diese Art des HELLP-Syndroms wird auch als "HELLP-Syndrom sine preeclampsia" bezeichnet (17).

1.5.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der Präeklampsie, zu der das HELLP-Syndrom gezählt wird, liegt in Europa bei ca. 2% aller Schwangerschaften (17). Dabei gibt es geographische Unterschiede. Dunkelhäutige sowie indisch stämmige Frauen haben ein allgemein höheres Risiko an Präeklampsie zu erkranken (21). Die Inzidenz des HELLP-Syndroms liegt bei 0,17-0,8% aller Lebendgeburten. Besonders gefährdet sind Erstgebärende. Sie sind mit einem Anteil von 52-81% aller HELLP-Syndrome von dieser Erkrankung betroffen. Schwangere, welche bereits an Präeklampsie/Eklampsie erkrankt sind, entwickeln in 4-35% der Fälle zusätzlich ein HELLP-Syndrom (22). Vigil de Garcia et al. zeigten 2015, dass die Häufigkeit

zusätzlich zur Eklampsie am HELLP-Syndrom zu erkranken bei 27,6% liegt (23). Im Durchschnitt manifestiert sich das HELLP-Syndrom am häufigsten zwischen der 32. und 34. Schwangerschaftswoche. Bei 7-10% der Patientinnen wird das Syndrom schon vor der 27.SSW manifest ("early onset" HELLP-Syndrom) (22). In 7-30% der Fälle entwickelt sich das HELLP-Syndrom erst postpartal (bis zu 7 Wochen post partum), wobei die Inzidenz mit zunehmendem Abstand von der Geburt abnimmt (17).

1.5.4 Mortalität

Im Bezug auf die Mortalität gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Älteren Studien zufolge liegt die mütterliche Mortalität im Rahmen eines HELLP-Syndroms in unseren Breiten bei 0-4%, während sie in Entwicklungsländern bei knapp 30% liegt (24). In einer aktuelleren Studie von Gedik et al. 2016 wird eine weltweite mütterliche Mortalitätsrate von 14% beschrieben (25). Die perinatale Mortalität liegt laut einer älteren Studie von Visser et al. aus dem Jahre 1995 bei 20,5% (26). Gedik et al. zeigten 2016 jedoch, dass auch die kindliche Mortalität im Rahmen des HELLP-Syndroms weltweit weitaus höher liegt, nämlich bei 30% (25).

1.5.5 Pathogenese

Die Pathogenese des HELLP-Syndroms ist komplex und mehrere Organe bzw. Organsysteme spielen dabei eine Rolle (Leber, Niere, Gerinnungssystem, Gefäßsystem, ect.). Aufgrund von segmentalen Vasospasmen in der Leber, kommt es zu einer Verminderung der Durchblutung in den Lebersinusoiden. Fibrin wird periportal abgelagert und es besteht die Gefahr von intrahepatischen Blutungen, in Folge dessen es zur Dehnung der Leber-Kapsel und somit zu Oberbauchschmerzen kommt. Durch fokale und periportale Parenchymnekrosen kommt es zum Anstieg der Lebertransaminasewerte. Aufgrund konfluierender, blutiger Nekrosen kann es, in 2-2,5% der Fälle, zu subkapsulären Leberhämatomen kommen, welche die Gefahr einer Leberruptur bergen (1,5-1,8%). Das Symptom der Mikroangiopathie mit Hämolyse, ist auf eine mechanisch-hypoxische Schädigung der Erythrozyten, durch die verengten Gefäßwände, zurückzuführen (22). Die Thrombozytopenie wird hervorgerufen durch die Schädigung der Endothelzellen. Dadurch kommt es zu einer Verengung

der Blutgefäße und zu einer vermehrten Aggregation der Thrombozyten, sowie zur Aktivierung der intravasalen Gerinnung und zur Genese von Mikrothromben. All das führt zu einem gesteigerten Verbrauch an Thrombozyten (27).

1.5.6 Klinik

Die klinischen Leitsymptome des HELLP-Syndroms sind rechtsseitige Oberbauchschmerzen bzw. Schmerzen im Bereich des Epigastriums, unter welchen über 90% der Patientinnen leiden. Diese Beschwerden können schon Tage vor den ersten Laborveränderungen auftreten und einen wichtigen Hinweis auf ein HELLP-Syndrom geben (17). Weitere wichtige Symptome, welche zu 45-86% vorhanden sind, sind Übelkeit und Erbrechen (22). Auch klinische Zeichen der Präeklampsie (Hypertonie zu 80% und Proteinurie zu 15%) können auftreten. In 15% der Fälle zeigen Patientinnen mit einem zur Gänze ausgeprägten HELLP-Syndrom jedoch weder eine Hypertonie noch eine Proteinurie (17). Weiters kann sich die Erkrankung aber auch lediglich durch unspezifische, "grippeähnliche" Symptome, welche über mehrere Tage anhalten, zeigen (22). Zusätzlich können auch neurologische Symptome wie zum Beispiel Sehstörungen und Augenflimmern auftreten. Auch die Ausbildung von generalisierten Ödemen mit schneller Gewichtszunahme ist möglich (27). Weitere mögliche Symptome sind Ikterus, Somnolenz sowie Haut- und Schleimhautblutungen (20). Tabelle 3 zeigt die wichtigsten klinischen Symptomen, welche bei einem HELLP-Syndrom auftreten können und Tabelle 4 die Laborveränderungen die mit einem HELLP-Syndrom assoziiert sind.

Klinische-Symptome	Häufigkeit
Oberbauchschmerzen/ Schmerzen im Bereich des Epigastriums	90%
Übelkeit/Erbrechen	45-86%
Hypertonie	80%
Proteinurie	15%

Tabelle 3: "Übersicht über die häufigsten klinischen Symptome des HELLP-Syndroms" (17, 22)

Laborparameter	Wert
Thrombozytenzahl	erniedrigt (<150Gpt/L, laut Leitlinie* <100Gpt/L)
Haptoglobin	erniedrigt/abfallend (<1g/L- <0,4g/L)
Bilirubin (indirekt)	erhöht (>1,2mg/dl)
LDH	erhöht (>600 U/L)
Hämatokrit	>38%
Hämoglobin	>14g/dl, laut Leitlinie* >13g/dl
GOT(AST),GPT(ALT)	2 bis 3-fach erhöht
Harnsäure	>7,8mg/dl, laut Leitlinie* > 5,9mg/dl
* Leitlinie 015/018-S1 der "deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe", 2013	

Tabelle 4: "Mögliche Laborkonstellationen im Rahmen des HELLP-Syndroms" (28), ergänzt durch Werte aus der aktuellen Leitlinie der DGGG (17)

Bei der Diagnose und Prognose des HELLP-Syndroms in Bezug auf die Thrombozytenzahl hat sich die "Mississippi-3-Klassen-Einteilung" als hilfreich erwiesen. Sie besagt folgendes:

Hellp-Syndrom Klasse	Thrombozytenzahl	AST/ALT	LDH
I	<50Gpt/L	>70 IU/L	>600 IU/L
II	>50 - <100Gpt/L	>70 IU/L	>600 IU/L
III	100 -<150Gpt/L	>40 IU/L	>600 IU/L

Tabelle 5: "Mississippi-3-Klassen-Einteilung des HELLP-Syndroms" (29)

Eine Progredienz der Erkrankung geht mit einem Abfall der Thrombozytenzahl einher (28). Der Schweregrad der Thrombozytopenie im Bezug auf die Mississippi-Klassifikation soll laut Magann und Martin (1999) mit der Häufigkeit der mütterlichen Komplikationen, der perinatalen Morbidität und Mortalität in Zusammenhang stehen (22).

1.5.7 Differentialdiagnosen

Mögliche wichtige Differentialdiagnosen des HELLP-Syndroms sind:

- Schwangerschaftsfettleber (akut)
- Hepatitis
- Cholezystitis

- Cholelithiasis
- Gastritis
- Hiatushernie
- Pyelonephritis

Desweiteren muss auch, aufgrund der dem HELLP-Syndrom sehr ähnlichen Laborveränderungen, die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)¹ sowie das atypische hämolytisch-urämische-Syndrom (aHUS)² differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden (22). Andere, weitaus seltenere Differentialdiagnosen sind:

- Systemischer Lupus erythematodes
- Antiphospholipid-Antikörpersyndrom
- Kokainintoxikation (32)

1.5.8 Komplikationen des HELLP-Syndroms

Im Rahmen des HELLP-Syndroms kann es in 12,5-65% der Fälle zu teilweise schweren Komplikationen kommen. Die Häufigsten Komplikationen sind:

- Eklampsie (30%)
- disseminierte intravasale Gerinnung (4-38%)
- abruptio placentae (bis 16%)
- akute renale Insuffizienz (bis 8%)
- Lungenödem (bis 6%) (22)

¹ Potentiell lebensbedrohliche Störung der Blutgerinnung bei welcher es zur Bildung von thrombozytenreichen Blutgerinnseln kommt. Diese können zu Thrombosen in den kleinsten Blut-Gefäßen und zu schweren Organschäden führen (30).

² Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Urämie. Häufigste Ursache der aHUS ist eine Infektion mit Escherichia Coli Bakterien (häufigster Serotyp: O157:H7) (31).

In einer 2016 durchgeführten Studie in die 77 an HELLP-Syndrom erkrankte Frauen eingeschlossen und beobachtet wurden, traten folgende Komplikationen am Häufigsten auf:

- disseminierte intravasale Gerinnung (in 29% der Fälle)
- akute Niereninsuffizienz (in 25% der Fälle)
- postpartale Blutungen (in 21% der Fälle) (25)

Weitere schwere jedoch seltenere Komplikationen sind:

- Multiorganversagen
- Leberhämatom
- Leberruptur (in 1- <2% der Fälle)
- tiefe Bein-Venenthrombosen (28)

1.5.9 Therapie des HELLP-Syndroms

Diese wird im folgenden, auf Basis der aktuellen Leitlinie 015/018-S1 der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2013, beschrieben

1.5.9.1 Überwachung

An HELLP-Syndrom leidende Schwangere benötigen eine konsequente Überwachung, welche in einem perinatalen Zentrum am besten gegeben ist. Da der Verlauf der Erkrankung und das Auftreten von Komplikationen sehr schwer vorherzusagen sind, müssen die Laborparameter, die Urinausscheidung und der Blutdruck der Mutter stetig überwacht werden (27). Empfohlen wird eine Symptom-abhängige Blutdruckmessung, tägliche Labor-/Gewichtskontrollen sowie die stündliche Kontrolle der Urinausscheidung. Außerdem sollte der Zustand des Kindes 1-3mal pro Tag mittels CTG sowie mit täglicher bis wöchentlicher dopplersonographischer Untersuchung ermittelt werden (17). Von großer Bedeutung ist die mögliche Ausbildung einer Gerinnungsstörung. Im Falle einer kompensierten intravasalen Gerinnung, sind Gerinnungstests wie Quick-Wert, aPTT und Thrombinzeit wenig aussagekräftig, da sie in den meisten Fällen keinerlei Auffälligkeiten zeigen. Lediglich der Abfall der Thrombozytenzahl gibt, neben eventuell vorhandenen pathologischen Globalparametern, einen

einigermaßen guten Überblick über das Ausmaß der Verbrauchskoagulopathie (27).

1.5.9.2 Medikamentöse Therapie

Das wichtigste bei der Behandlung des HELLP-Syndroms ist die Stabilisierung der Mutter (27). Dazu wird allen an schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom leidenden Patientinnen, insbesondere jenen mit neurologischer Symptomatik, zur Prophylaxe Magnesiumsulfat intravenös verabreicht, um einen eklamptischen Anfall zu verhindern (17). Bei Blutdruckwerten von über 160/110mmHg müssen zusätzlich Antihypertensiva unter CTG-Überwachung zur raschen Blutdrucksenkung eingesetzt werden, da sonst die Gefahr von maternalen intrakraniellen Blutungen zu groß ist (17). Die nachfolgende Tabelle zeigt die von der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe herausgegebene, aktuelle Leitlinie 015/018-S1 zur akuten medikamentösen Behandlung hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen (17).

Medikament	Applikation	Dosierung
Nifedipin ¹	oral	Initial 5mg, ggf. Wiederholung nach 20 Minuten
Urapidil ¹	intravenös	Initial 6,25mg langsam über 2 Minuten, danach 3-24mg/h (Perfusor)
Dihydralazin ¹	intravenös	Initial 5mg über 2 Minuten, danach 2-20mg/h (Perfusor) oder 5mg alle 20 Minuten
Furosemid ²	intravenös	10-20mg, ggf. Wiederholung mit erhöhter Dosis, zuvor Volumengabe
Magnesium ³	intravenös	Initial 4-6g (in 50ml Flüssigkeit) in 15-20 Minuten (Perfusor/Kurzinfusion). Erhaltungsdosis: 1g/h
¹⁾ Antihypertensive Therapie		
²⁾ Therapie bei zusätzlichem Lungenödem oder Herzinsuffizienz		
³⁾ Antikonvulsive Therapie		

Tabelle 6: "Medikamentöse Akuttherapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen" (17)

Zur Verlängerung der Schwangerschaft trotz HELLP-Syndrom werden zunehmend Glukokortikoide eingesetzt. Dabei gibt es zur Zeit unterschiedliche Therapieschemata mit verschiedenen Dosierungen, welche sich in Evaluation

befinden. Die Leitlinie 015/018-S1 der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2013 empfiehlt folgendes Therapieschema:

- Methylprednisolon 32mg/Tag, intravenös (bei Bedarf in höherer Dosis)
- Dexamethason 2-3 x 10mg/Tag, intravenös (17)

Mit Hilfe der Glukokortikoide konnte in vielen Studien eine Besserung der Symptomatik erzielt werden. So zeigen Glukokortikoide positive Effekte im Bezug auf die Erhöhung der Thrombozytenzahl, den Abfall der Alanin-Amino-Transferase (ALAT), sowie den Abfall der Laktat-Dehydrogenase (LDH). Außerdem zeigte sich unter Glukokortikoidtherapie eine geringere Rate an benötigten Bluttransfusionen sowie eine kürzere Hospitalisierungszeit. Allerdings konnte unter Glukokortikoidtherapie kein Abfall der Aspartat-Amino-Transferase (ASAT) und auch keine signifikante Besserung der mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität gezeigt werden (33).

1.5.9.3 Entbindung

Die einzige ursächliche Therapie des HELLP-Syndroms ist die Entbindung (21). Daher sollte nach Stabilisierung der Mutter, bei einem Gestationsalter von über 34 Wochen die Entbindung in Erwägung gezogen werden (17). Bei einem Gestationsalter von weniger als 34 Wochen ist ein in erster Linie abwartendes, konservatives Vorgehen, unter stetiger Überwachung in einem Perinatalzentrum, zur Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität sinnvoll. Bei einem Gestationsalter von weniger als 24 Wochen ist die wichtigste Aufgabe die Vermeidung von mütterlichen Komplikationen. Über eine Verlängerung der Schwangerschaft muss von Fall zu Fall neu entschieden werden. Die Entbindung kann bei vorhandener Wehentätigkeit, fortschreitender Muttermundsöffnung und stabilen mütterlichen und kindlichen Verhältnissen vaginal erfolgen (17). Bei einer Thrombozytenzahl von $<50.000/\mu\text{l}$ Blut werden vor und während der Geburt Thrombozytenkonzentrate sowie Fresh-Frozen-Plasma verabreicht. Die Patientin sollte noch 48-72h nach der Geburt, unter laufender Magnesiumsulfat- und Glukokortikoidtherapie, intensivmedizinisch überwacht werden. Die tatsächliche, optimale Dauer der Therapie wird noch in Studien evaluiert. Nach ca. 4-7 Tagen ist mit einer Normalisierung der Leberwerte und der Thrombozytenzahl zu rechnen (27).

1.5.10 Wiederholungsrisiko

Leeners et al. beschrieben 2011 ein 12,8% Wiederholungsrisiko für ein erneutes HELLP-Syndrom nach abgelaufenem HELLP-Syndrom in der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, liegt das Wiederholungsrisiko für ein HELLP-Syndrom nach durchgemachtem HELLP-Syndrom bei ca. 12,8%, während das Risiko für andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen bei rund 30,4% liegt. Die Verabreichung von Aspirin in einer Dosis von 100mg/Tag ist bei jeder weiteren Schwangerschaft nach HELLP-Syndrom ab der Frühschwangerschaft indiziert, da jede nachfolgende Schwangerschaft als Risikoschwangerschaft einzustufen ist (17). Über die genaue Dosis der Prophylaxe mit Aspirin ist man sich bisweilen aber noch nicht ganz einig. 2017 wurden die Ergebnisse der ASPRE-Studie (Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history) von Nicolaidis et al publiziert. Dabei konnte gezeigt werden, dass die tägliche Einnahme von 150mg Aspirin von der 14. SSW bis zur 36. SSW bei Schwangerschaften mit einem hohen Risiko für Präeklampsie, eine Risikoreduktion für das Auftreten einer frühen Präeklampsie/eines frühen HELLP-Syndroms von 62% mit sich bringt. In der Gruppe der Schwangeren, welche 150mg Aspirin zur Prophylaxe einnahmen, trat eine Präeklampsie bei nur 1,6% auf, während in der Placebo-Gruppe 4,3% der Frauen davon betroffen waren (34).

1.6 Viskoelastometrie

1.6.1 Verfahren und Durchführung

Es handelt sich hierbei um ein viskoelastometrisches Verfahren mit dessen Hilfe die Gerinnungseigenschaften von Vollblut beurteilt werden können. Dabei wird während der Bildung und dem Zerfall eines Blutgerinnsels, die "Zusammenarbeit" von Zellbestandteilen, Gerinnungsfaktoren und Inhibitoren gemessen (35).

1.6.2 Historische Entwicklung

Das Thrombelastogramm (TEG) wurde 1948 von Dr. Hellmut Hartert in Heidelberg entwickelt. In den 1950iger/1960iger Jahren war diese Methode weit verbreitet, während sie in den 1970igern nahezu vergessen wurde. Wiederentdeckt wurde das TEG in den 1980iger Jahren in den USA (36). Damals wurde mit einem freischwingender Stempel in einer sich drehenden Küvette gearbeitet. 1995-1997 kam es zu einer Weiterentwicklung der traditionellen Thrombelastographie-Methode (36). Diese "neue" Methode wurde Thrombelastometrie (TEM)/Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) genannt und ist geringgradig unempfindlicher gegenüber Erschütterungen als das ursprüngliche TEG, wodurch es patientennah zum Einsatz gebracht werden kann (35).

1.6.3 Messprinzip

Ein zylindrischer Stempel wird in eine mit (Citrat-) Vollblut gefüllte Küvette eingeführt, so dass zwischen dem Stempel und dem Rand der Küvette ein ca.1mm breiter, mit Blut gefüllter Raum bestehen bleibt. Nun wird der Stempel mit Hilfe einer elastischen Feder nach links und rechts oszilliert. Solange sich kein Gerinnsel bildet, wird die Oszillation des Stempels nicht beeinflusst. Bildet sich aber ein Gerinnsel, so wird die Bewegung des Stempels nach und nach eingeschränkt. Somit ist die Oszillation des Stempels indirekt proportional zur Gerinnselfestigkeit (36). Diese kinetischen Abweichungen werden optisch erfasst und mit Hilfe eines Computers berechnet. So entstehen die Viskoelastometrietypischen Kurven (35).

