Universitätsklinikum Ulm

Zentrum für Innere Medizin

Klinik für Innere Medizin III

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Hartmut Döhner

Fertilität und Schwangerschaftsverlauf bei Patienten mit kongenitaler dyserythropoetischer Anämie, Typ II

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Judith Wittmann

Kirchheim/Teck

2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. T. Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Heimpel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Kohne

Tag der Promotion: 6. 12. 2012

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS I

BEGRIFFE UND ABKÜRZUNGEN III

1 EINLEITUNG 4

1.1 Kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA) 4

1.2 CDA II 4

1.3 Schwangerschaft 10

1.4 Schwangerschaft bei anderen angeborenen Anämien 12

1.5 Schwangerschaft bei CDA 15

1.6 Fragestellung/Ziele 16

2 PATIENTEN UND METHODEN 17

2.1 Datenerhebung 18

2.2 Datenbank 22

2.3 Fragebogen 23

2.4 Untersuchungsdaten:
CDA-Register, Krankenakten, Mutterpässe und Stammbäume 25

2.5 Ethische Vertretbarkeit und Datenschutz 27

2.6 Statistische Auswertung 27

3 ERGEBNISSE 28

3.1 Patienten 28

3.2 Altersverteilung 30

3.3 Besuche und Gespräche 31

3.4 Psychosoziale Aspekte der Gespräche 32

3.5 Schwangerschaften der CDA-Patientinnen 36

3.6 Schwangerschaften im Verlauf 42

3.7 Geburt 50

3.8 Schwangerschaften der Mütter 56

3.9 Schwangerschaften im Verlauf 57

3.10 Geburt 61

4 DISKUSSION 68

4.1 Patientenkollektiv 68

4.2 Patientinnen mit CDA II 69

4.3 Mütter von CDA II-Patienten/-innen 79

4.4 Outcome der Neugeborenen 81

5 ZUSAMMENFASSUNG 85

6 LITERATURVERZEICHNIS 87

ANHANG 93

Fragebögen 93

Begriffe und Abkürzungen

APGAR-Score	Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration; (Punkteschema zur klinischen Beurteilung Neugeborener)
CDA	Congenitale dyserythropoetische Anämie
CDA-UPN	Unique Patients Number in der CDA-Datenbank
CDA-Register	Deutsches Register für Congenitale Dyserythropoetische Anämien
CNS	Central nervous system
COP	Coat Protein Complex
CTG	Kardiotokographie
Hb	Hämoglobin
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
IVF	In vitro Fertilisation
MCV	Mittleres corpuskuläres Volumen
LBW	Low Birth Weight infant
SGA	Small for Gestational Age
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organistation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA)

Kongeniale dyserythropoetische Anämien stellen eine Gruppe von seltenen Erbkrankheiten dar, die anhand ihrer Vererbung in verschiedene Subtypen unterteilt wird. Der Begriff der kongenitalen dyserythropoetischen Anämie wurde in den siebziger Jahren erstmals von Crookston et al. und von Heimpel und Wendt geprägt {11, 21}.

Tabelle 1: Wichtigste Eigenschaften der verschiedenen CDA - Typen aus {19}

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), ZNS= zentrales Nervensystem, 15q= langer Arm des Chromosoms 15

CDA-Type	I	II	III familiär	III sporadisch	Varianten
Erbgang	autosomal-rezessiv	autosomal-rezessiv	dominant	variabel	autosomal-rezessiv
Bekannte Fälle	~ 150	>300	3 Familien	> 20	~70
Morphologie	Abnormale Chromatinstruktur, Chromatinbrücken	Mehrkernigkeit der reifen Erythroblasten	Vielkernige Riesenerythro-blasten	Vielkernige Riesenerythro-blasten	CDA I ähnlich CDA II ähnlich
Gen	Codanin 1 15q (15.1.3)	15q (15.1.3)	15q (21-25)	Unbekannt	Unbekannt
Gehäufte Dysmorphien	Skelett, andere	verschiedene	B-Zellen Retina	Verschiedene	ZNS, andere