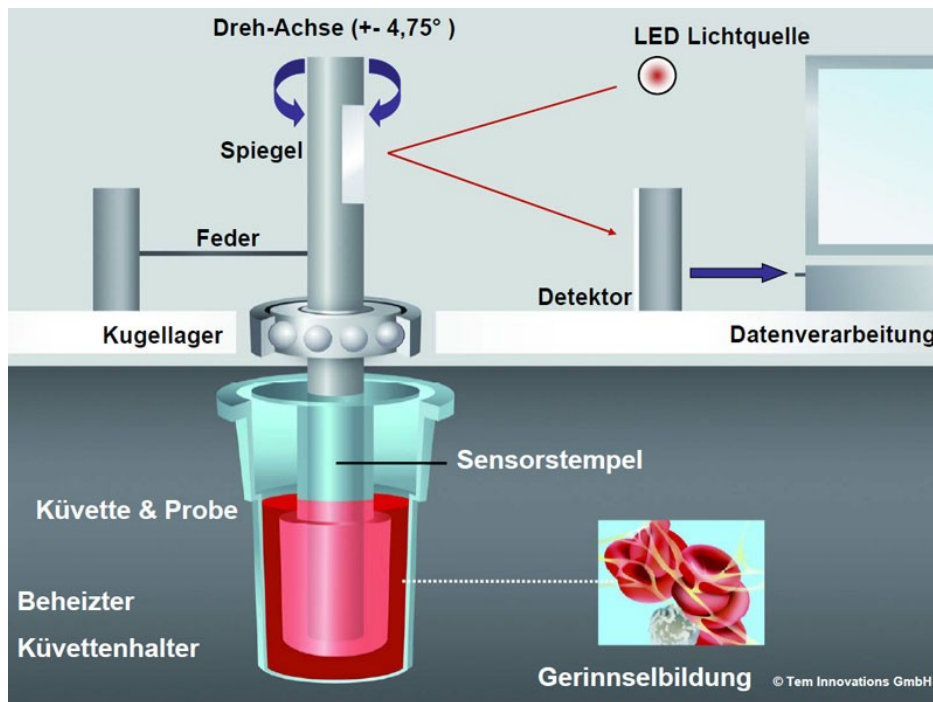


Abbildung 3: "Beschreibung des Messprinzips der Viskoelastometrie" (35)

1.6.4 Test-Parameter und Interpretation

Bei der Rotem Analyse gibt es folgende Parameter die beachtet werden müssen:

- CT=Coagulation Time (Gerinnungszeit): Zeit die vergeht, vom Beginn der Messung bis zum Einsetzen der Gerinnung
- CFT=Clot Formation Time (Gerinnelbildungszeit): Zeit vom Beginn der Gerinnung bis zum Erreichen einer Gerinnselfestigkeit von 20mm
- MCF=Maximum Clot Firmness (Gerinnselfestigkeit): Maximale mechanische Ausprägung des Gerinnsels (36).
- ML=Maximum Lysis (Maximale Lyse): Stabilität des Gerinnsels gegen fibrinolytische Einflüsse (37).

Mit der nachfolgenden Abbildung sollen die oben genannten Test-Parameter und ihr Verhalten in den viskoelastometrischen-Kurvendarstellungen besser veranschaulicht werden.

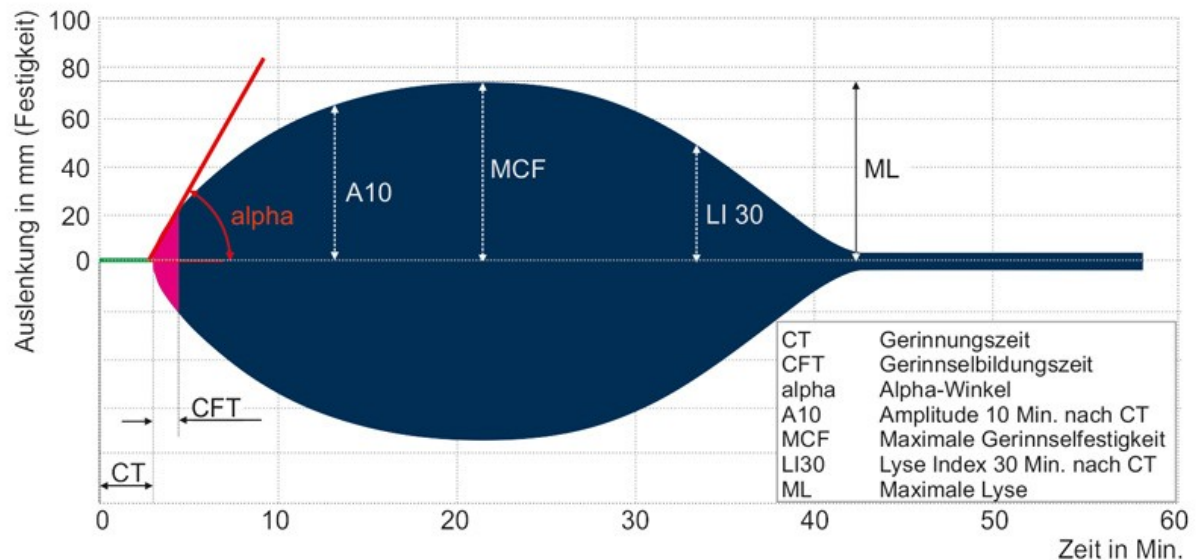


Abbildung 4: "Übersicht über die Parameter der Viskoelastometrie" (38)

Die Bewertung der Kurven erfolgt immer entlang der Zeitachse (X-Achse). Mit Hilfe der Viskoelastometrie können folgende Pathologien differenziert werden:

- **Gestörte Gerinnungsaktivierung:** Gerinnungszeit (CT) ist verlängert. Mögliche Ursachen dafür sind ein Faktorenmangel oder ein Heparineffekt. Letzterer kann durch den Vergleich von INTEM und HEPTM herausgefunden werden (37).
- **Gestörte Gerinnselfestigkeit:** Verlängerte Gerinnselfestigkeit (CFT) und/oder eine geringere Gerinnselfestigkeit (MCF) (36). Ist die CFT verlängert (Alpha-Winkel kleiner), so wird das Gerinnselfestigkeit langsamer gebildet. Ist die CFT verkürzt (Alpha-Winkel größer), so wird das Gerinnselfestigkeit schneller gebildet. Eine verminderte MCF gibt Hinweise auf einen Mangel an gerinnungsfähigen Bestandteilen (Fibrinogen/Plättchen). Durch eine erhöhte Thrombozytenzahl oder einem Zuviel an Fibrinogen wird die Amplitude der MCF erhöht (35).
- **(Hyper-)Fibrinolyse:** Bei verstärkter Auflösung des Gerinnselfestigkeit (ML>15%) (37).

Die nachfolgende Abbildung zeigt mögliche Kurvenformen bei verschiedenen Pathologien des Gerinnungssystems.

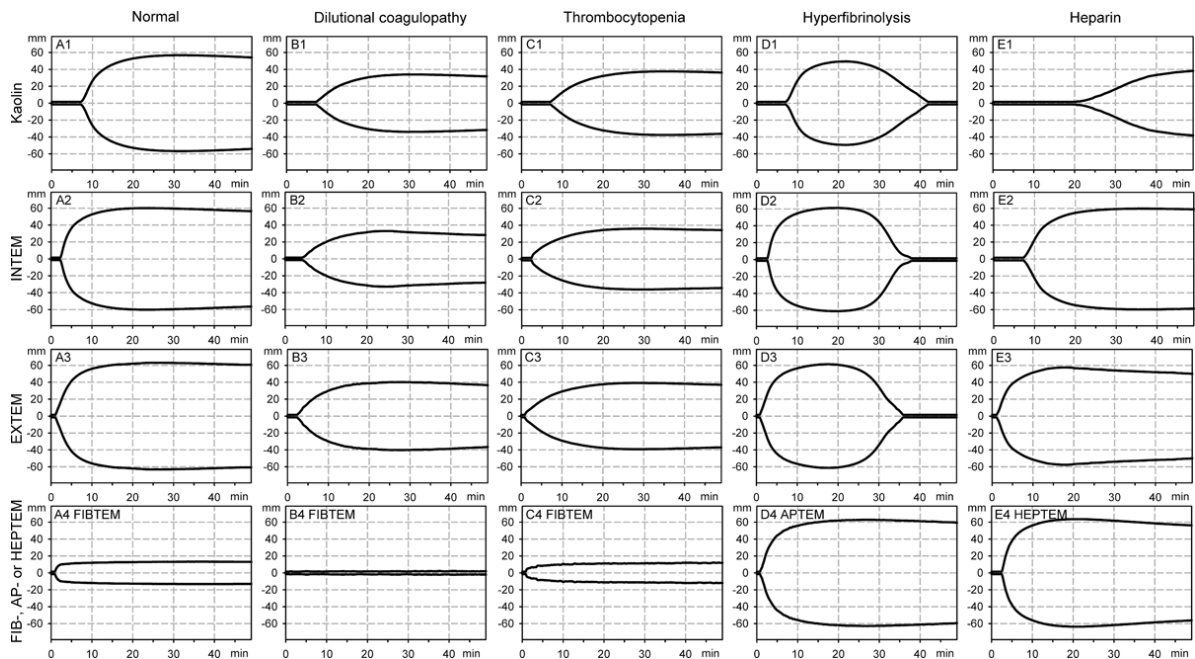


Abbildung 5: "Kurvenformen und deren mögliche Interpretation" (39)

Bei der Untersuchung der Blutgerinnung mit Hilfe der Viskoelastometrie werden der Blutprobe verschiedenste Aktivatoren und Inhibitoren beigemischt, um alle Vorgänge im Rahmen der Hämostase abbilden zu können (36). Je nachdem welche Substanz zugeführt wird, kommt es zur Ausbildung unterschiedlicher Kurven, welche den vier verschiedenen Tests entsprechen:

- **EXTEM:** Bei diesem Test wird die Gerinnung unter Zugabe des Tissue Factors (Gewebsthromboplastin) aktiviert (37). Dabei kommt es innerhalb von 70 Sekunden zum Start der Gerinnelbildung welche dann innerhalb von 10 Minuten beurteilt werden kann (36). Mit Hilfe des EXTEM ist es möglich neben der Gerinnelbildung auch die Faktoren I, II, V, VII und X, sowie die Thrombozyten und die Fibrinolyse zu erfassen (37).
- **INTEM:** Hierbei wird die Gerinnung über die Kontaktphase initiiert. Das INTEM dient der Erfassung der Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII sowie der Fibrinolyse und der Thrombozyten (37). Das INTEM ist somit empfindlich gegenüber Faktorenmängel im intrinsischen System und dem Vorhandensein von Heparin in der Probe (36).

- **FIBTEM:** Beim FIBTEM wird die Gerinnung wie beim EXTEM durch Zugabe vom Gewebsthromboplastin aktiviert, aber im Unterschied dazu werden im Rahmen des FIBTEM unter Zugabe von Cytochalasin-D die Thrombozyten inhibiert. Das sich bildende Gerinnsel besteht also nur aus Fibrin (36). Dadurch kann die Qualität des Fibringerinnsels untersucht werden, welche hauptsächlich von der Fibrinogenkonzentration und dem Faktor XIII abhängig ist (37).
- **HEPTEM:** Dabei wird die Gerinnung wieder über die Kontaktphase aktiviert. Zusätzlich wird Heparinase hinzugefügt um eventuell vorhandenes Heparin zu inaktivieren. Damit kann die ROTEM®-Untersuchung auch bei einem vollheparinisiertem Patienten erfolgen (36).

1.6.5 Normalwerte

Die Normalwerte können je nach untersuchtem Kollektiv etwas variieren (36). Aus diesem Grund werden zur Veranschaulichung für die Angaben in Tabelle 7 die Normalwerte des Labors der medizinischen Universität Graz herangezogen.

	EXTEM	INTEM	FIBTEM	HEPTEM
CT [s]	36-69	100-240	36-70	100-240
CFT [s]	53-143	30-110	...	30-110
MCF [mm]	54-69	54-69	8-23	54-69
MCE	117-223	117-223	9-30	...
ALPHA [°]	62-81	70-83	...	70-83

Tabelle 7: "Referenzbereiche der verschiedenen Tests in der Viskoelastometrie"

1.6.6 Einsatzgebiete und Limitationen der Viskoelastometrie

Die Viskoelastometrie stellt ein sogenanntes "Point of care"-System im Rahmen von Blutungskomplikationen dar, und gewährleistet somit eine relativ rasche Diagnose von Gerinnungsstörungen mit oder ohne Hyperfibrinolyse. Sie ermöglicht die Unterscheidung einer akuten chirurgischen Blutung bei normaler Gerinnung von einer funktionell bedingten Gerinnselbildungsstörung (40). Im Vergleich mit der Gerinnungsdiagnostik in einem Labor hat die Viskoelastometrie deutliche zeitliche Vorteile, wodurch eine zielgerichtete Therapie sehr rasch

eingeleitet werden kann und das PatientInnen-Überleben gesteigert wird (41). Die Nachteile der Viskoelastometrie sind die Nicht-Erfassung von vaskulären Komponenten (40), sowie die fehlende Detektion des "von Willebrand"-Syndroms. Desweiteren ist das Verfahren nicht sensitiv für Thrombozytopathien und Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin® und Clopidogrel(Plavix®) (36). Außerdem weist es nur eine geringe Sensitivität gegenüber Antikoagulantien wie niedermolekulares Heparin, Orgaran und Pentasaccharid auf (36). Eine Medikation mittels Markumar® kann mit der Viskoelastometrie allerdings sehr gut erfasst werden.

1.6.7 Viskoelastometrie und HELLP-Syndrom

Die Gerinnungsdiagnostik mit Hilfe der Viskoelastometrie nimmt besonders im Bereich der Anästhesie und Notfallmedizin eine wichtige Stellung ein, da es sich bei der Viskoelastometrie, im Vergleich zu den herkömmlichen Gerinnungsparametern, um einen schnellen und einfachen Test mit hohem klinisch-prädiktivem Wert handelt (42). Auch eine Beurteilung der Gerinnselfestigkeit und Gerinnselstabilität ist möglich (43). Während einer Schwangerschaft erhöht sich die Anzahl an Thrombozyten und auch die Fibrinogenkonzentration steigt stetig an, sodass es im Rahmen der Schwangerschaft zu einer Hyperkoagulabilität kommt (14). Dadurch ist gerade bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen, welche die Gefahr eines HELLP-Syndroms bzw. einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) bergen, eine möglichst frühe Diagnosestellung von Gerinnungsstörungen sehr wichtig, um rechtzeitig bestimmte therapeutische Maßnahmen setzen zu können. Mit Hilfe einer Viskoelastometrie können die klinische Relevanz und somit die Konsequenzen einer eventuell auftretenden Thrombozytopenie besser eingeschätzt werden, da eine viskoelastometrische Untersuchung eine aussagekräftige Information über den Gerinnungszustand der Patientin liefert. Aus diesem Grund bekommt die Viskoelastometrie auch im Bereich der Geburtshilfe einen immer wichtigeren Stellenwert (42).

2 Methoden

2.1 Bestimmung des Patientinnen-Kollektivs

Aus bestehenden anonymisierten Datenbanken wurden die Daten der Patientinnen isoliert, welche in den Jahren 2005-2015 aufgrund eines HELLP-Syndroms an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Behandlung waren. Die verwendeten Datenbanken wurden im Rahmen weiterer Studien und Diplomarbeiten mit dem Schwerpunkt HELLP-Syndrom aus den Patientendatenbanken (Medocs und PIA) der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der medizinischen Universität Graz zusammengestellt. In den Jahren 2005 bis 2015 wurde als viskoelastometrische Methode am Klinikum der medizinischen Universität Graz hauptsächlich das ROTEM® angewendet. Ab August des Jahres 2013 kam es zu einem allmählichen Wechsel vom ROTEM® auf das TEG®. In unserem Patientinnen-Kollektiv gab es jedoch nur 3 TEG®s welche aus der Auswertung ausgeschlossen wurden um die Ergebnisse nicht zu verzerrern aufgrund der zwei Methoden.

2.2 Statistische Methoden

Die Daten wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Für metrische Daten werden – abhängig von der Verteilung – Mittelwerte und Standardabweichungen oder Mediane sowie Minimum und Maximum angegeben. Für die einzelnen Viskoelastometrie-Parameter und Labor-Parameter (analytische Statistik) werden Korrelationen graphisch dargestellt.

Eine Signifikanzüberprüfung erfolgte und das Signifikanzniveau wurde in einer Standard t- Test Tabelle evaluiert.

Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Patientinnen mit Viskoelastometrie vs. Patientinnen ohne Viskoelastometrie) wurden mittels explorativer Datenanalyse untersucht.

3 Ergebnisse

3.1 Patientinnen-Kollektiv

In den Jahren 2005-2015 wurden insgesamt 108 Patientinnen mit einem HELLP-Syndrom an der Universitätsklinik für Geburtshilfe und Gynäkologie der medizinischen Universität Graz behandelt. Von diesen 108 Patientinnen erhielten insgesamt 30 Patientinnen eine Viskoelastometrie (3 Frauen erhielten ein TEG® und der Rest ein ROTEM®) im Rahmen ihrer Behandlung. Diese drei Patientinnen mit TEG® wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Aufgrund von inkompletten Daten wurde 1 weitere Patientin ebenfalls aus der Auswertung ausgeschlossen.

Somit wurden 26 Patientinnen in die Gruppe derer die eine viskoelastometrische Untersuchung im Rahmen des HELLP-Syndroms erhielten eingeschlossen, wohingegen in die Gruppe der HELLP-Syndrom Patientinnen, welche keine Viskoelastometrie erhielten, von anfänglich 78 Patientinnen, aufgrund mangelnder Daten 71 Patientinnen in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen werden konnten. Eine Übersicht über die auf den nächsten Seiten behandelten demographischen Daten des Patientinnen-Kollektivs wird in Tabelle 9: "Demographische Daten des Patientinnen-Kollektivs", gegeben.

3.2 Demographische Daten

3.2.1 Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Geburt

In der Gruppe der Patientinnen die keine Viskoelastometrie erhielten betrug das Alter der jüngsten Patientin 19 Jahre, das der ältesten 40 Jahre. Somit ergibt sich ein Mittelwert von 31 Jahren.

In der Gruppe der Patientinnen welche eine Viskoelastometrie erhielten war die jüngste Patientin 20 Jahre alt. Die älteste Patientin war zum Zeitpunkt der Geburt 41 Jahre, womit sich ein Mittelwert von 32 Jahren ergibt.

3.2.2 Body-Mass-Index (BMI)

In der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie betrug der maximale BMI vor der Schwangerschaft 44,1(n=64). Der minimale BMI vor der Schwangerschaft betrug 17,2 (n=64). Das ergibt einen Mittelwert von 23,7. Zum Zeitpunkt der Geburt lag der maximale BMI in derselben Gruppe bei 47,8 (n=63) und der minimale BMI bei 19,2(n=63). Der Mittelwert liegt somit bei 27,8.

In der Gruppe der Patientinnen mit einer Viskoelastometrie betrug der maximale BMI vor der Schwangerschaft 50,0 (n=23), der minimale BMI lag in dieser Gruppe bei 16,96. Somit beträgt der Mittelwert des BMI vor der Schwangerschaft 24,5. Zum Zeitpunkt der Geburt lag der maximale BMI in dieser Gruppe bei 36,0 (n=22) und der minimale BMI betrug 20,57. Der Mittelwert liegt bei 26,94.

3.2.3 Anzahl an Schwangerschaften

In der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie durchlief eine Patientin die bereits 5. Schwangerschaft, während 49 der gesamt 71 Patientinnen zum ersten Mal schwanger waren. Somit liegt der Mittelwert bei 1,42 Schwangerschaften. Der Anteil an Erstgebärenden liegt in dieser Gruppe bei 69%.

In der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie durchlief eine Patientin die bereits 4. Schwangerschaft während 18 der 25 Patientinnen erstgebärend waren. Der Mittelwert dieser Gruppe liegt somit bei 1,44 Schwangerschaften, wobei die Daten einer Patientin fehlten. Der Anteil der Erstgebärenden dieser Gruppe liegt bei 72%.

3.2.3.1 Gestosen in der Vorschwangerschaft

Wie in Tabelle 8 beschrieben, hatten in der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie 4,3% (n=3/71) der Patientinnen dieser Gruppe eine Gestose, während 95,7% (n=68/71) der Patientinnen keine Gestose in ihrer Vorgeschichte aufweisen.

Bei der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie litten 3,8%(n=1/26) bereits an einer Gestose in der Vorschwangerschaft während 96,2%(n=25/26) keine Gestose hatten. Rechnet man dasselbe ohne Erstgebärende - das heißt schließt man die Erstgebärenden beider Gruppen von dieser Berechnung aus, so ergeben sich folgende Werte: In der Gruppe ohne Viskoelastometrie hatten 13,6%(n=3/22) eine Gestose in der Vorschwangerschaft. In der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie waren es 12,5%(n=1/8).

	ALLE	mit VE	ohne VE
Gestose in Vorschwangerschaft	n=97	n=26	n=71
ja, n (%)	4 (4,1%)	1 (3,8%)	3 (4,3%)
nein, n	93	25	68
Gestose in Vorschwangerschaft exclusive Erstgebärende	n=30	n=8	n=22
ja, n (%)	4 (13,3%)	1 (12,5%)	3 (13,6%)
nein, n	26	7	19

Tabelle 8: "Gestosen in der Vorschwangerschaft"

3.2.4 Schwangerschaftswoche zum Zeitpunkt der Entbindung

In der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie lag das Maximum bei 40 Wochen, das Minimum bei 20 Wochen und der Mittelwert bei 34,1 Wochen.

In der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie lag das Maximum bei 40 Wochen, das Minimum bei 23 Wochen und der Mittelwert bei 33,4 Wochen.

3.2.5 Präexistenter Hypertonus

Wie aus Tabelle 9 herauszulesen ist, litten in der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie 12 Patientinnen (17,7%) bereits vor der Schwangerschaft an arteriellem Hypertonus. Von 3 Patientinnen dieser Gruppe fehlen allerdings die Daten, wodurch für die Auswertung in diesem Punkt nur 68 der 71 Patientinnen einbezogen wurden.

In der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie bestand in 2 Fällen (8,2%) bereits vor der Schwangerschaft ein arterieller Hypertonus. In dieser Gruppe konnten, aufgrund fehlender Daten von 2 Patientinnen, nur 24 Patientinnen für die Berechnung herangezogen werden.

	ALLE (n=97)	mit VE (n=26)	ohne VE (n=71)
Alter [Jahre]*	31 (19-41)	32 (20-41)	31 (19-40)
BMI vor Schwangerschaft*	24,1 (17-50)	24,5 (17-50)	23,7 (17,2-44,1)
BMI bei Geburt*	27,4 (19,2-47,8)	26,9 (20,6-36)	27,8 (19,2-47,8)
Anteil Erstgebährende	69,7% (n=67)	72% (n=18)	69% (n=49)
Präexistenter Hypertonus			
ja, n (%)	14 (15,2%)	2 (8,3%)	12 (17,7%)
nein, n	78	22	56
SSW bei Entbindung [Wochen]*	33,8 (20-40)	33,4 (23-40)	34,1 (20-40)
* Mittelwert (Minimum-Maximum)			

Tabelle 9: "Demographische Daten des Patientinnen-Kollektivs"

3.2.6 Klinische Beschwerden bei der Aufnahme

Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit der aufgetretenen klinischen Symptome beider Gruppen, welche bei der Aufnahme vorhanden waren. Dabei zeigte sich, dass von insgesamt 97 Frauen, 62 Patientinnen bei der Aufnahme an Oberbauchschmerzen litten. Neunzehn dieser 62 Patientinnen gehörten zur Gruppe mit Viskoelastometrie und 43 Frauen zu jener ohne Viskoelastometrie. Somit war der Oberbauchschmerz in beiden Gruppen das am häufigsten aufgetretene Symptom bei der Aufnahme. Ebenfalls sehr häufig kam es zum Auftreten von peripheren Ödemen was bei insgesamt 51 Patientinnen der Fall war. Von diesen 51 Patientinnen gehörten 15 zur Gruppe mit Viskoelastometrie und 36 zu jener ohne Viskoelastometrie. Desweiteren traten bei 32 der insgesamt 97 Patientinnen Kopfschmerzen auf, dicht gefolgt von Übelkeit die bei 31 der 97 Patientinnen zum Vorschein kam. Siebenundzwanzig der 97 Patientinnen litten zum Zeitpunkt der Aufnahme an Erbrechen. Eine Oligurie trat bei insgesamt 14 Patientinnen auf wovon 7 Patientinnen zur Gruppe mit Viskoelastometrie gehörten. Am seltensten kam es zum Auftreten von pulmonalen Ödemen. Von diesem Symptom waren bei der Aufnahme insgesamt 4 Patientinnen betroffen, wobei 2 Frauen zur Gruppe mit Viskoelastometrie und 2 Frauen zur Gruppe ohne Viskoelastometrie gehörten.

	ALLE (n=97)	mit VE (n=26)	ohne VE (n=71)
Pulmonale Ödeme	4,12% (n=4)	7,69% (n=2)	2,82% (n=2)
Periphere Ödeme	52,58% (n=51)	57,69% (n=15)	50,71% (n=36)
Oligurie	14,43% (n=14)	26,92% (n=7)	9,86% (n=7)
Kopfschmerzen	32,9% (n=32)	42,31% (n=11)	29,58% (n=21)
Oberbauchschmerzen	63,92% (n=62)	73,08% (n=19)	60,56% (n=43)
Übelkeit	31,96% (n=31)	42,31% (n=11)	28,17% (n=20)
Erbrechen	27,8% (n=27)	30,77% (n=8)	26,76% (n=19)

Tabelle 10: "Häufigkeit der aufgetretenen klinischen Symptome bei der Aufnahme "

3.2.7 Geburtsmodus

In der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie erfolgten die meisten Geburten mittels primärer Sectio, gefolgt von spontanen Entbindungen und sekundären Sectiones. Einige wenige Geburten erfolgten auch mittels Vakuumextraktion und/oder Forceps. In 2 Fällen war eine Akutsectio notwendig.

Im Falle der Gruppe der HELLP-Patientinnen welche eine Viskoelastometrie erhielten, war die häufigste Art der Entbindung ebenfalls die primäre Sectio, wiederum gefolgt von Spontangeburt und sekundärer Sectio. In dieser Gruppe wurde bei einer Patientin eine Akutsectio durchgeführt. Die einzelnen Entbindungsmodalitäten und deren Häufigkeiten in der jeweiligen Gruppe werden in den nachfolgenden Abbildungen dargestellt.

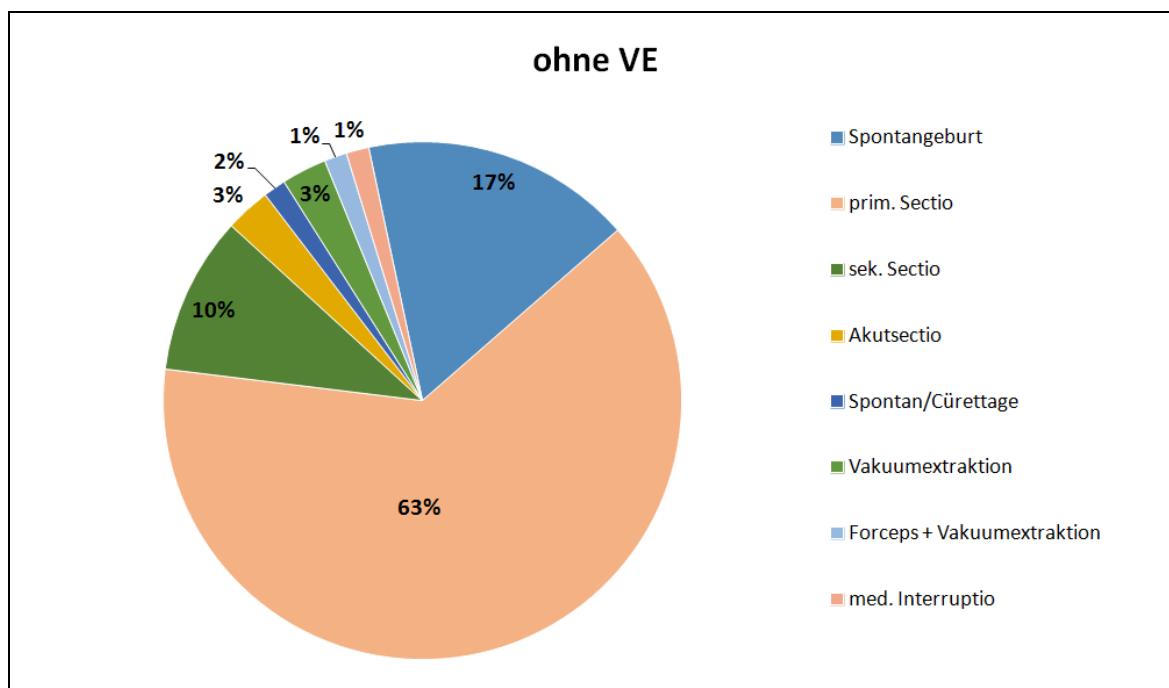


Abbildung 6: "Prozentuelle Verteilung der Geburtsmodi in der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie"

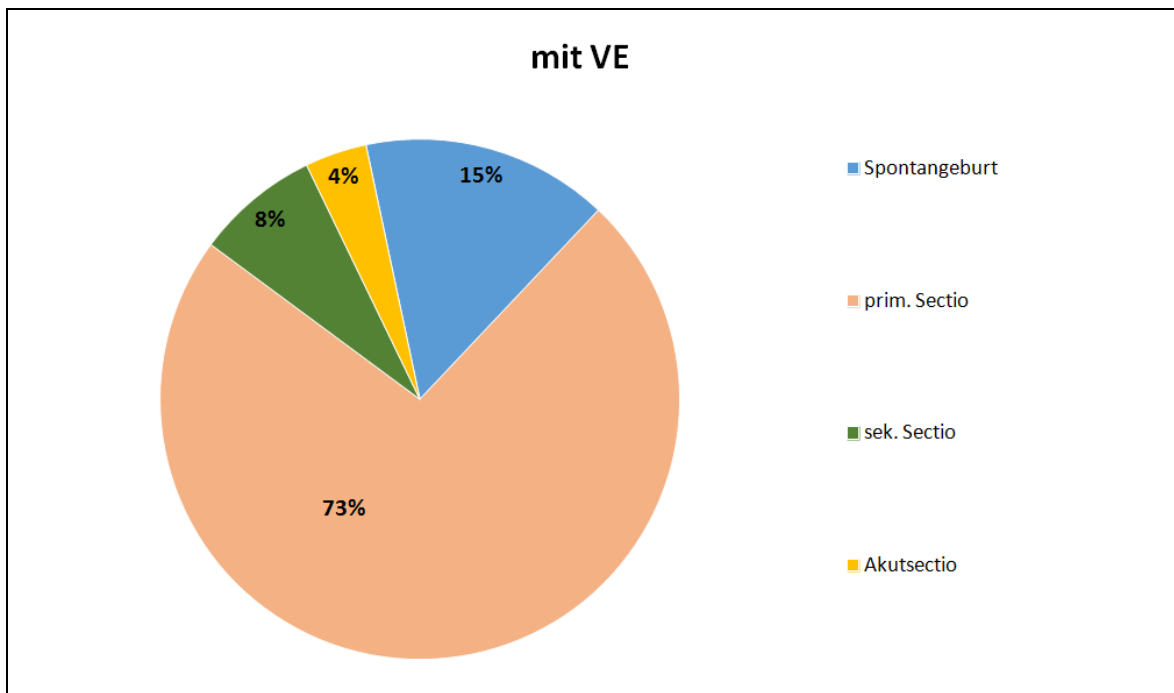


Abbildung 7: "Prozentuelle Verteilung der Geburtsmodi in der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie"

3.2.8 Neugeborene

Die nachfolgend beschriebenen Daten werden in Tabelle 11: "Kindliches Outcome" zusammengefasst.

3.2.8.1 Geschlechterverhältnis

Das Geschlechterverhältnis der Neugeborenen war nahezu ausgeglichen. In der Gruppe der HELLP-Patientinnen ohne Viskoelastometrie lag mit je 35 Mädchen und Buben das Verhältnis bei exakt 50:50. In dieser Gruppe gab es eine medizinische Interruptio von welcher das Geschlecht unbekannt war.

In der Gruppe der HELLP-Patientinnen die eine Viskoelastometrie erhielten, waren 12 der 26 Neugeborenen Mädchen und 14 Buben. Somit wurden insgesamt 47 Mädchen und 49 Buben geboren. Das Geschlecht eines medizinisch induzierten Aborts war unbekannt.

3.2.8.2 Geburtsgewicht der Neugeborenen

Bei der Auswertung des Geburtsgewichts wurden, wie in Tabelle 11 dargestellt, Minimum, Maximum und Mittelwert beider Gruppen berechnet.

In der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie fehlte in 2 Fällen die Angabe des Geburtsgewichts weshalb diese Auswertung mit nur 69 (von 71) Patientinnen erfolgte.

3.2.8.3 APGAR

Tabelle 11 zeigt den minimalen und den maximalen APGAR-Score sowie den Mittelwert, 1 Minute und 10 Minuten nach der Geburt. In der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie wurden die APGAR Werte der 4 prä-/ intra-/ postpartal verstorbenen Neugeborenen nicht mitberechnet. In einem weiteren Fall fehlten die APGAR-Werte weshalb auch diese Patientin nicht berücksichtigt werden konnte. In der Gruppe mit Viskoelastometrie konnten die Werte von 2 Patientinnen aus denselben Gründen nicht für die Auswertung herangezogen werden.

	ALLE (n=97)	mit VE (n=26)	ohne VE (n=71)
Geschlecht			
Mädchen, n	47	12	35
Buben, n	49	14	35
unbekannt, n	1	0	1
Geburtsgewicht [g] *	1894,5 (308-3630)	1784 (370-3572)	2005 (308-3630)
APGAR-Score 1*	8 (1-9)	8 (4-9)	8 (1-9)
APGAR-Score 10 *	9,5 (5-10)	10 (9-10)	9 (5-10)
<i>*Mittelwert (Minimum- Maximum)</i>			

Tabelle 11: "Kindliches Outcome"

3.2.9 Krankenhausaufenthalt

In der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie erstreckte sich der maximale Krankenhausaufenthalt über 42 Tage. Der kürzeste Aufenthalt betrug 2 Tage. Somit liegt der Mittelwert bei 10,2 Tagen. Der Median liegt in dieser Gruppe bei 8 Tagen.

In der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie betrug die maximale Krankenhausaufenthaltsdauer 44 Tage. Das Minimum lag bei 4 Tagen, womit der Mittelwert für diese Gruppe bei 12,7 Tagen und der Median bei 10 Tagen liegt.

3.2.10 Intensivaufenthalt

In der Gruppe der HELLP-Patientinnen ohne Viskoelastometrie mussten insgesamt 11 Patientinnen auf der Intensivstation betreut werden. Das sind 15,5% der Patientinnen dieser Gruppe. Die maximale Dauer des Aufenthaltes lag bei 563 Stunden, die minimale bei 8 Stunden. Das ergibt einen Mittelwert von 82 Stunden.

In der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie wurden insgesamt 9 Patientinnen auf die Intensivstation verlegt. Das entspricht 34,6% der Patientinnen dieser Gruppe. Hier betrug der maximale Aufenthalt 117 Stunden und die minimale Dauer des Aufenthaltes lag bei 13 Stunden. Somit liegt der Mittelwert bei 47 Stunden.

3.2.11 Einteilung der HELLP-Syndrome der Patientinnen mit viskoelastometrischer Untersuchung nach der Mississippi Klassifikation

Von den insgesamt 26 Patientinnen konnten 4 Patientinnen einem "Klasse I" HELLP-Syndrom zugeordnet werden, während 6 Patientinnen, laut Klassifikation, an einem "Klasse II" HELLP-Syndrom litten. Die übrigen 16 Patientinnen konnten aufgrund von zu niedrigen LDH- Werten zu keiner Klasse der Mississippi-Klassifikation zugeordnet werden. Lässt man allerdings den LDH-Wert bei der Klasseneinteilung weg, so litten zusätzliche 3 Patientinnen an einem "Klasse I" HELLP-Syndrom, weitere 8 Patientinnen an einem "Klasse II" HELLP-Syndrom und eine Patientin an einem "Klasse III" HELLP-Syndrom. Vier Patientinnen konnten trotz alledem zu keiner Klasse zugeordnet werden.

3.2.12 Medikamentöse Therapie der Patientinnen mit Viskoelastometrie

Insgesamt erhielten 11 der 26 Patientinnen Prednisolon (Soludacortin®) bevor die viskoelastometrische Untersuchung durchgeführt wurde. Der Zeitpunkt der Verabreichung, die Thrombozytenzahl nach Verabreichung sowie die Dosierung des Prednisolon werden in Tabelle 12 erörtert. Zur Induktion der Lungenreifung erhielten 8 Patientinnen Bethamethason (Solucelestan®) in einer Dosis von je 12mg. Eine Patientin erhielt zusätzlich noch 1g Dexamethason (Fortekortin®). Zur Senkung des Blutdruckes erhielten 15 der 26 Patientinnen Magnesium mittels Cormagnesin®-Perfusor, 2 Patientinnen Urapidil (Ebrantil®) in einer Dosis von 12,5mg/50mg und 3 Patientinnen α -Methyldopa (Aldometil®) in einer Dosis von je 500mg.

Patientin	Prednisolon Dosis [mg]	Prednisolon-gabe [h vor TEG]	Thrombozyten-zahl vor TEG [G/L]	CT	CFT	α	MCF	CT	CFT	α	MCF
				INTEM [s]	INTEM [s]	INTEM [°]	INTEM [mm]	EXTEM [s]	EXTEM [s]	EXTEM [°]	EXTEM [mm]
1*	500	120h	149	206	107	68	60	56	147	62	55
2	1000	15h	131	237	76	...	66	58	107	...	64
3*	1000	0,167h	46	134	265	55	49	63	297	50	47
4	1000	0,5h	76	163	87	77	62	58	71	82	64
5	250	1,25h	33	136	120	75	54	48	164	75	54
6*	1000	50h	91	170	183	58	52	54	222	51	53
7	250	1,5h	79	165	152	61	55	42	204	56	53
8	1000	>24h	17	159	108	71	62	68	120	70	60
9*	1000	>48h	65	191	155	69	53	44	180	71	54
10	1000	5,75h	48	172	110	72	63	48	124	76	63
11	500	48h	71	183	253	48	45	38	281	45	48
* zusätzliches Bethamethason 12 mg; 2-5 Tage vor TEG											
pathologische Viskoelastometrie											

Tabelle 12: "Prednisolon-Therapie der Patientinnen mit Viskoelastometrie"

3.2.13 Aufgetretene Komplikationen der Patientinnen mit Viskoelastometrie

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes sind bei insgesamt 25 der 26 HELLP-Patientinnen mit Viskoelastometrie Komplikationen aufgetreten. Die mit 24 betroffenen Patientinnen am häufigsten aufgetretenen Komplikationen waren im Bereich der Leber zu finden, gefolgt von Komplikationen der Niere und dem

Auftreten etwaiger Blutungen. Eine Patientin zeigte Komplikationen im Bereich des Gehirns und ebenfalls eine Patientin litt an einer Infektion/Sepsis. Komplikationen der Lunge oder das Auftreten einer Eklampsie wurden in dieser Gruppe nicht beobachtet.

In der Gruppe der Patientinnen ohne Viskoelastometrie traten bei insgesamt 59 Patientinnen Komplikationen auf. In dieser Gruppe war ebenfalls die Leber am häufigsten betroffen (n=59) gefolgt von Blutungen, Komplikationen der Lunge und Infektionen in jeweils 7 Fällen. Bei 6 Patientinnen traten Komplikationen in der Niere auf und bei 3 Patientinnen kam es zum Auftreten einer Eklampsie. Zwei Patientinnen waren von Komplikationen im Gehirn betroffen. Tabelle 13 gibt eine Übersicht über die aufgetretenen Komplikationen.