1.2 CDA II

Die CDA II wurde 1968 erstmals durch Wendt und Heimpel beschrieben {19}. Sie ist die häufigste Form der kongenitalen dyserythropoetischen Anämien und ist durch eine ineffektive Erythropoese, periphere Hämolyse und eine abnorme Erythroblastenmorphologie charakterisiert. Die CDA II wird autosomal rezessiv

vererbt und geht mit einer lebenslangen normozytären oder leicht mikrozytären Anämie (Hb-Werte zwischen 6 und 12 g/dl) einher, die im Kindesalter am stärksten ausgeprägt ist {19}.

1.2.1 Epidemiologie und Klinik

Insgesamt sind weltweit über 500 CDA- Fälle beschrieben, wovon die CDA II am häufigsten vorkommt {19}. Die betroffenen Patienten kommen aus Europa, Asien und Amerika. In Europa waren 2009 454 Fälle in 356 Familien mit CDA II (und 169 Fälle in 143 Familien mit CDA I) bekannt. Die höchsten Krankheitsraten treten dabei in Italien, die niedrigsten in Großbritannien auf, wobei es keinen signifikanten Unterschied in der geschlechtlichen Verteilung gibt. In der Bevölkerung im deutschsprachigen Raum Europas sind 70 CDA II-Fälle bekannt, was einer Inzidenz von 0.71 entspricht. Die Zahl der heterozygoten Träger wird auf 1575 geschätzt. Von der CDA I sind in Europa mehr als 122 Patienten betroffen (Inzidenz: 0.24, geschätzte heterozygote: 918) {18}. Für unsere Arbeit von Interesse ist ein Beduinenstamm aus der Wüste Negev (Israel) dem 70 betroffene Menschen angehören {32}. Von der CDA VI sind 70 Fälle bekannt und die CDA III wurde bei einer Familie in Schweden als „Västerbotten anomaly“ beschrieben {19}.

Klinisch stehen eine lebenslange Anämie, Ikterus und eine zunehmend vergrößerte Milz im Vordergrund. Die Ausprägung der Symptome ist sehr variabel. Die Anämie ist normozytär oder leicht mikrozytär mit Hb-Werten zwischen 7-12 g/dl im Erwachsenenalter, die meist nur im Falle einer Operation oder Schwangerschaft transfusionsbedürftig ist {19}. Im Neugeborenen- und Kindesalter ist die Anämie jedoch teilweise so schwer, dass in 10-50% Bluttransfusionen gegeben werden müssen {19, 16}.

Durch die ineffektive Erythropoese ist die Zahl der reifen Erythrozyten vermindert während die Zahl der Erythroblasten im Knochenmark erhöht ist. Durch die gesteigerte Erythropoeseaktivität steigt auch die Aufnahme von Eisen, was zu einer Eisenüberladung führt. Diese ist bei den Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt und kann zu einer sekundären Hämochromatose und damit zu

Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Hypothyreose und Hypogonadismus führen {17, 19}.

Als Zeichen des vermehrten Hämoglobinumsatzes steigt das indirekte Bilirubin über die Normwerte an und das Haptoglobin sinkt teilweise stark ab. Die Patienten fallen klinisch durch einen Ikterus auf, der meist zuerst an den Skleren sichtbar wird. Zu diesen Symptomen kommen oft eine Splenomegalie und Hepatomegalie, sowie Gallensteine, die auch schon in frühen Lebensjahren zum klinischen Bild einer Cholezystitis führen {20}. Obwohl der Abbau der hämoglobinhaltigen Zellen bei der CDA im Knochenmark stattfindet, lässt die vor allem bei der CDA II erfolgreiche Behandlung der Anämie durch Splenektomie vermuten, dass zumindest ein Teil der Hämolyse in der Milz erfolgt {17}.