In Organsystemen aufgetretene Komplikationen	ALLE, n (n=95)	mit VE, n (n=26)	ohne VE, n (n=69)
Komplikationen gesamt	84	25	59
Leber	83	24	59
Niere	12	6	6
Blutungen	12	5	7
Gehirn (Blutung/Ischämie)	3	1	2
Infektionen, Sepsis	8	1	7
Lunge	7	0	7
Eklampsie	3	0	3

Tabelle 13: "Aufgetretene Komplikationen eingeteilt nach Organsystemen"

3.3 Viskoelastometrische Veränderungen beim HELLP-Syndrom

Tabelle 14 zeigt die Mittelwerte sowie Minima und Maxima der untersuchten Labor- und Viskoelastometrie-Parameter aller 26 Patientinnen die eine viskoelastometrische Untersuchung erhielten, unabhängig davon, ob in der Viskoelastometrie oder im Labor pathologische Veränderungen zu finden waren oder nicht.

Variable	HELLP Patientinnen mit VE Mittelwert (Min.-Max.)	Referenzbereich
Gerinnung/BB:		
Hämoglobin [g/dl]	11,1 (6,8-14,4)	12-15,3
Thrombozytenzahl [G/L]	70,7 (17-157)	>150
Prothrombinzeit (PZ) [%]	96,5 (49-120)	70-120
Thrombinzeit [s]	22 (15-30,5)	0-22
aPTT [s]	33 (22,7-56,8)	26-36
Fibrinogen [mg/dl]	375,2 (92-671)	170-400
Antithrombin III [%]	74,4 (13-105)	>75
Leberwerte:		
AST [U/L]	467,7 (42-2369)	30-35
ALT [U/L]	391,4 (44-1617)	30-35
LDH [U/L]	696,4 (159-3624)	120-240
INTEM:		
CT [s]	173,5 (129-241)	100-240
CFT [s]	155,5 (64-372)	30-110
MCF [mm]	55,7 (39-68)	54-69
α [°]	67 (48-77)	70-83
EXTEM:		
CT [s]	54,4 (36-137)	36-69
CFT [s]	182,2 (71-431)	53-143
MCF [mm]	55,5 (34-66)	54-69
α [°]	65,2 (38-82)	62-81

Tabelle 14: "Laborwerte aller Patientinnen mit Viskoelastometrie"

Bei 19 der insgesamt 26 Patientinnen die eine Visokoelastometrie erhielten, konnten Veränderungen in den Kurven des INTEM und EXTEM festgestellt werden. Bei 5 dieser 19 Patientinnen waren diese pathologischen Veränderungen nur in der Visokoelastometrie nachzuweisen, während bei 14 der 19 Patientinnen sowohl die Parameter der Visokoelastometrie als auch einige konventionelle Laborparameter pathologisch verändert waren. Tabelle 15 zeigt die Mittelwerte, Minima und Maxima der visokoelastometrischen Untersuchungen der Patientinnen bezogen auf das Vorhandensein von zusätzlich zu den visokoelastometrisch veränderten Werten vorkommenden Laborveränderungen, ohne dabei auf die Thrombozytenzahl einzugehen.

	INTEM			
	CT [s]	CFT [s]	MCF [mm]	α [°]
ALLE Patientinnen (n=26)*	173,5 (129-241)	155,5 (64-372)	55,7 (39-68)	67 (48-77)
pathologische VE ohne Laborveränderungen (n=5)*	164 (148-183)	178 (147-253)	49 (39-55)	60 (48-69)
pathologische VE mit Laborveränderungen (n=14)*	176 (129-241)	182 (107-372)	54 (43-60)	67 (50-77)
	EXTEM			
	CT [s]	CFT [s]	MCF [mm]	α [°]
ALLE Patientinnen (n=26)*	54,4 (36-137)	182,2 (71-431)	55,5 (34-66)	65,2 (38-82)
pathologische VE ohne Laborveränderungen (n=5)*	50 (38-61)	213 (169-281)	52 (48-55)	55 (45-63)
pathologische VE mit Laborveränderungen (n=14)*	56 (36-137)	213 (147-431)	53 (34-63)	65 (38-76)
*Mittelwert (Minimum- Maximum)				

Tabelle 15: "Übersicht der Visokoelastometrie-Werte mit/ohne zusätzliche Laborveränderungen"

3.3.1 Einteilung der Patientinnen mit pathologischen Parametern in der Visokoelastometrie

Die 19 Patientinnen mit pathologischen Visokoelastometrie-Parametern wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgte je nach Thrombozytenzahl in Gruppe 1 (Thrombozytenzahl <50G/L), in Gruppe 2 (Thrombozytenzahl >50-100 G/L) oder in Gruppe 3 (Thrombozytenzahl >100-150G/L) In Gruppe 1 befinden sich, laut dieser Einteilung, 5 Patientinnen. Der 2. Gruppe wurden 13 Patientinnen zugeteilt und in Gruppe 3 befindet sich eine Patientin. Von diesen 5 Patientinnen

aus Gruppe 1 hat keine Patientin eine Veränderung im CT-Wert des INTEM oder EXTEM. Alle 5 Patientinnen haben einen verlängerten CFT-Wert des INTEM/EXTEM und 3 der Patientinnen zeigen eine Verminderung des MCF-Wertes des INTEM/EXTEM. Drei Patientinnen der Gruppe 1 zeigen auch einen verminderten α -Wert des INTEM und je eine Patientin hat einen erniedrigten α -Wert des EXTEM und eine Verlängerung der Thrombinzeit (TZ). Drei Patientinnen haben eine Erhöhung des Fibrinogen-Wertes und alle 5 Patientinnen der Gruppe 1 zeigen eine teils massive Erhöhung der AST, ALT und der LDH. In Gruppe 2 (n=13) hat 1 Patientin einen verlängerten CT-Wert des INTEM und 2 Patientinnen zeigen einen verlängerten CT-Wert des EXTEM. Alle 13 Patientinnen haben eine Verlängerung des CFT-Wertes des INTEM und EXTEM. Der α -Wert des INTEM ist bei 8 Patientinnen vermindert, während der α -Wert des EXTEM bei 7 Patientinnen vermindert ist. Bei 5 Patientinnen zeigt sich eine Verminderung des MCF-Wert des INTEM und bei 6 der 13 Patientinnen der Gruppe 2 gibt es eine Verminderung des MCF-Wert des EXTEM. Die Prothrombinzeit (PZ) ist bei 2 Patientinnen vermindert, die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ist bei 3 Patientinnen verlängert und die Thrombinzeit (TZ) zeigt sich bei 4 der 13 Patientinnen verlängert. Eine Patientin der Gruppe 2 hat einen verminderten Fibrinogen-Wert, während 4 Patientinnen ein erhöhtes Fibrinogen zeigen. Die Werte der AST, der ALT und der LDH sind bei 12 Patientinnen stark erhöht, wobei diese Werte bei einer Patientin fehlen. In Gruppe 3 (n=1) ist lediglich der CFT-Wert des EXTEM sowie die aPTT und TZ verlängert. Ebenfalls erhöht zeigen sich die AST, die ALT und die LDH. Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die Einteilung der Gruppen und Anzahl der Patientinnen mit den verschiedenen viskoelastometrischen Veränderungen der jeweiligen Gruppe. Die Mittelwerte sowie die jeweiligen Minima und Maxima der Viskoelastometrie-Parameter der 3 Gruppen werden in Tabelle 17 dargestellt.

	Anzahl an Patientinnen gesamt	INTEM				EXTEM			
		CT [>240s]	CFT [>110s]	Alpha [<70°]	MCF [<54mm]	CT [>69s]	CFT [>143s]	Alpha [<62°]	MCF [<54mm]
Thrombozytenzahl <50 G/L; n	5	0	5	3	3	0	5	1	3
Thrombozytenzahl 50-100 G/L; n	13	1	13	8	5	2	13	7	6
Thrombozytenzahl 100-150 G/L; n	1	0	0	0	0	0	1	0	0
LABOR									
		PZ [<70%]	aPTT [> 36s]	TZ [>22s]	Fibrinogen [<170mg/dl]	Fibrinogen [>400mg/dl]	AST [>35 U/L]	ALT [>35 U/L]	LDH [>240 U/L]
Thrombozytenzahl <50 G/L; n	5	0	0	1	0	3	5	5	5
Thrombozytenzahl 50-100 G/L; n	13	2	3	4	1	4	12	12	12
Thrombozytenzahl 100-150 G/L; n	1	0	1	1	0	0	1	1	1

Tabelle 16: "Anzahl der Patientinnen mit pathologischer Viskoelastometrie und den jeweiligen Veränderungen der Viskoelastometrie-/Laborparameter unter Berücksichtigung der Thrombozytenzahl"

	INTEM			
	CT [s]	CFT [s]	MCF [mm]	α [°]
ALLE Patientinnen (n=26)*	173,5 (129-241)	155,5 (64-372)	55,7 (39-68)	67 (48-77)
Thrombozytenzahl <50 G/L, pathologische VE (n=5)*	154,4 (134-182)	173,2 (120-265)	50 (39-59)	67,6 (55-75)
Thrombozytenzahl 50-100 G/L, pathologische VE (n=13)*	177 (129-241)	189,2 (138-372)	52,8 (43-58)	63,4 (48-77)
Thrombozytenzahl 100-150 G/L, pathologische VE (n=1)	206	107	60	68
	EXTEM			
	CT [s]	CFT [s]	MCF [mm]	α [°]
ALLE Patientinnen (n=26)*	54,4 (36-137)	182,2 (71-431)	55,5 (34-66)	65,2 (38-82)
Thrombozytenzahl <50 G/L, pathologische VE (n=5)*	51,8 (45-63)	202,6 (162-297)	52,2 (47-59)	66,6 (50-75)
Thrombozytenzahl 50-100 G/L, pathologische VE (n=13)*	55,2 (36-137)	221,8 (168-431)	52,3 (34-63)	60,6 (38-76)
Thrombozytenzahl 100-150 G/L, pathologische VE (n=1)	56	147	55	62
*Mittelwert (Minimum- Maximum)				

Tabelle 17: "Werte des INTEM/EXTEM in Bezug auf die Thrombozytenzahl"

3.3.2 Vergleich der INTEM/EXTEM Parameter mit verschiedenen Laborwerten

Im Rahmen der statistischen Auswertungen wurden lineare Korrelationen zwischen INTEM und EXTEM (CT, CFT, MCF und α) sowie Serumparametern und Gerinnungsparametern (PZ, aPTT, TZ, AST, ALT, LDH und Fibrinogen) durchgeführt. Tabelle 18 zeigt eine Übersicht aller Patientinnendaten.

Die farbliche Codierung der Punkte aller Diagramme in den Abbildungen 8-27 beziehen sich auf die Thrombozytenzahlen der Patientinnen:

ROT: Thrombozytenzahl <50G/L

GELB: Thrombozytenzahl 50-100G/L

GRÜN: Thrombozytenzahl >100-150G/L

Patientin	Thrombozytenzahl [G/L]	INTEM				EXTEM				Laborwerte							
		CT [100-240s]	CFT [30-110s]	Alpha [70-83°]	MCF [54-69mm]	CT [36-69s]	CFT [53-143s]	Alpha [82-61°]	MCF [54-69mm]	PZ [70-120%]	PZ/INR [0-1,5]	aPTT [26-36 sek.]	TZ [0-22 sek.]	Fibrinogen [170-400mg/dl]	AST [30-35 U/L]	ALT [30-35 U/L]	LDH [120-240 U/L]
1	33	136	120	75	54	48	164	75	54	106	1,0	28	19	453	443	489	806
2	23	172	207	68	49	49	203	73	51	93	1,0	35	...	481	602	441	1192
3	49	148	154	69	39	54	187	63	50	91	1,1	30	19	344	195	202	346
4	34	182	120	71	59	45	162	72	59	102	1,0	31	17	537	312	331	476
5	46	134	265	55	49	63	297	50	47	104	1,0	33	24	246	165	226	963
6	71	183	253	48	45	38	281	45	48	89	1,1	30	...	272
7	79	165	152	61	55	42	204	56	53	71	1,2	34	20	232	829	632	589
8	81	176	183	68	58	39	195	76	63	103	1,1	29	...	516	941	717	948
9	51	173	145	70	57	50	180	61	56	103	1,0	31	19	407	387	257	645
10	54	163	147	...	56	60	178	...	57	92	1,1	30	21	412	1056	944	862
11	77	156	147	66	54	61	169	60	55	89	1,1	28	...	251	1073	744	859
12	91	170	183	58	52	54	222	51	53	95	1,1	26	...	196	763	666	1239
13	70	149	138	71	54	45	173	71	54	120	0,8	26	15	525	42	48	327
14	92	241	167	77	56	74	168	59	54	49	1,5	57	29	216	165	203	501
15	77	227	372	50	43	137	431	38	34	52	1,5	37	31	92	214	202	407
16	65	191	155	69	53	44	180	71	54	98	1,0	33	26	266	372	328	520
17	51	178	274	50	48	36	274	67	46	85	1,2	33	23	250	670	626	933
18	57	129	144	73	56	38	228	72	53	97	1,1	40	19	328	145	159	305
19	149	206	107	68	60	56	147	62	55	113	0,9	38	30	174	58	44	277
20	131	237	76	...	66	58	107	...	64	115	0,91	36	19	615	164	197	319
21	76	163	87	77	62	58	71	82	64	120	0,89	31	18	638	106	87	246
22	17	159	108	71	62	68	120	70	60	76	1,18	23	26	254	2369	1617	3624
23	48	172	110	72	63	48	124	76	63	113	0,93	34	...	671	139	122	236
24	91	163	80	...	68	49	95	...	65	112	0,94	32	...	389	304	300	325
25	157	175	64	77	65	45	85	76	66	120	0,86	42	...	455	51	87	159
26	68	163	85	76	64	54	93	74	65	100	1,00	34	...	536	128	115	306
Patientinnen mit einer Thrombozytenzahl <50 G/L und pathologischer Viskoelastometrie																	
Patientinnen mit einer Thrombozytenzahl von 50-100 G/L und pathologischer Viskoelastometrie																	
Patientinnen mit einer Thrombozytenzahl >100-150 G/L und pathologischer Viskoelastometrie																	
Patientinnen mit pathologischer Viskoelastometrie																	

Tabelle 18: "Übersicht aller uns zur Verfügung stehenden Daten der Patientinnen mit Viskoelastometrie "

3.3.3 Korrelationen der Thrombozytenzahl mit den Werten des INTEM und EXTEM

Im Vergleich der Thrombozytenzahl mit den INTEM/EXTEM Daten, konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Thrombozytenzahl und dem CT-Wert des INTEM ($p=0,0114$; $R^2=0,2385$) festgestellt werden. Alle weiteren Korrelationen ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

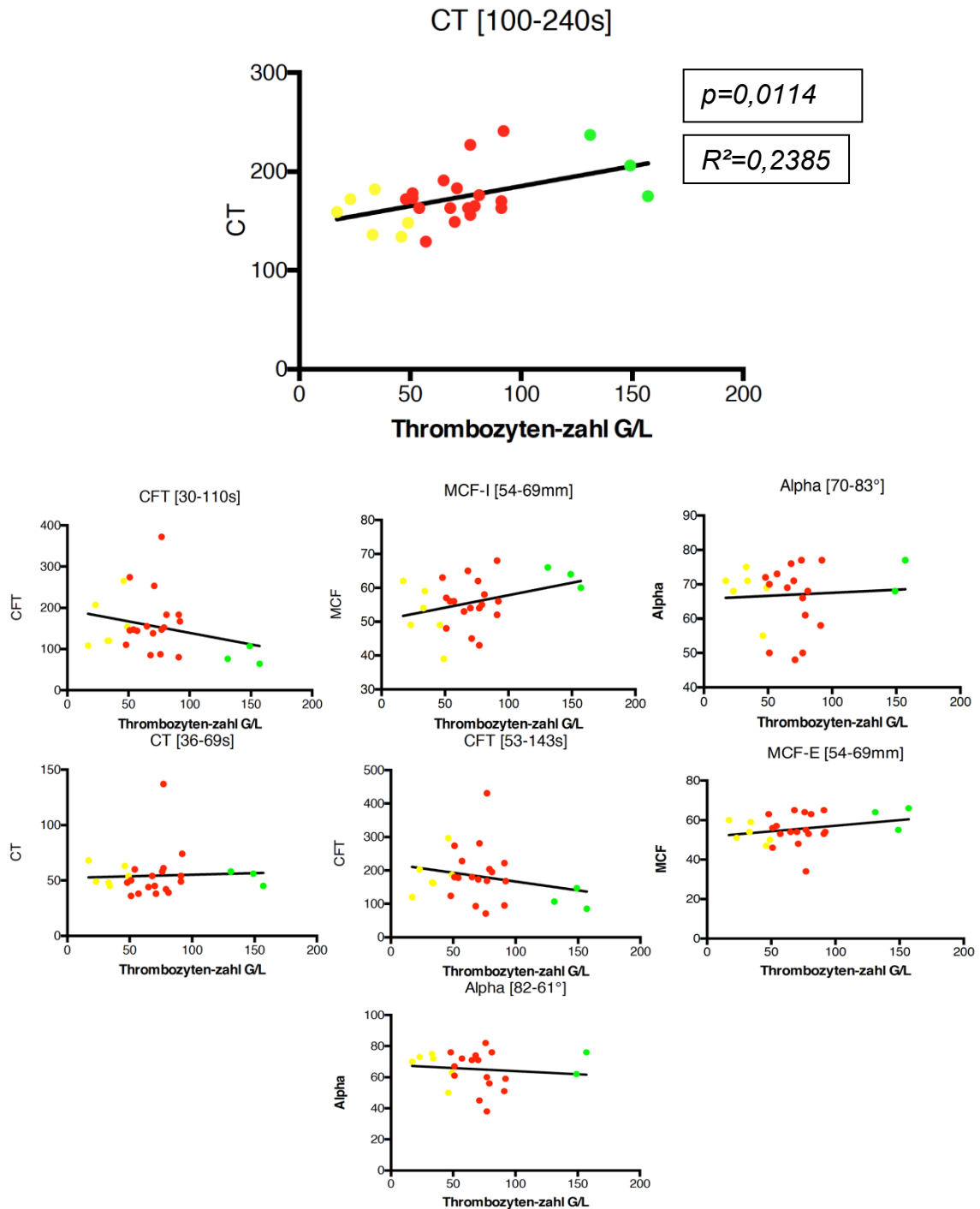


Abbildung 8: "Korrelationen der Thrombozytenzahl mit INTEM/EXTEM Parametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

3.3.4 Korrelationen der Thrombozytenzahl mit den Gerinnungs- und Serum-Leberparametern

Die Korrelationen der Thrombozytenzahl mit den Gerinnungsparametern zeigte signifikante Ergebnisse bezüglich der aPTT ($p=0,0303$; $R^2=0,1809$). Alle weiteren Vergleiche waren nicht signifikant.

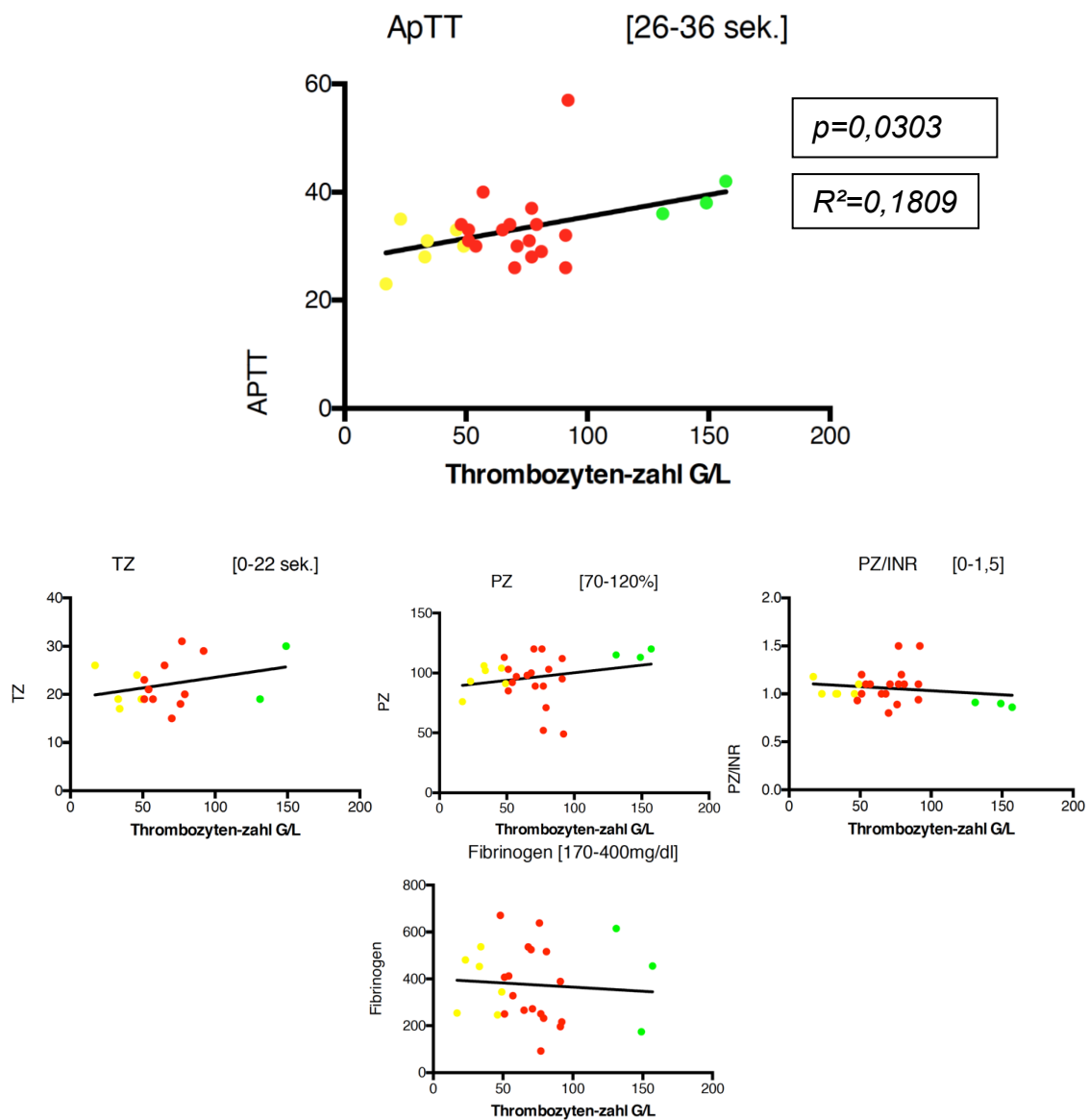


Abbildung 9: "Korrelationen der Thrombozytenzahl mit den Gerinnungsparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

In Weiterer Folge wurde die Thrombozytenzahl mit den Leberparametern aus dem Serum der Patientinnen mit HELLP-Syndrom korreliert. Dabei zeigte sich eine Signifikanz zwischen der Thrombozytenzahl und ALAT (ALT) sowie LDH mit einem p-Wert von jeweils 0,0434 und einem R^2 von jeweils 0,1658.

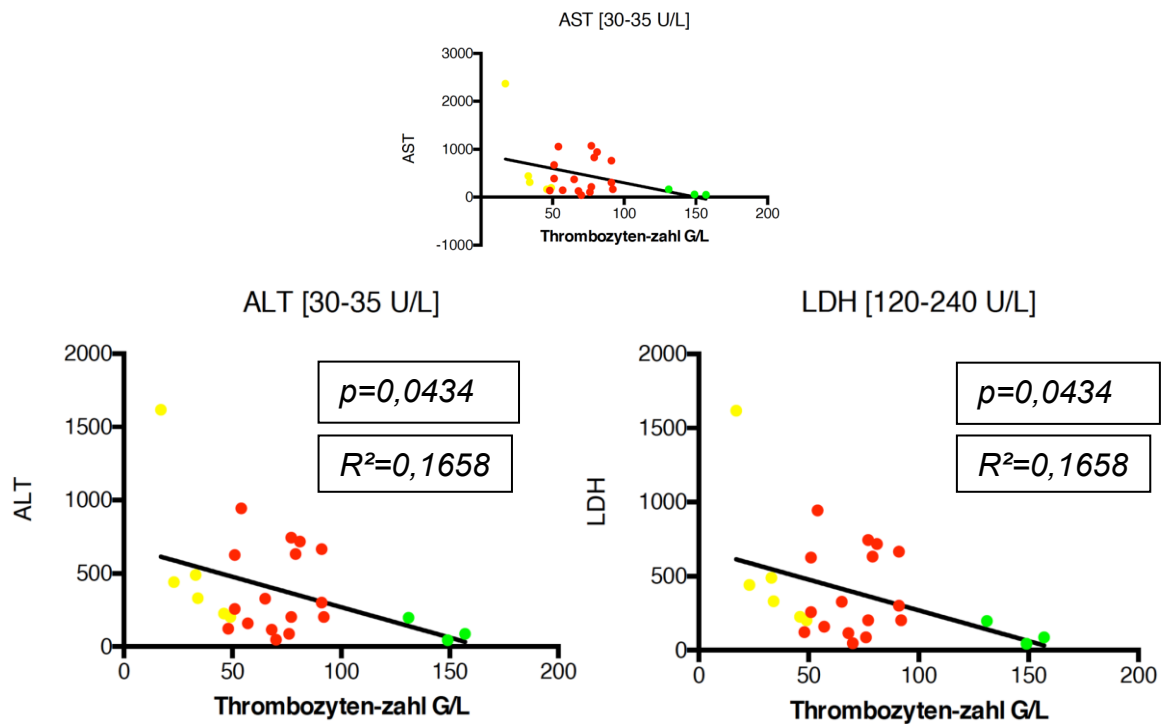


Abbildung 10: "Korrelationen der Thrombozytenzahl mit den Leberparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

3.3.5 Korrelationen der Fibrinogen-Werte mit den Werten des INTEM und EXTEM

Eine hohe Signifikanz konnte zwischen dem Fibrinogen und dem CFT-Wert des INTEM ($p=0,002$; $R^2=0,3336$), dem MCF-Wert des INTEM ($p=0,0116$; $R^2=0,2374$) sowie dem α -Wert des INTEM ($p=0,0027$; $R^2=0,3548$) gezeigt werden.

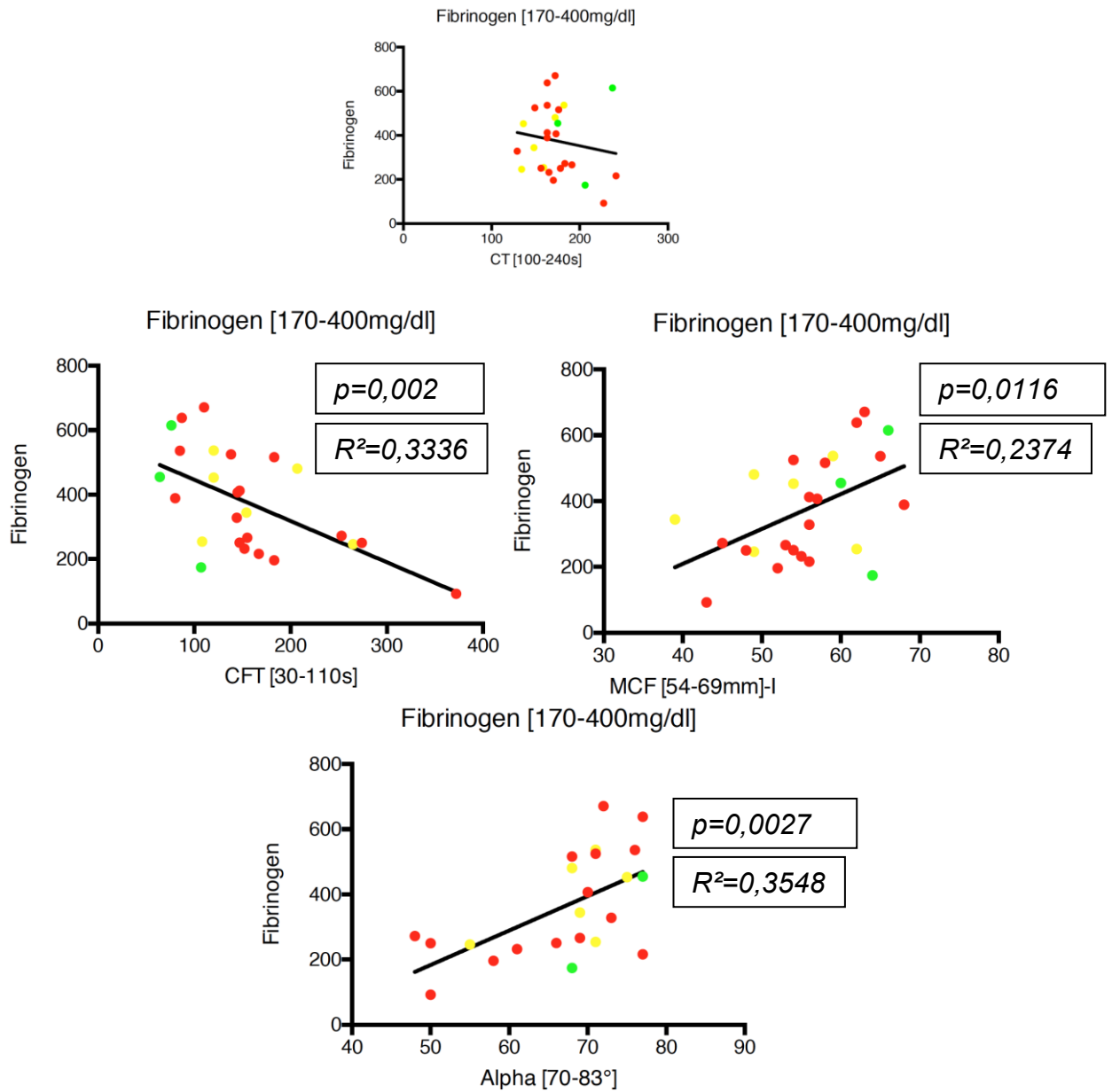


Abbildung 11: "Korrelationen der Fibrinogen-Werte mit den Werten des INTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Ebenfalls signifikant in der linearen Korrelation bezogen auf das Fibrinogen zeigte sich der Vergleich des Fibrinogens mit dem CT-Wert des EXTEM ($p=0,0492$; $R^2=0,1517$).

Als hoch signifikant zeigten sich die Vergleiche des Fibrinogens mit dem CFT-Wert des EXTEM ($p=0,0007$; $R^2=0,3887$), dem MCF-Wert des EXTEM ($p<0,0001$; $R^2=0,4857$) und dem α -Wert des EXTEM ($p<0,0001$; $R^2=0,6121$).

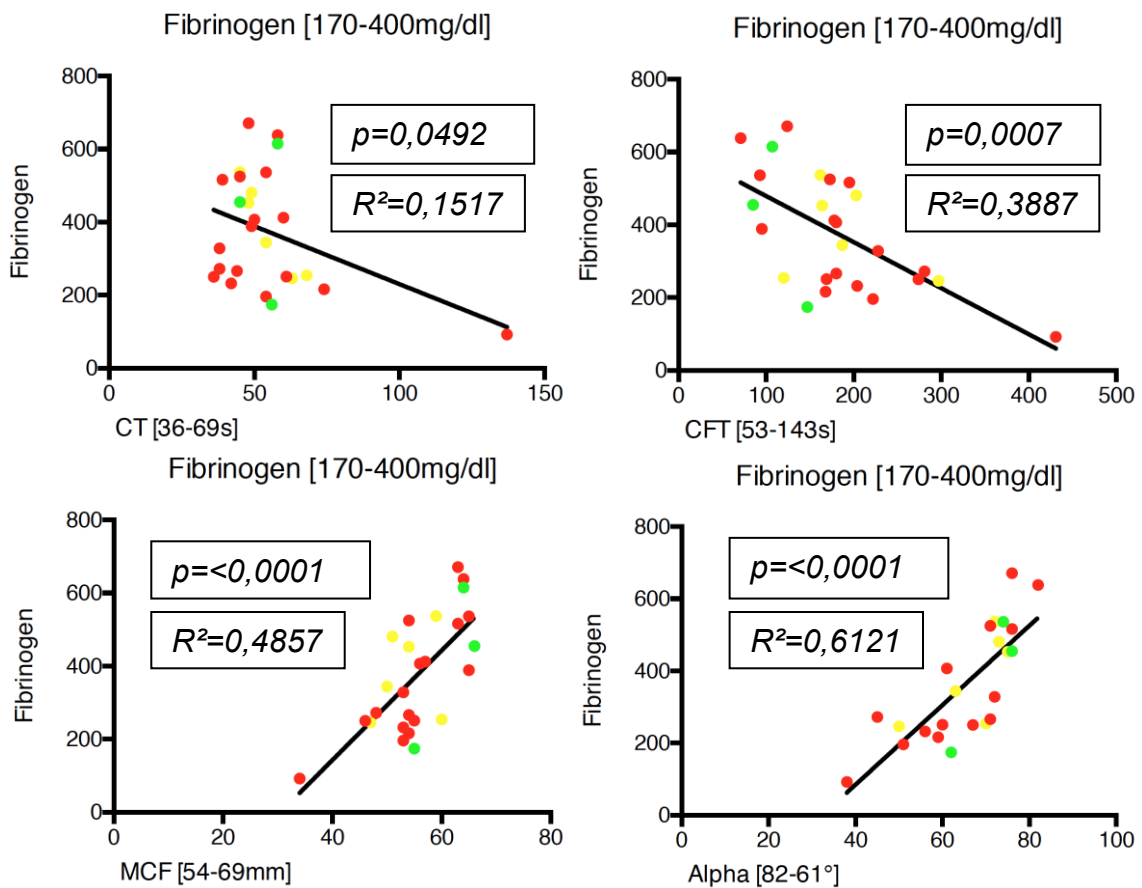


Abbildung 12: "Korrelationen der Fibrinogen-Werte mit den Werten des EXTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

3.3.6 Korrelationen der Fibrinogen-Werte mit den Gerinnungsparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom

Ebenfalls hoch Signifikant in der linearen Korrelation waren die Vergleiche zwischen der TZ ($p < 0,0001$; $R^2 = 0,6719$), der PZ ($p = 0,002$; $R^2 = 0,4506$) und der PZ/INR ($p = 0,0004$; $R^2 = 0,4106$) mit den Fibrinogen-Werten der HELLP-Patientinnen. Die restlichen Vergleiche zeigten sich nicht signifikant.

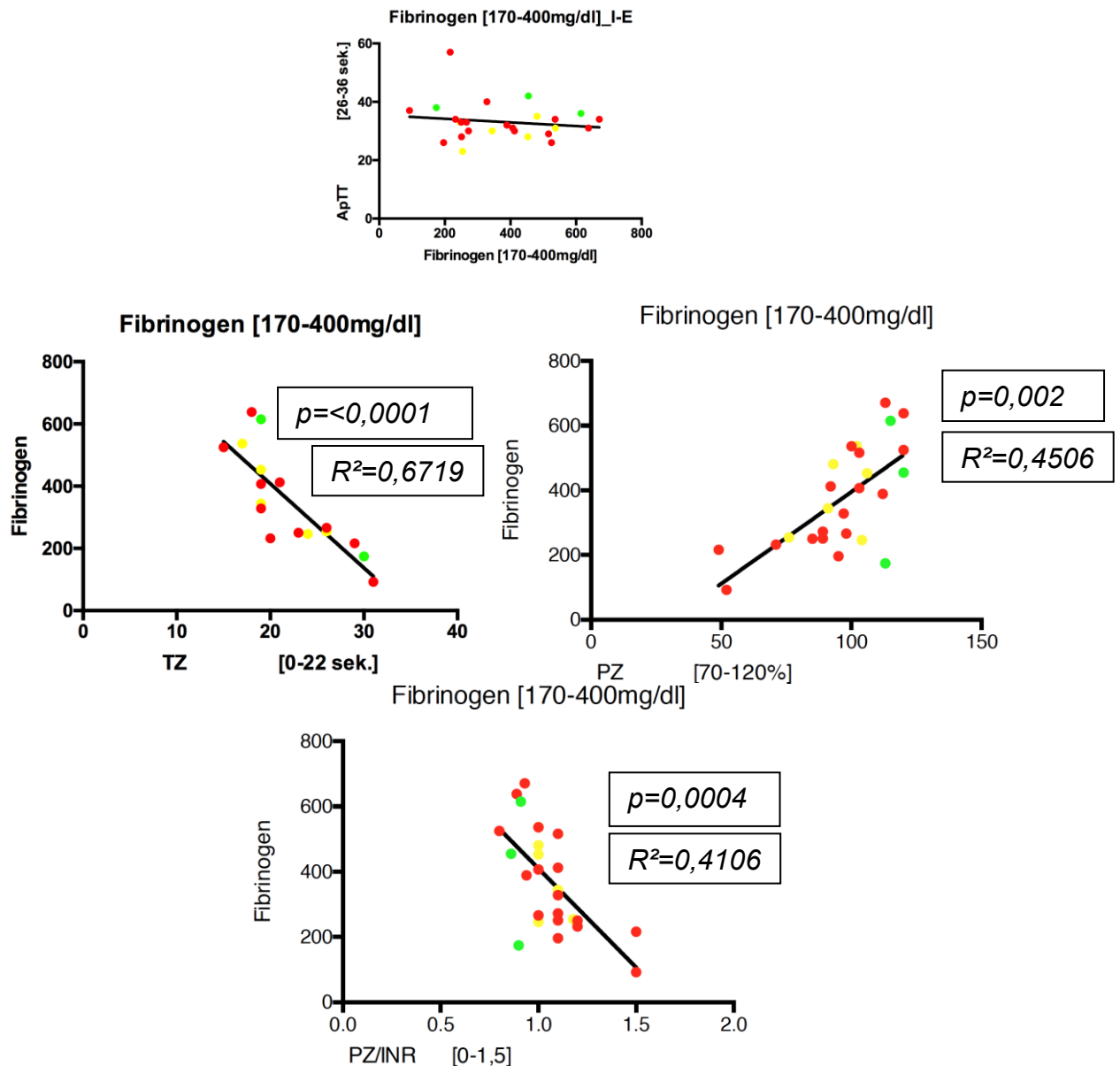


Abbildung 13: "Korrelationen der Fibrinogen-Werte mit den Gerinnungsparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

3.3.7 Korrelationen der INTEM Werte mit den Serum-Leberparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom

Die Vergleiche zwischen dem CT-Wert des INTEM und den Leberparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom zeigten sich nicht signifikant.

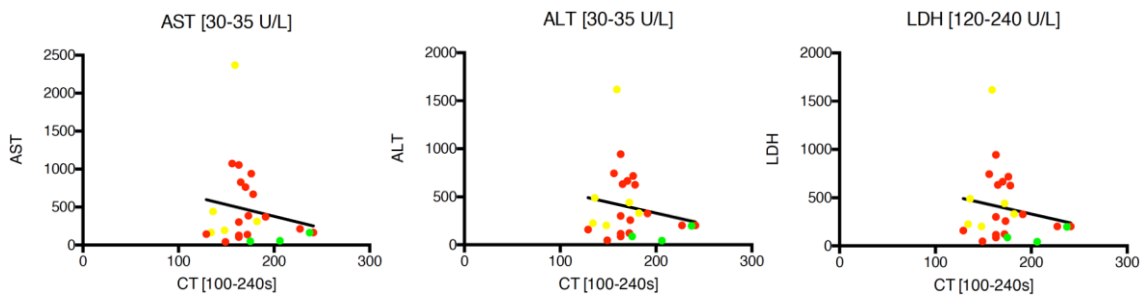


Abbildung 14: "Korrelationen der Serum-Leberwerte mit dem CT-Wert des INTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Ebenfalls nicht signifikant zeigten sich die Vergleiche des CFT-Wertes des INTEM mit den Serum-Leberwerten.