Im peripheren Blut der Patienten zeigt sich eine Hämoglobinkonzentration zwischen 7 und 12 g/dl, die Lebenszeit der Erythrozyten ist verkürzt. Die absolute Retikulozytenzahl ist meist normal, selten vermindert, während sich die relative Retikulozytenzahl im Vergleich zum Hämoglobin nur leicht erhöht zeigt. Indirektes Serumbilirubin und Laktatdehydrogenase sind häufig erhöht, Haptoglobin teilweise bis unter die Nachweisgrenze erniedrigt {17}.

Im Ausstrich zeigen eine Aniso- und Poikilozytose, eine basophile Streifung der Erythrozyten und gelegentlich zweikernige ausgereifte Erythroblasten {19}.

Im Rahmen der gesteigerten Erythropoese ist die Zelldichte im Knochenmark erhöht. Die Vermehrung der Erythroblasten ist fünf- bis zehnfach gesteigert. Die Erythroblasten im Knochenmark zeigen sich teilweise verändert, auch hier kommen vermehrt zwei- und mehrkernige Erythroblasten vor. Auffällig sind zusätzlich Karyopyknose, Karyorrhexis und kleeblattförmige Teilungsfiguren {17}.

Charakteristisch sind Makrophagen, die abnorme Erythrozytenformen und doppelbrechendes Material enthalten, so genannte Pseudo-Gaucher-Zellen {17}.

1.2.2 Genetik und Pathophysiologie

Es wurde gezeigt, dass die Mehrzahl der Patienten mit CDA II eine Mutation im SEC23B-Gen tragen. Von Schwarz et al. wurden 33 Patienten mit CDA II aus 28 Familien untersucht und beim Sequenzieren des SEC23B-Gens 18 Mutationen

gefunden {31}. (Bianchi et al. untersuchte 13 Patienten aus 10 Familien 12, Mutationen {6}. Iolascon et al. untersuchte 42 Patienten aus dem französischen und italienischen Raum, 22 Mutationen {23}).

SEC23B gehört zur Familie der SEC23/SEC24, einem Teil des COPII-Komplexes, der maßgeblich für den Proteintransport innerhalb der Membranvesikel verantwortlich ist. Veränderungen in diesem Gen nehmen Einfluss auf den Zellzyklus der Erythrozyten, stören deren Teilung und haben Veränderungen der Erythrozytenmorphologie zur Folge {31}.

Die lebenslang bestehende Anämie kommt durch die Kombination einer ineffektiven Erythropoese und einer peripheren Hämolyse zustande. Bei der CDA II kommt es zu einer Hypoglykolysation gewisser Proteine (Transferrin, Anionenaustauschprotein 1 (Bande 3)). Dadurch kommt es bei Patienten mit CDA II zu einer abnormen Membranfunktion im Bereich der Bande 3 und die die Aktivität des Anionen-Austauschers ist herabgesetzt. Des Weiteren kommt es in den Erythrozyten zu einer Ansammlung der Bande 3. Diese Aggregation bindet natürlich vorkommende Antikörper, die möglicherweise den Abbau der Erythrozyten vermitteln. So schein es nahe zu liegen, dass die bei der CDA II vorkommende Hämolyse weniger durch die Veränderungen im Zytoskelett der Erythrozytenmembran, als vielmehr der Aggregation der Bande 3 und der daraus resultierenden Phagozytose der Erythrozyten zuzuschreiben ist {19}.

1.2.3 Diagnostik

Alle Formen der CDA werden primär durch morphologische Veränderungen der Erythroblasten diagnostiziert. Bei der CDA II wird die Diagnose durch spezielle Nachweisverfahren wie den Säure-Serum-Test (SST), die Protein-Gelelektrophorese und die Sequenzierung des SEC23B-Gens bestätigt.

Bei der CDA II führt eine Unterglykolysation von Glykoproteinen und eine Überglykolysation von Glykolipiden zu Glykolysationsdefekten in der Membran der Erythrozyten, was dazu führt, dass ein spezielles Antigen exprimiert wird {7, 12}.