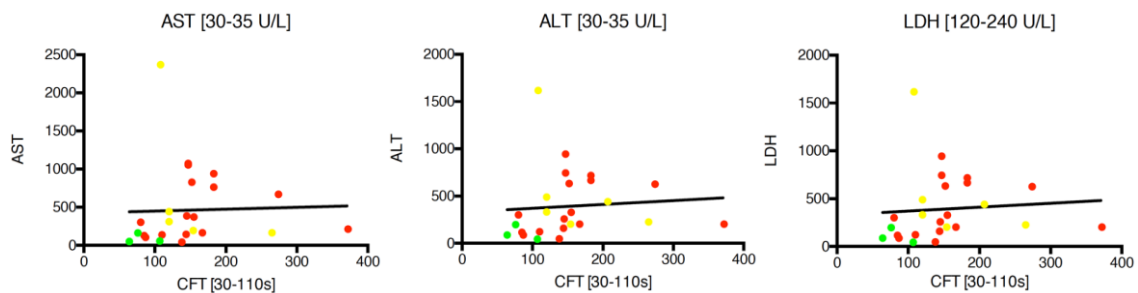


Abbildung 15: "Korrelationen der Serum-Leberwerte mit dem CFT-Wert des INTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Auch die Vergleiche des MCF-Wertes des INTEM mit den Leberwerten der Patientinnen waren nicht signifikant.

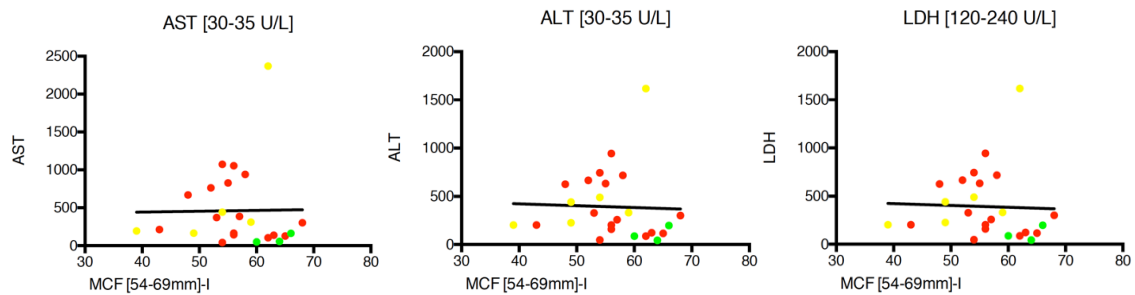


Abbildung 16: "Korrelationen der Serum-Leberwerte mit dem MCF-Wert des INTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Desweiteren zeigten auch die Vergleiche des Alpha-Wertes des INTEM mit den Leberwerten der HELLP-Patientinnen keine Signifikanz in der linearen Korrelation.

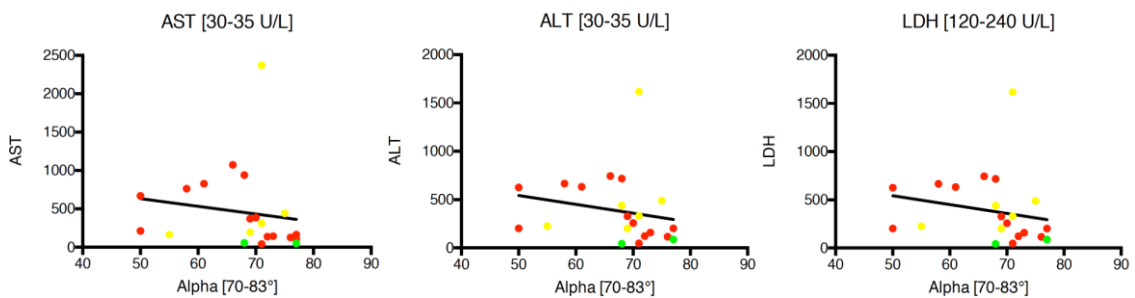


Abbildung 17: "Korrelationen der Serum-Leberwerte mit dem Alpha-Wert des INTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

3.3.8 Korrelationen der EXTEM Werte mit den Serum-Leberparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom

Die Vergleiche zwischen dem CT-Wert des EXTEM mit den Serum-Leberparametern waren nicht signifikant.

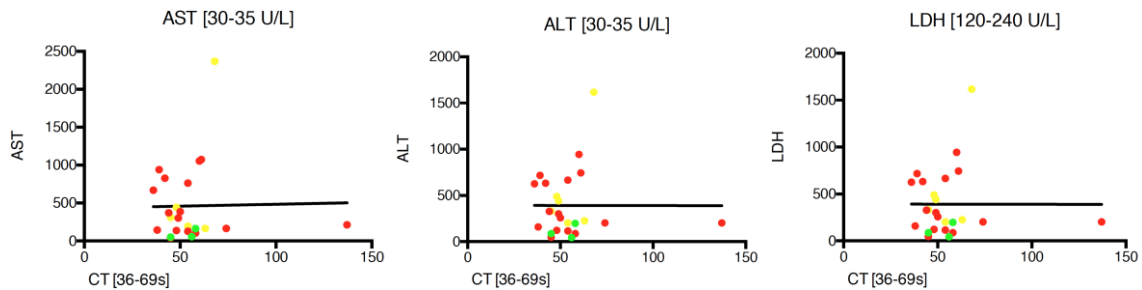


Abbildung 18: "Korrelationen der Serum-Leberparameter mit dem CT-Wert des EXTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Weiters zeigten sich auch die Vergleiche zwischen dem CFT-Wert des EXTEM mit den Leberparametern der Patientinnen nicht signifikant.

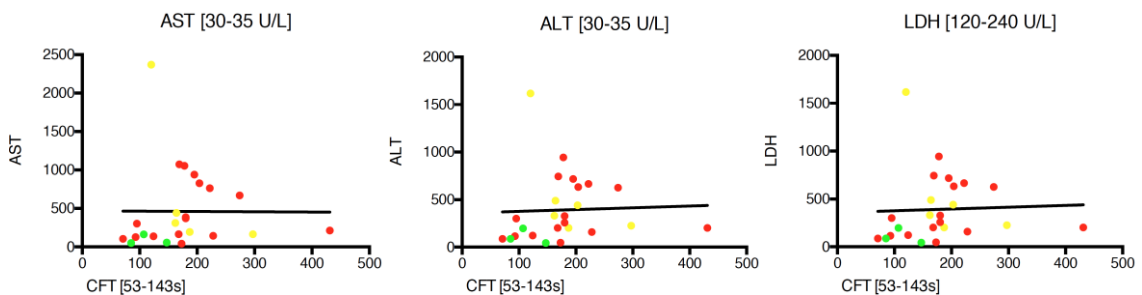


Abbildung 19: "Korrelationen der Serum-Leberparameter mit dem CFT-Wert des EXTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Ebenfalls nicht signifikant in der linearen Korrelation zeigten sich die Vergleiche des MCF-Wertes des EXTEM mit den Serum-Leberparametern.

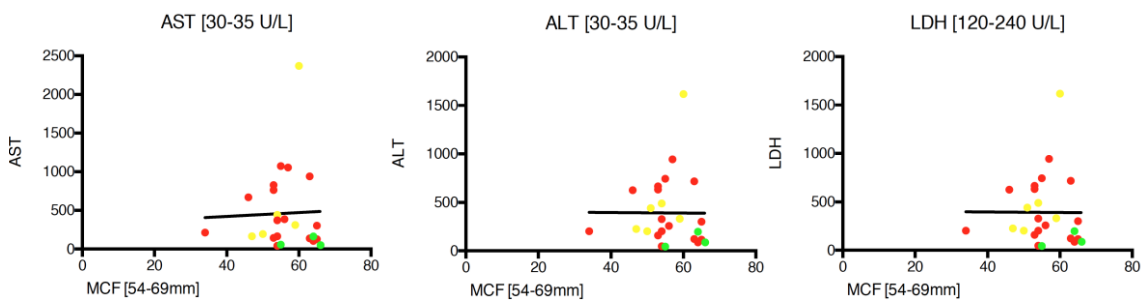


Abbildung 20: "Korrelationen der Serum-Leberparameter mit dem MCF-Wert des EXTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Desweiteren waren auch die Vergleiche zwischen dem Alpha-Wert des EXTEM und den Leberwerten der HELLP-Patientinnen nicht signifikant.

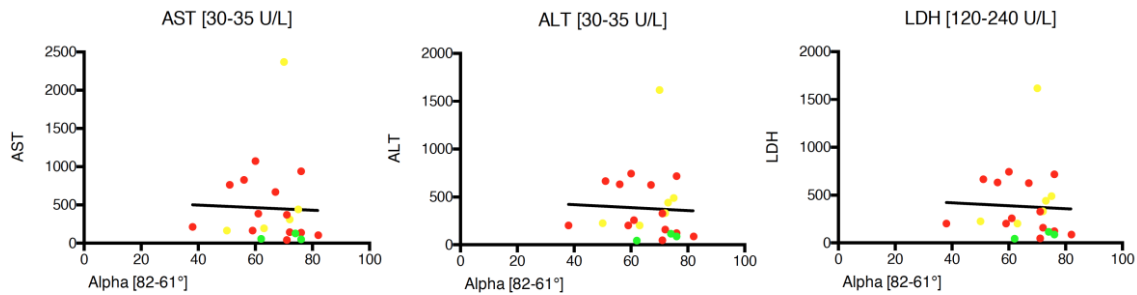


Abbildung 21: "Korrelationen der Serum-Leberparameter mit dem Alpha-Wert des EXTEM der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

3.3.9 Korrelationen der INTEM-Werte mit den Gerinnungsparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom

Der Vergleich der aPTT mit dem CT-Wert des INTEM war signifikant mit einem p-Wert von 0,0034 und $R^2=0,305$. Die restlichen Vergleiche zeigten sich nicht signifikant.

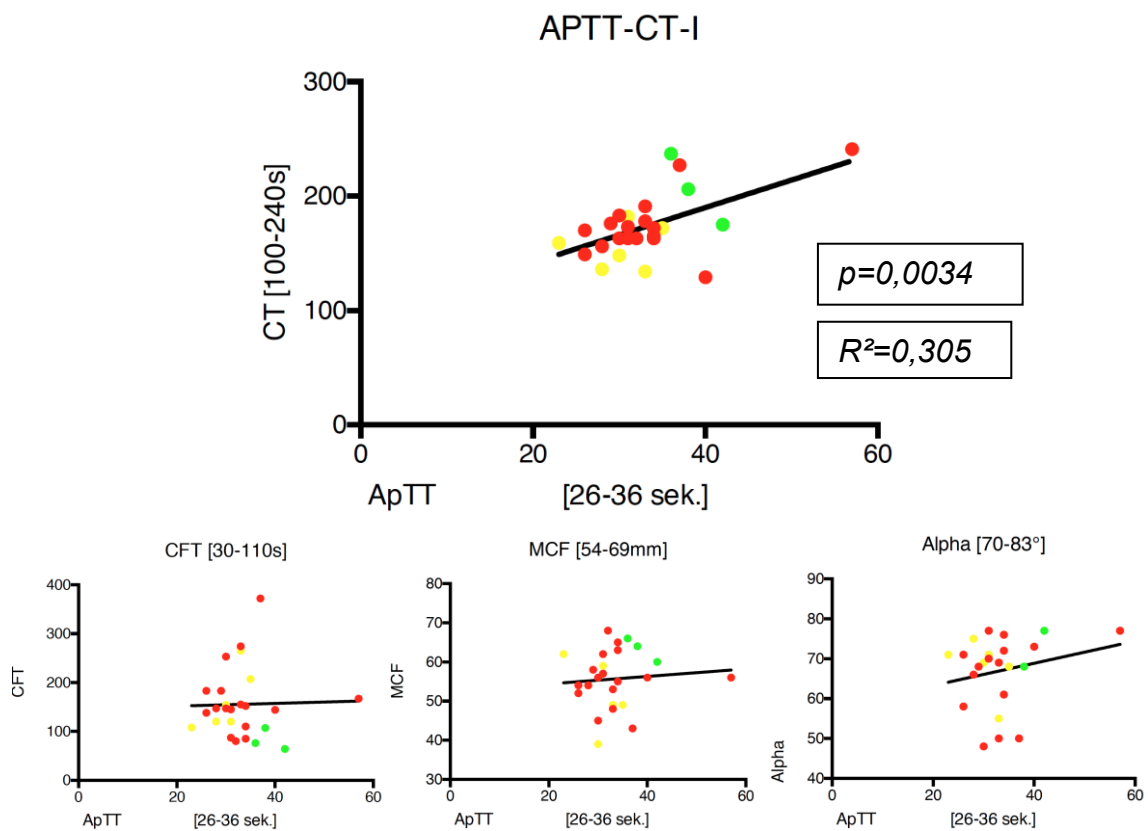


Abbildung 22: "Korrelationen der Werte des INTEM mit der aPTT der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Ebenfalls signifikant war der Vergleich der TZ mit dem CT-Wert des INTEM ($p=0,0221$; $R^2=0,3028$).

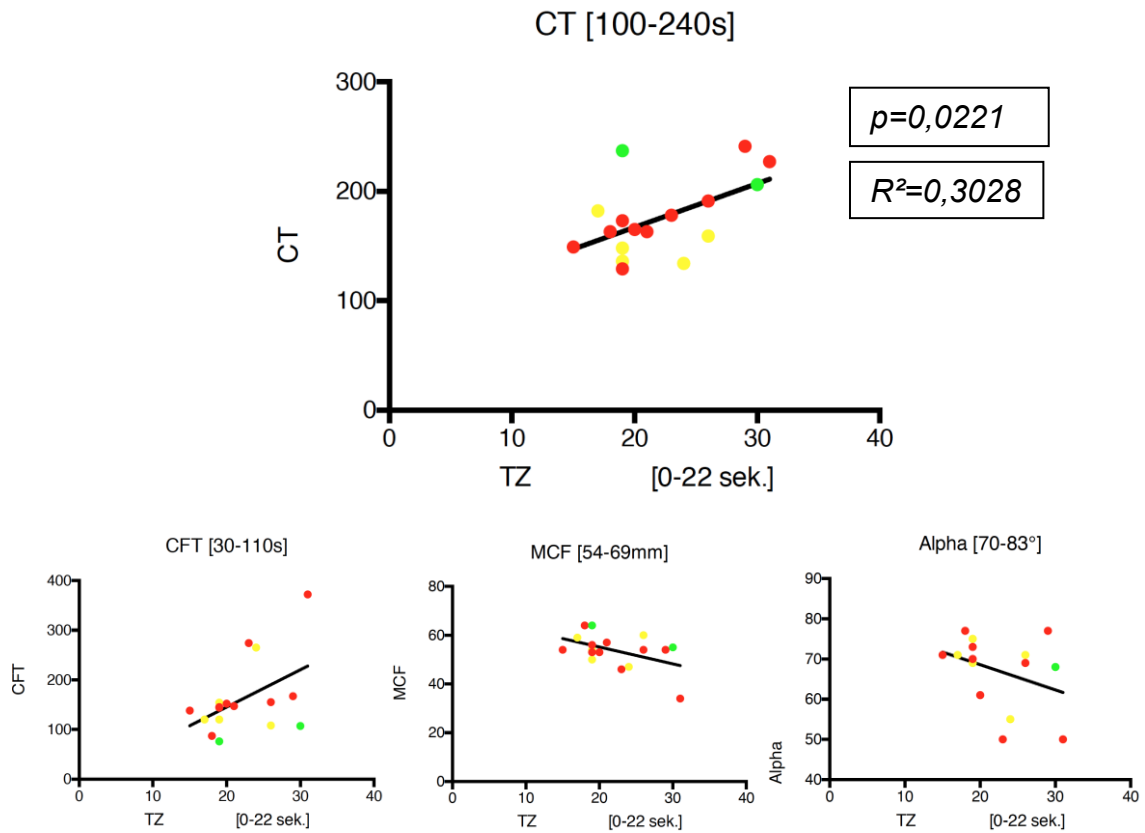


Abbildung 23: "Korrelationen der Werte des INTEM mit der TZ der HELLP-Patientinnen"

Signifikant in der linearen Korrelation waren auch die Vergleiche der PZ mit dem CFT-Wert des INTEM ($p=0,0015$; $R^2=0,3474$) und dem MCF-Wert des INTEM ($p=0,0151$; $R^2=0,2220$).

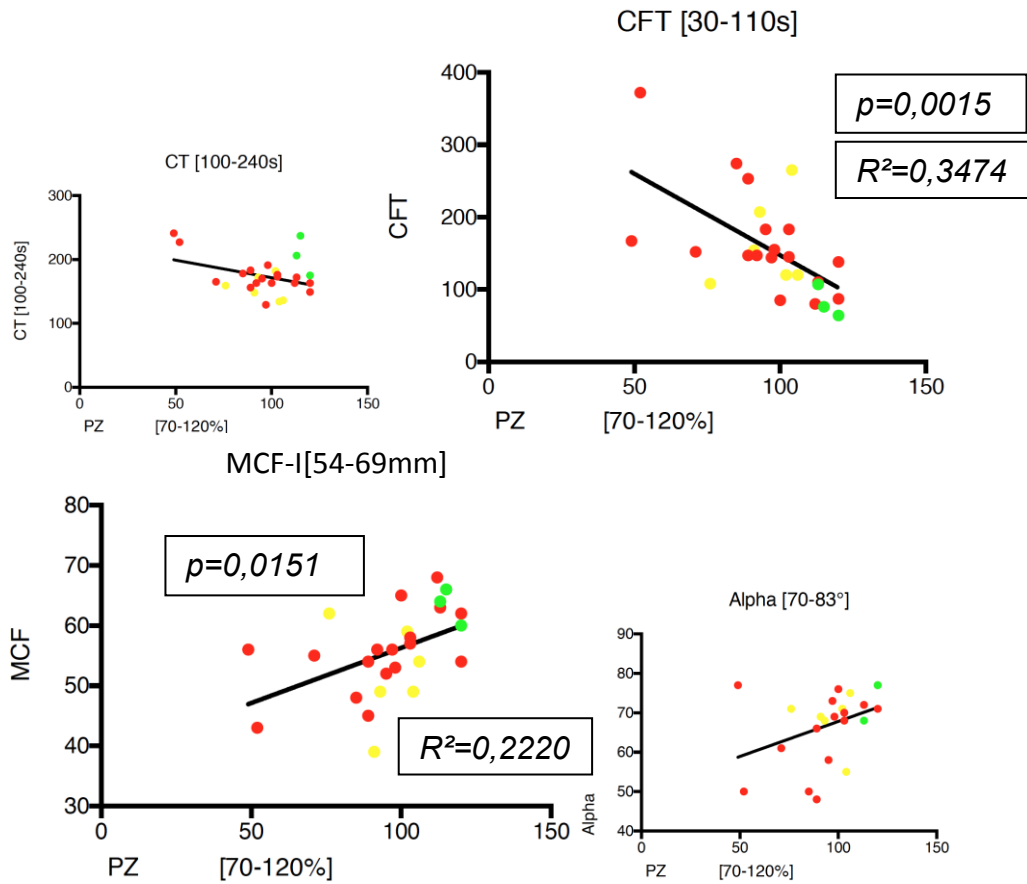


Abbildung 24: "Korrelationen der Werte des INTEM mit der PZ der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

3.3.10 Korrelationen der EXTEM-Werte mit den Gerinnungsparametern der Patientinnen mit HELLP-Syndrom

Sämtliche Vergleiche der Werte des EXTEM mit der aPTT der HELLP-Patientinnen waren nicht signifikant.

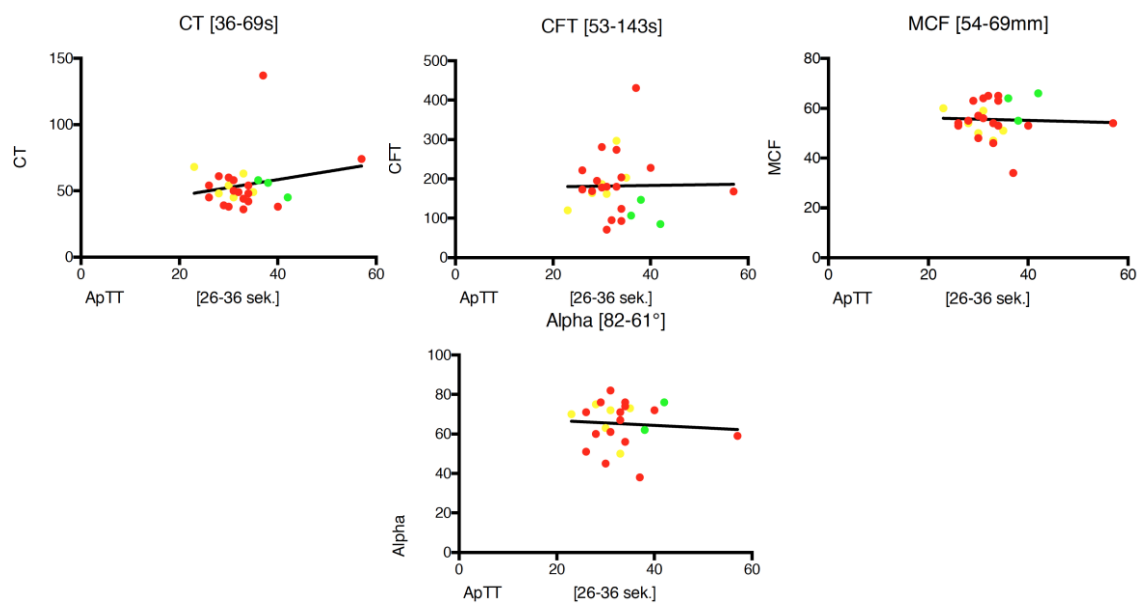


Abbildung 25: "Korrelationen der Werte des EXTEM mit der aPTT der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Signifikant war der Vergleich der TZ mit dem CT-Wert des EXTEM ($p=0,0085$; $R^2=0,3789$) und dem Alpha-Wert des EXTEM ($p=0,0236$; $R^2=0,3358$) der Patientinnen mit HELLP-Syndrom. Die restlichen Vergleiche waren nicht signifikant.

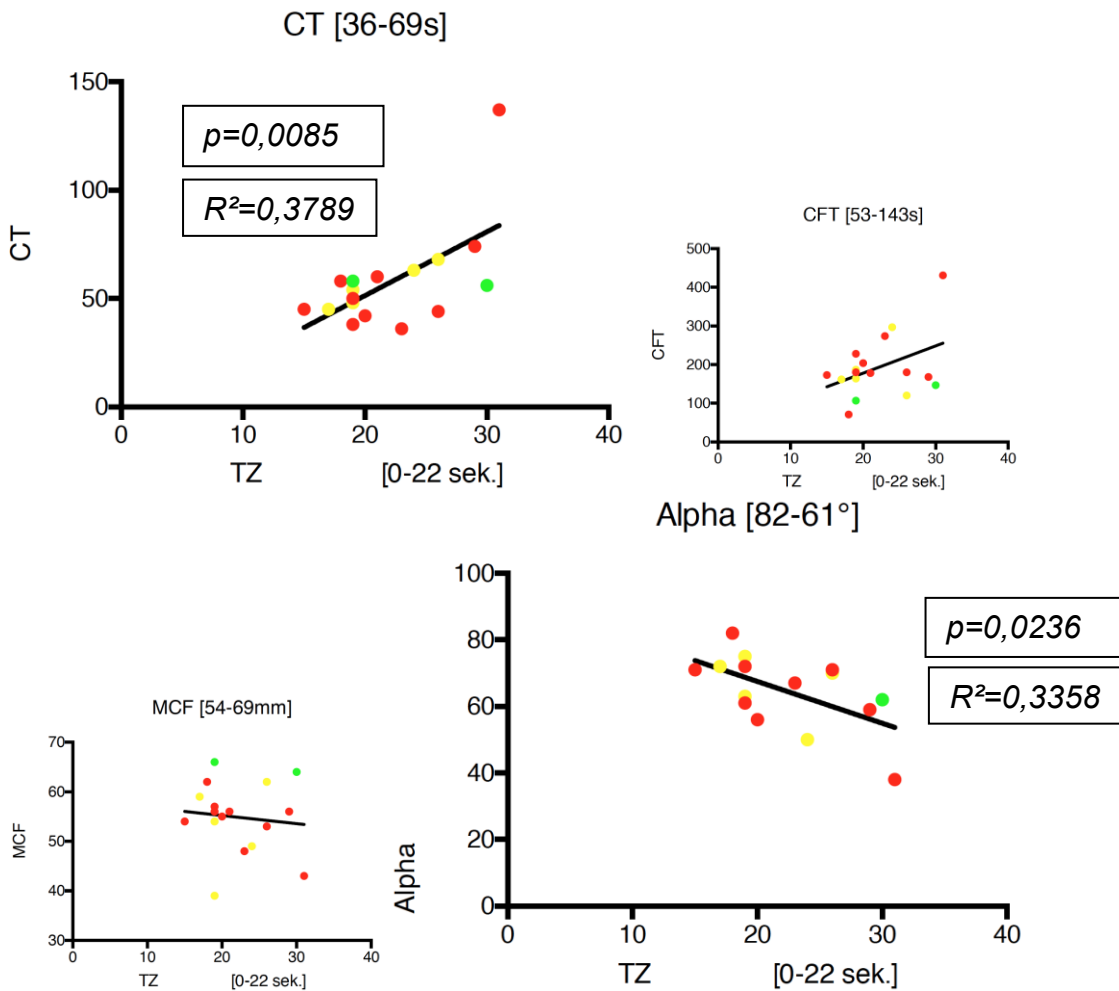


Abbildung 26: "Korrelationen der Werte des EXTEM mit der TZ der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

Ebenfalls Signifikant waren die Vergleiche der PZ mit dem CT-Wert des EXTEM ($p=0,0037$; $R^2=0,3006$), dem CFT-Wert des EXTEM ($p=0,0024$; $R^2=0,3231$), dem MCF-Wert des EXTEM ($p=0,0011$; $R^2=0,3664$) und dem Alpha-Wert des EXTEM ($p=0,0027$; $R^2=0,3541$).

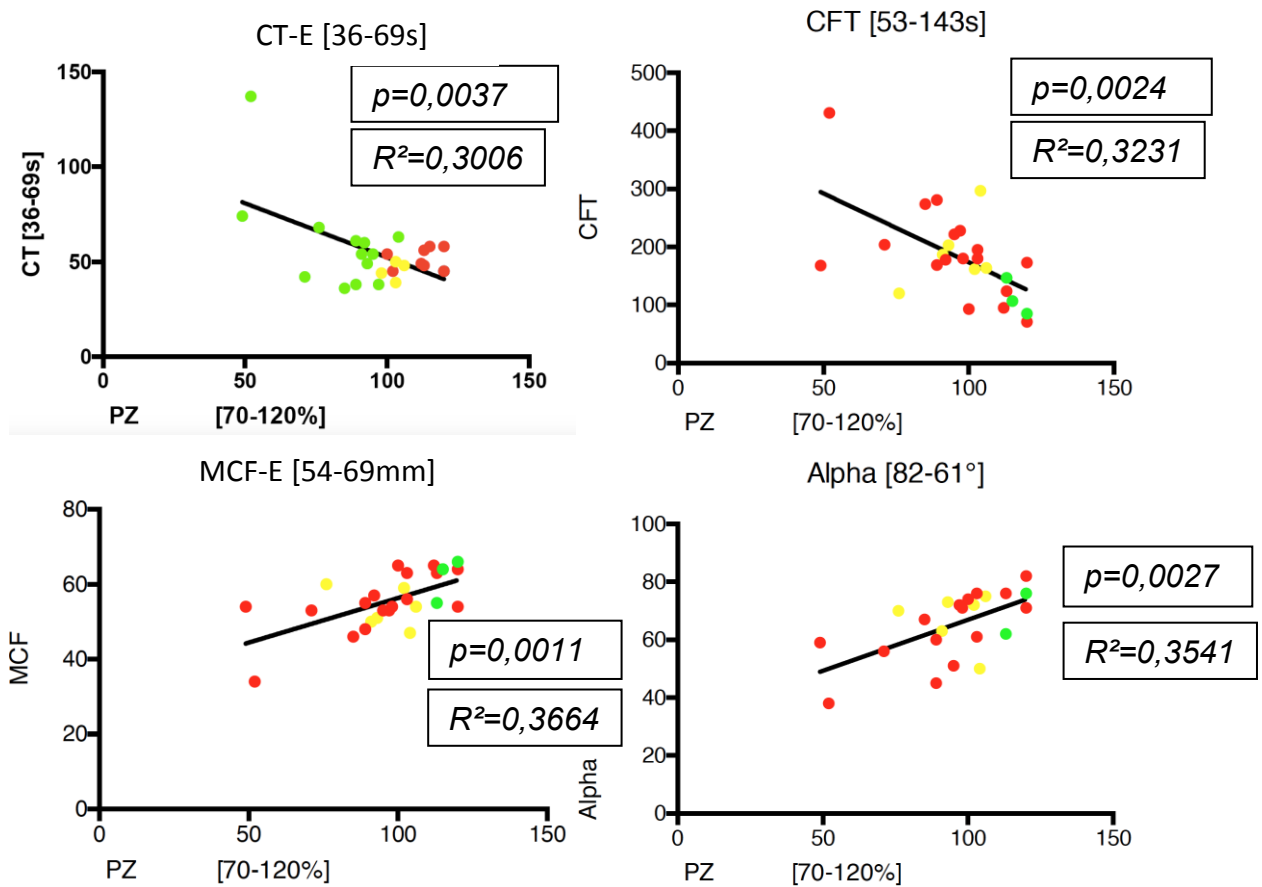


Abbildung 27: "Korrelationen der Werte des EXTEM mit der PZ der Patientinnen mit HELLP-Syndrom"

4 Diskussion

4.1 Beschreibung des Patientinnen Kollektivs

Aus bestehenden anonymisierten Datenbanken wurden die Daten der Patientinnen isoliert, welche in den Jahren 2005-2015 aufgrund eines HELLP-Syndroms an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe in Behandlung waren. Insgesamt wurden am oben genannten Institut der medizinischen Universität Graz 108 Patientinnen mit einem HELLP-Syndrom versorgt. Von diesen 108 Patientinnen erhielten insgesamt 30 Patientinnen eine Viskoelastometrie im Rahmen ihrer Behandlung. In den Jahren 2005 bis 2015 wurde als viskoelastometrische Methode am Klinikum der medizinischen Universität Graz hauptsächlich das ROTEM® angewendet. Ab August des Jahres 2013 kam es zu einem allmählichen Wechsel vom ROTEM®-System auf das TEG®. In unserem Patientinnen-Kollektiv gab es jedoch nur 3 TEG®s welche aus der Auswertung ausgeschlossen wurden um, aufgrund der zwei Methoden, die Ergebnisse nicht zu verzerren. Eine weitere Patientin wurde, aufgrund von unvollständigen Viskoelastometrie-Daten, aus der Auswertung ausgeschlossen. Somit sind in die Gruppe derer, die eine Viskoelastometrie im Rahmen des HELLP-Syndroms erhielten, 26 Patientinnen eingeschlossen worden, wohingegen in die Gruppe der HELLP-Syndrom Patientinnen, welche keine Viskoelastometrie erhielten, von anfänglich 78 Patientinnen, aufgrund mangelnder Daten, nur 71 Patientinnen in die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen werden konnten.

Wie in Tabelle 9 gezeigt wird, sind sich die beiden Gruppen in Bezug auf die demographische Daten wie das Alter, den BMI, die Anzahl an Schwangerschaften sowie der Anteil an Erstgebärenden sehr ähnlich. Das zeigt, dass die Gruppen sehr ausgeglichen sind und dadurch gut zu vergleichen waren.

Sibai et al. zeigten im Jahr 2005, dass es bestimmte Risikofaktoren gibt, um an den verschiedenen Formen der Präeklampsie, zu welcher auch das HELLP Syndrom zählt, zu erkranken. Einige dieser Risikofaktoren sind zum Beispiel ein sehr hohes oder niedriges mütterliches Alter, Primiparität, ein erhöhter BMI mit begleitender Insulinresistenz, präexistenter Hypertonus oder bereits aufgetretene Gestosen in früheren Schwangerschaften (44). In Bezug auf diese Risikofaktoren kann man sagen, dass das HELLP-Syndrom in unserem Patientinnen Kollektiv

relativ altersunabhängig aufgetreten ist. Auch der BMI den die Patientinnen vor der Schwangerschaft aufwiesen, lag mit einem Mittelwert von 24,1 im normalen Bereich. Auffällig war jedoch der mit 69,7% doch (relativ) hohe Anteil an Erstgebärenden, womit sich auch in unserer Studie die in der Fach-Literatur häufig getätigte Aussage, besonders Erstgebärende seien vom HELLP-Syndrom betroffen, gezeigt hat.

Erkiliñç et al. veröffentlichten 2017 ebenfalls eine Studie, in welcher bei insgesamt 171 HELLP-Patientinnen die Risikofaktoren für das Auftreten zusätzlicher Komplikationen wie z.B. einer Eklampsie, einer DIC oder das Auftreten von pulmonalen Ödemen etc. zu eruieren versuchten. Dabei fanden sie heraus, dass ab einer Erhöhung der AST auf >316U/L und einer Erhöhung der ALT auf >217U/L sowie einem Anstieg der LDH auf >1290U/L und dem Abfall der Thrombozytenzahl auf <50.000G/L das Risiko für das Auftreten einer Komplikation um bis zu 4,1 mal höher ist als ohne diese Laborkonstellationen (45). Im Falle unserer HELLP-Patientinnen lag, wie in Tabelle 14 nachzulesen ist, der Mittelwert der AST mit 467,4U/L und der Mittelwert der ALT mit 391,4U/L deutlich über den oben genannten Grenzwerten der Studie von Erkiliñç et al.. Einzig der Mittelwert der LDH mit 696,4U/L und der Mittelwert der Thrombozytenzahl mit 70,7G/L lag weit unter bzw. über den in der Studie genannten Grenzwerten. Aber auch diese Werte lagen bei einzelnen Patientinnen unserer Studie deutlich über (im Falle der LDH) bzw. unter (im Falle der Thrombozytenzahl) den Grenzwerten der oben genannten Studie. Somit sollte man laut der Studie von Erkiliñç et al., auch bei unseren Patientinnen mit dem Auftreten zusätzlicher Komplikationen rechnen. Tatsächlich kam es bei 84 der insgesamt 97 Patientinnen unserer Studie zu Komplikationen. In 83 Fällen betrafen diese Komplikationen die Leber. Gefolgt von jeweils 12 Patientinnen mit Komplikationen der Niere und dem Auftreten von Blutungen. Bei 8 Patientinnen trat eine Infektion auf, bei 7 Patientinnen Komplikationen der Lunge und bei 3 Patientinnen kam es zu einer Eklampsie. Somit traten bei 86,6% unserer Patientinnen Komplikationen auf, wodurch auch wir bestätigen können, dass bei Über-/ Unterschreitung der von Erkiliñç et al. festgelegten Grenzwerte ein erhöhtes Risiko für zusätzliche Komplikationen gegeben ist.

Ataullakhanov et al. beschrieben in einem 2016 veröffentlichtem Review, dass sich die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren bei Patientinnen mit Präeklampsie zwar in beide Richtungen verändern können, sie aber weitestgehend im Referenzbereich bleiben. Ebenso verhält es sich mit Standard-Gerinnungstests wie der aPTT, der PT, der TZ und dem Fibrinogen. Auch sie bleiben, laut dieser Studie, bei Präeklampsie Patientinnen innerhalb der Referenzbereiche (46, 47). Im Falle der HELLP-Patientinnen unserer Studie hat sich diese Aussage ebenfalls bestätigt. Wie in Tabelle 14 gezeigt wird, liegen die Mittelwerte der aPTT, der PZ, der TZ und des Fibrinogens auch in der von uns durchgeführten Studie innerhalb des Referenzbereiches.

Laut der Leitlinie der DGGG von 2013 liegt das Wiederholungsrisiko für ein HELLP-Syndrom nach einem bereits in einer Schwangerschaft durchgemachten HELLP-Syndrom bei 12,8% und das Risiko einer Präeklampsie nach vorangegangener Präeklampsie bei 11,5-27% (17). In unserem Patientinnen-Kollektiv hatten bereits 13,3% der Patientinnen eine Gestose in einer Schwangerschaft, womit wir auch dieser Aussage der geltenden Leitlinie 015/018-S1 zustimmen können.

Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen (mit und ohne Viskoelastometrie) ist bei der Dauer des Krankenhaus-/Intensiv Aufenthaltes zu sehen. Während die Dauer des Krankenhausaufenthaltes in beiden Gruppen ähnlich ist, ist die Dauer des Intensiv Aufenthaltes in der Gruppe der Patientinnen mit Viskoelastometrie nahezu um die Hälfte kürzer als in jener ohne Viskoelastometrie. Interessant ist auch, dass in der Gruppe mit Viskoelastometrie 34,6% der Frauen auf die Intensivstation übernommen werden mussten, während es bei den Patientinnen der Gruppe ohne Viskoelastometrie nur 15,5% der Frauen waren. Das lässt den Schluss zu, dass die Viskoelastometrie gehäuft im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung zum Einsatz kommt, da in einem solchen Fall häufig eine schwerere Komplikation nach einer Verlegung auf die Intensivstation verlangt und ein schnelles Handeln gefordert ist, wodurch die Viskoelastometrie mit seinen schnell verfügbaren und zeitnahen Ergebnissen im Bereich der Intensiv-Versorgung eine wichtige Rolle spielt.

4.2 Viskoelastometrie

Mit Hilfe der Viskoelastometrie können sowohl über-/ als auch unterfunktionelle Phasen des Gerinnungsprozesses erfasst werden. Die, im Vergleich zu anderen globalen Gerinnungstests sehr schnell verfügbaren Ergebnisse, ermöglichen eine relativ rasche Erstellung einer Differenzialdiagnose. Durch die Viskoelastometrie ist es möglich zwischen Gerinnungsstörungen und chirurgisch bedingten Blutungen zu unterscheiden und den Bedarf für Thrombozyten-und/ oder Fibrinogen-Ersatzpräparate zu eruieren. Außerdem kann mit Hilfe des Viskoelastometrie eine Überwachung der Protamin- und Heparin Dosierung gewährleistet werden (35). Die Nachteile der Viskoelastometrie liegen in der nicht-Erfassung von vaskulären Komponenten (40) sowie in der fehlenden Detektion des "von Willebrand"-Syndroms. Desweiteren ist diese Untersuchung nicht sensitiv für Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin und Clopidogrel (Plavix®) und weist nur eine geringe Sensitivität gegenüber Antikoagulantien wie zum Beispiel Orgaran und Pentasaccharid auf (36).

Gerade bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen welche die Gefahr eines HELLP-Syndroms bzw. einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) bergen, ist eine möglichst frühe Diagnosestellung von Gerinnungsstörungen sehr wichtig, um rechtzeitig bestimmte therapeutische Maßnahmen setzen zu können. Mit Hilfe einer viskoelastometrischen Untersuchung, sollen die klinische Relevanz und somit die Konsequenzen einer eventuell auftretenden Thrombozytopenie besser eingeschätzt werden können, da die Viskoelastometrie eine aussagekräftige Information über den Gerinnungszustand der Patientin liefern kann (42).

Huissoud et al. zeigten in einer Studie aus dem Jahr 2009, dass man mit Hilfe der Viskoelastometrie die für eine Schwangerschaft physiologische Hyperkoagulabilität zeigen kann. So kommt es, laut dieser Studie, zwischen dem zweiten und dritten Trimester der Schwangerschaft bei gesunden Schwangeren zu einem signifikanten Anstieg des MCF-Wertes wodurch sich eine erhöhte Gerinnselfestigkeit ableiten lässt (16). Diese Daten beziehen sich auf gesunde Schwangere ohne jegliche Komplikationen. Die in unserer Studie ausgewerteten Daten von HELLP-Syndrom Patientinnen zeigen jedoch eine Veränderung des MCF-Wertes in die umgekehrte Richtung. Das bedeutet der MCF-Wert ist in vielen

Fällen vermindert, was wiederum eine verringerte Gerinnselfestigkeit aufgrund eines HELLP-Syndroms und der damit verbundenen Leberschädigung vermuten lässt. Wir konnten in diesem Fall allerdings keine Signifikanz zeigen.

In einer 1996 von Orlikowski et al. veröffentlichten Studie wurden die Variablen der Viskoelastometrie, die Thrombozytenzahlen sowie deren Korrelationen zueinander von 49 Patientinnen mit milder bis schwerer Präeklampsie untersucht. Dabei konnte eine starke Korrelation zwischen den CFT und MCF Werten der viskoelastometrischen Untersuchung mit der Thrombozytenzahl festgestellt werden (47). Eine solche signifikante Korrelation konnten wir in unserer Studie nur zwischen der Thrombozytenzahl und dem CT-Wert des INTEM ($p=0,0114$) feststellen. Allerdings handelt es sich hierbei am wahrscheinlichsten um einen Zufall, da auch der dazugehörige R^2 -Wert mit 0,2358 relativ gering ist und sich ansonsten diese Signifikanz auch im EXTEM zeigen müsste. Ausserdem hat der CT-Wert im Falle eines HELLP-Syndroms nur eine bedingte Aussagekraft, da nicht ausschlaggebend ist wann sich ein Gerinnsel bildet, sondern wie stabil dieses ist. Eine signifikante Korrelation vom CFT-Wert des INTEM/EXTEM oder des MCF-Wert des INTEM/EXTEM mit der Thrombozytenzahl, welche eine weitaus höhere klinische Aussagekraft hätte, konnte in unserem Fall nicht nachgewiesen werden.

Sehr interessant sind die Korrelationen des INTEM/EXTEM mit dem Fibrinogen in unserer Studie. Huissoud et al. untersuchten 2009 insgesamt 91 Frauen im 3. Trimester ihrer Schwangerschaft. Von diesen 91 Frauen hatten 37 eine postpartale Blutung. Die restlichen 54 Frauen hatten eine normale Geburt ohne spezielle Vorkommnisse. Bei allen 91 Frauen wurden Standard-Labortests zur Untersuchung des Fibrinogen-Levels durchgeführt und die Ergebnisse mit dem FIBTEM verglichen. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der Frauen mit einer postpartalen Blutung der mediane Fibrinogen-Level niedriger war als bei den Frauen ohne Blutungsabnormalitäten. Der CT-Wert des FIBTEM war höher und der MCF-Wert des FIBTEM war in der Gruppe der Frauen mit Blutung signifikant niedriger als in der Gruppe der Frauen ohne Blutung. Somit kam man zum Schluss, dass das FIBTEM sehr gut mit dem Fibrinogen-Level korreliert und die Viskoelastometrie sehr hilfreich bei etwaigen Blutungskomplikationen aufgrund von Fibrinogen-Disbalancen ist (48). In einer 2016 veröffentlichten Studie von Prüller et al. zeigte sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen den

Werten des FIBTEM und den Fibrinogen-Levels der insgesamt 261 untersuchten Blutproben (49). Äußerst signifikant zeigen sich auch in unserer Studie jegliche Vergleiche sämtlicher INTEM/EXTEM-Werte (CT/CFT/ α /MCF) mit Fibrinogen, (**INTEM**: CFT/Fibrinogen ($p=0,002$), MCF/Fibrinogen ($p=0,0116$), α /Fibrinogen ($p=0,0027$); **EXTEM**: CT/Fibrinogen ($p=0,0492$), CFT/Fibrinogen ($p=0,0007$), MCF/Fibrinogen ($p<0,0001$), α /Fibrinogen ($p<0,0001$) -lediglich der Vergleich des CT-Wertes des INTEM zeigt keine Signifikanz), womit wir zeigen können dass auch das INTEM und EXTEM mit den Fibrinogen-Levels korreliert und auch diese Kurven für ein entsprechendes Monitoring eingesetzt werden könnten. Im Gegensatz zu den Frauen in der oben genannten Studie sind die Fibrinogen-Levels unserer Patientinnen bis auf eine Ausnahme mäßig bis stark erhöht, was dem physiologischen Zustand einer Schwangeren entspricht. Das zeigt, dass trotz des HELLP-Syndroms mit Beteiligung und Einschränkung der Leber und ihrer Funktionen, es zu keiner Blutungskomplikation kommt, da das Fibrinogen im Rahmen einer Schwangerschaft so stark erhöht ist, dass es dem Körper über lange Zeit möglich ist diesen Zustand der verschiedenen Dysbalancen im Gerinnungs-System zu kompensieren. Eine nicht schwangere Patientin würde bei einer dem HELLP-Syndrom entsprechenden Einschränkung der Leberfunktion vermutlich wesentlich früher dekomensieren.

Eine weitere signifikante Korrelation konnten wir zwischen der aPTT und dem CT-Wert des INTEM feststellen, was aber darauf zurückzuführen sein wird, dass beide Tests auf die gleiche Art und Weise aktiviert werden und annähernd dasselbe aussagen. Beide Tests beziehen sich nicht auf die Funktion der Thrombozyten allein, sondern testen das Vorhandensein von Gerinnungsfaktoren im intrinsischen System, welche durch das Auftreten der Leberschädigung im Rahmen des HELLP-Syndroms erniedrigt sind.

In einer bereits 1981 erschienenen Studie von Zuckerman et al. wurden die Werte der Viskoelastometrie mit jenen der damals gängigsten Gerinnungs-Laboruntersuchungen wie der aPTT, der Thrombozytenzahl, dem Fibrinogen, dem Hämatokrit und der PZ verglichen. Man fand heraus, dass beide Verfahren (Labor und Viskoelastometrie) zwar in einer starken Beziehung zueinander stehen, dass aber die Viskoelastometrie doch eine gewisse Zusatzinformation liefert, welche mit den Laborparametern alleine nicht fassbar sind (50). Auch in unserer Studie zeigten sich, ebenso wie in der Studie von Zuckerman et al., statistisch

signifikante Korrelationen zwischen den Standard-Gerinnungstests (TZ, PZ, aPTT) und einigen Werten des INTEM/EXTEM. (**INTEM**: **aPTT/CT** ($p=0,0034$), **TZ/CT** ($p=0,0221$), **PZ/CFT** ($p=0,0015$), **PZ/MCF** ($p=0,0151$); **EXTEM**: **TZ/CT** ($p=0,0085$), **TZ/ α** ($p=0,0236$), **PZ/CT** ($p=0,0037$), **PZ/CFT** ($p=0,0024$), **PZ/ α** ($p=0,0027$) und **PZ/MCF** ($p=0,0011$)). Trotzdem fanden sich Fälle, in denen sämtliche Gerinnungs-Laborparameter im Normbereich lagen, während in der Viskoelastometrie aber bereits Veränderungen in Form eines verlängerten CFT-Wertes, eines verminderten MCF-Wertes und eines verminderten Alpha-Wertes nachgewiesen werden konnten. Ob diese Veränderungen klinisch relevant sind oder nicht konnte aber, aufgrund der kleinen Stichprobe von 5 betroffenen Patientinnen nicht ausreichend überprüft werden.

Generell lässt sich sagen, dass sich die rezente internationale Literatur nur sehr mäßig mit dem Thema HELLP-Syndrom und dem Einsatz der Viskoelastometrie auseinandersetzt was sich auch in den teilweise sehr alten, jedoch immer noch in neueren Arbeiten zitierten Quellen widerspiegelt. Das wiederum zeigt, dass sich die Viskoelastometrie, trotz ihrer Stärken im Bereich des Gerinnungsmanagements und der Möglichkeit eine eventuell auftretende Lyse oder ähnlich schwerwiegende Störungen des Gerinnungssystems gut darstellen zu können, im klinischen Alltag der Gynäkologie und Geburtshilfe nur bedingt durchgesetzt hat. Sehr wohl lässt sich allerdings sagen, dass sich im Rahmen unserer Studie ein gewisser Mehrwert durch den Einsatz der Viskoelastometrie herauslesen lässt. Dieser Mehrwert zeigt sich in Form einer eventuell früheren Diagnosestellung von etwaigen Gerinnungsstörungen, welche im Rahmen des HELLP-Syndroms nicht selten sehr plötzlich und ohne Vorzeichen auftreten können und das Management des HELLP-Syndroms zusätzlich deutlich erschweren. Um unsere Ergebnisse allerdings zu stärken und eine wirkliche Aussage über die klinische Relevanz tätigen zu können, müssten ähnliche Studien mit wesentlich mehr Patientinnen durchgeführt werden.

Die mit 26 Patientinnen doch relativ kleine Gruppe an Frauen die eine Viskoelastometrie erhielten spiegelt gleichzeitig auch die Schwäche unserer Arbeit wieder. Doch auch im Falle unserer kleinen Gruppe konnten wir sehr gut vergleichbare Ergebnisse liefern, mit welchen wir die vorhandenen Forschungsergebnisse der letzten Jahre Großteils reproduzieren konnten.

5 Schlussfolgerung

Anhand unserer Studie konnten wir zeigen, dass wie das FIBTEM, auch das INTEM und EXTEM mit den Fibrinogen-Levels der Patientinnen korreliert und somit auch diese Kurven für ein entsprechendes Monitoring eingesetzt werden können. Desweiteren konnten wir zeigen, dass die Durchführung einer Viskoelastometrie im Gegensatz zu den Standard-Gerinnungstests einen Mehrwert für die Diagnostik und Behandlung von Gerinnungsstörungen im Rahmen des HELLP-Syndroms liefern kann. Eine Korrelation der Gerinnungsparameter mit den Werten des INTEM und EXTEM im Rahmen der Behandlung des HELLP-Syndroms konnte dargestellt werden.

Inwiefern sich dieser Mehrwert tatsächlich klinisch zeigt, kann aufgrund der kleinen Gruppe jedoch nicht sicher festgestellt werden. Daher wäre zur Stärkung unserer Ergebnisse und zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit derselben die Durchführung einer wesentlich größer angelegten Studie sinnvoll.

6 Literaturverzeichnis

1. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie. 3., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-001-52>.
2. Behrends JC. Physiologie: 93 Tabellen. Stuttgart: Thieme; 2010. (Duale Reihe) [cited 2017 Nov 12]. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-23566>.
3. Horn F, Armbruster M, Dospil A. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
4. Deutsches Krebsforschungszentrum. Entstehung von Blut-und Immunzellen [cited 2017 Dec 15]. Available from: URL: <https://service.krebsinformationsdienst.de/bilder/blutbildung-klein.jpg>.
5. Aristoteles Giagounidis, Gerhard Ehninger, Erhard Hiller, Axel Matzdorff, Mathias J. Rummel. Thromozytopenien; 2013 [cited 2017 Dec 15]. Available from: URL: www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/haematologische-erkrankungen-nicht-maligne/thrombozytopenien.html.
6. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H et al., editors. Pathologie: 150 Tabellen ; [+ im Web, mediscript]. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012. Available from: URL: <http://institut.elsevierelibrary.de/product/pathologie#.UrLeBVPgsVo>.
7. Greten H, Rinninger F, Greten TF, Amling M, editors. Innere Medizin: 395 Tabellen. 13., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010 [cited 2017 Jun 11].
8. © Lecturio GmbH. Blood clotting; 2017 [cited 2017 Dec 20]. Available from: URL: <https://blog.lecturio.de/wp-content/uploads/2015/11/Blutgerinnung1.jpg>.
9. MedizInfo®. Thrombozytopathien [cited 2017 Jun 30]. Available from: URL: <http://www.medizinfo.de/haematologie/blutungsneigung/thrombozytopathien.shtml>.
10. MedizInfo®. Thrombozytopenie [cited 2017 Jun 30]. Available from: URL: <http://www.medizinfo.de/haematologie/blutungsneigung/thrombozytopenie.shtml>.
11. R. E. Scharf. Angeborene und erworbene Thrombozytopenien 2003 [cited 2017 Oct 5]:Hämostaseologie 2003; 23: 159–69. Available from: URL: haemo.schattauer.de/de/inhalt/archiv/issue/special/manuscript/1797/download.html, www.haemostaseologie-online.com.
12. MedizInfo®. Quick-Wert und INR [cited 2017 Dec 18]. Available from: URL: www.medizinfo.de/labormedizin/gerinnungsdiagnostik/quick_wert.shtml.
13. Baenkler HW, Fritze D. Innere Medizin: Sonderausgabe: Thieme; 2001. (Duale Reihe).
14. Klainbart S, Slon A, Kelmer E, Bdolah-Abram T, Raz T, Segev G et al. Global hemostasis in healthy bitches during pregnancy and at different estrous cycle stages: Evaluation of routine hemostatic tests and thromboelastometry. Theriogenology 2017; 97:57–66.

15. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16(2):153–68.
16. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, Fontaine O, Levrat A, Massignon D et al. Coagulation assessment by rotation thrombelastometry in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 2009; 101(4):755–61.
17. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. 015/018-S1- Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen; 2013 [cited 2016 Dec 14]. Available from: URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-018.html>.
18. Rao D, Chaudhari NK, Moore RM, Jim B. HELLP syndrome: a diagnostic conundrum with severe complications. *BMJ Case Rep* 2016; 2016.
19. Dusse LM, Alpoim PN, Silva JT, Rios DRA, Brandao AH, Cabral ACV. Revisiting HELLP syndrome. *Clin Chim Acta* 2015; 451(Pt B):117–20.
20. Distler W. Notfälle in Gynäkologie Und Geburtshilfe. Dordrecht: Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH & Co. KG; 2006. Available from: URL: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=264871>.
21. Stauber M, Weyerstahl T. Gynäkologie und Geburtshilfe. 3., aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme; 2007. (Duale Reihe). Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-6232>.
22. Rath W, Friese K, Baltzer J, editors. Erkrankungen in der Schwangerschaft: 177 Tabellen. [Neuauf]. Stuttgart: Thieme; 2005.
23. Vigil-De Gracia P, Rojas-Suarez J, Ramos E, Reyes O, Collantes J, Quintero A et al. Incidence of eclampsia with HELLP syndrome and associated mortality in Latin America. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 129(3):219–22.
24. Pötzsch B, Madlener K. Hämostaseologie. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. Available from: URL: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10359654>.
25. Gedik E, Yucel N, Sahin T, Koca E, Colak YZ, Tugal T. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy* 2016:1–9.
26. Visser W, Wallenburg HC. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe pre-eclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 63(2):147–54.
27. Schneider H, Husslein P, Schneider K. Die Geburtshilfe (German Edition). Dordrecht: Springer; 2006. Available from: URL: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=323627>.

28. Briese V, Bolz M, Reimer T. Krankheiten in der Schwangerschaft: Handbuch der Diagnosen von A bis Z. 2., erw. und aktualisierte Aufl. Berlin: de Gruyter; 2015. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1515/9783110314618>.
29. Martin JN, JR, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(4):914–34.
30. Deximed-deutsche Experteninformation Medizin. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura; 2015 [cited 2018 Jan 31]. Available from: URL: <https://deximed.de/home/b/blut/patienteninformationen/blutungskrankheiten-gerinnungsstoerungen/thrombotisch-thrombozytopenische-purpura-ttp/>.
31. Deximed-deutsche Experteninformation Medizin. Hämolytisch-urämisches Syndrom; 2015 [cited 2018 Jan 31]. Available from: URL: <https://deximed.de/home/b/blut/krankheiten/verschiedene-krankheiten/haemolytisch-uraemisches-syndrom-hus/>.
32. Schmailzl KJG, Hackelöer B-J, editors. Schwangerschaft und Krankheit: Wechselwirkung, Therapie, Prognose ; mit 147 Tabellen. Berlin: Blackwell; 2002.
33. Mao M, Chen C. Corticosteroid Therapy for Management of Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelet Count (HELLP) Syndrome: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit* 2015; 21:3777–83.
34. Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377(24):2400.
35. © Tem International GmbH. Thrombelastometrie; 2017 [cited 2017 Oct 20]. Available from: URL: <https://www.rotem.de/methodik/thromboelastometrie/>.
36. Calatzis A, Spannagl M, Vorweg M. Zielgerichtete Behandlung akuter Hämostasestörungen mit Hilfe der ROTEM® Analyse ;17.3.2005-last update; 2005 [cited 2017 Jan 2]. Available from: URL: <http://mtaschule.klilu.de/Unterricht/Haubelt/Leitfaden%20ROTEM-Analyse.pdf>.
37. PD Dr. Wolfgang Korte, St.Gallener IPS-Symposium. Moderne Gerinnungsdiagnostik : wie hilft sie uns?; 2008 2008 Jan 15. Available from: URL: http://www.anaesthesie-stgallen.ch/Informationen_fuer_Fachpersonen/Fruhere_Veranstaltungen/IPS_Symposium_2008/05Korte.pdf [cited 2018 Feb 23].
38. © Tem International GmbH. ROTEM® Analyse: Thromboelastometrie; 2017 [cited 2017 Oct 20]. Available from: URL: https://www.rotem.de/wp-content/uploads/2014/03/TEMogram_German-768x359.jpg.
39. Larsen OH, Fenger-Eriksen C, Christiansen K, Ingerslev J, Sorensen B. Diagnostic performance and therapeutic consequence of thromboelastometry activated by kaolin versus a panel of specific reagents. *Anesthesiology* 2011; 115(2):294–302.

40. Löser B, Eichhorn V. ROTEM (Rotationsthrombelastographie) [cited 2017 Jan 3]. Available from: URL: <https://www.uke.de/extern/anaesthesiologie/Fortbildungen/Mittwoch/Rotationsthrombelastometrie/>
41. Toulon P, Ozier Y, Ankri A, Fleron M-H, Leroux G, Samama CM. Point-of-care versus central laboratory coagulation testing during haemorrhagic surgery. A multicenter study. *Thromb Haemost* 2009; 101(2):394–401.
42. Bonn C. Bedeutung der Thrombelastographie zur Beurteilung der Gerinnung bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen: Freiburg:Universität; 2003. Available from: URL: <https://freidok.uni-freiburg.de/data/1084> [cited 2017 Mar 8].
43. Lang T, Depka M von. Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastographie/-metrie / Diagnostic potential and limitations of thrombelastography/-metry. *LaboratoriumsMedizin* 2007; 31(6):254–61.
44. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet* 2005; 365(9461):785–99.
45. Erkinliç S, Eyi EGY. Factors contributing to adverse maternal outcomes in patients with HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017:1–7.
46. Ataullakhanov FI, Koltsova EM, Balandina AN, Serebriyskiy II, Vuimo TA, Pantelev MA. Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42(7):696–716.
47. Orlikowski CE, Rocke DA, Murray WB, Gouws E, Moodley J, Kenoyer DG et al. Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth* 1996; 77(2):157–61.
48. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG* 2009; 116(8):1097–102.
49. Prüller F, Münch A, Preininger A, Raggam RB, Grinschgl Y, Krumnikl J et al. Comparison of functional fibrinogen (FF/CFF) and FIBTEM in surgical patients - a retrospective study. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54(3):453–8.
50. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA. Comparison of thrombelastography with common coagulation tests. *Thromb Haemost* 1981; 46(4):752–6.