Aufgrund dieses Antigens und einem IgM-Kälteantikörper (bei einem ph-Wert von 6,7 und unter Zugabe von Komplementfaktoren) kann bei CDA II – Patienten, im

Gegensatz zu Gesunden, eine Lyse der Erythrozyten beobachtet werden {10}. Aufgrund dieses Säuretests trägt die CDA II auch den Namen Hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acid serum test („HEMPAS“) {10, 19}. Ein weiterer diagnostischer Nachweis für CDA II ist der Nachweis eines vermehrten Vorkommens des i-Antigens, das normalerweise nur in Erythrozyten der Nabelschnur in hohen Konzentrationen vorkommt.

Biochemisch kann die CDA II durch die Protein-Gelelektrophorese (SDS-PAGE) nachgewiesen werden. Hier wandert die Bande 3 (Anionenaustauschprotein 1) sowie die Bande 4.5 (Glukosetransporter 1) schneller {25}.

Zusätzlich zeigen sich eine verminderte Aktivität der α-Mannosidase und der N-Acetylglucosaminyltransferase {13}.

Nach Heimpel et al. {17} müssen klinisch für eine CDA-Diagnose alle Kriterien zutreffen, die unter A) gelistet sind, oder mindestens ein Kriterium unter B):

A)

- Gesicherte kongenitale Anämie oder Ikterus
- Gesicherte ineffektive Erythropoese
- Typische morphologische Veränderungen der Erythroblasten mit mindestens 10% zweikernigen Erythrozytenvorläuferzellen

B)

- Positiver Säure-Serum-Test
- Typische Veränderung der Banden 3 und 4.5 in der SDS-PAGE
- Im Elektronenmikroskop: Membranveränderungen der Erythroblasten

1.2.4 Therapie

Die Therapie der CDA ist vor allem symptomatisch. Im Erwachsenenalter zeigen die Anämien meist milde Verläufe, sodass Erythrozytentransfusionen nur im Falle einer Schwangerschaft oder einer Operation notwendig sind. Im Rahmen der Studie ist jedoch aufgefallen, dass fünf Patienten dauerhaft oder immer wieder transfundiert werden müssen.

Die Gabe von Interferon α zeigt zwar bei CDA I positive Effekte, ist jedoch bei allen anderen CDA-Typen fraglich {19}.

Bei Patienten mit CDA II, die an einer leichten Anämie leiden sollte, einmal im Jahr das Blutbild und das Serumferritin kontrolliert werden.

Bei splenektomierten Patienten mit CDA II zeigt sich ein milder, aber stetiger Anstieg des Hämoglobins und ein Abfall des Bilirubins. Auch auf das Überleben der Erythrozyten hat die Splenektomie einen positiven Effekt. All dies führt dazu, dass die Patienten seltener Transfusionen benötigen.

Die Splenektomie hat keinen Einfluss auf die Einlagerung von Eisen in den Körper, auch wenn sich der Hämoglobin-Wert normalisiert. Um einer Organschädigung durch die Hämochromatose entgegenzuwirken wird die Eisenüberladung durch eisenchelatierende Medikamente, wie z. B. Deferoxamin medikamentös oder bei leichten Anämien durch Aderlässe behandelt. Oft muss Patienten mit CDA II die Gallenblase entfernt werden, da im Rahmen der Erkrankung schon in jungen Jahren Bilirubingallensteine auftreten. Hier ist die Operationsindikation wie bei anderen Patienten zu stellen {19}.

1.2.5 Prognose und Krankheitsverlauf

Das klinische Bild und damit die Prognose sind stark vom Grad der Anämie und der Hämochromatose bestimmt.

Die meisten Erwachsenen haben eine normale Schulbildung durchlaufen, leiden jedoch vermehrt unter Müdigkeit und sie empfinden, verglichen mit Gleichaltrigen, ihre körperliche Fitness als vermindert {17}.

Von der Schwere der Anämie ist abhängig, ob Transfusionen benötigt werden, was weniger im Erwachsenenalter als viel mehr im Neugeborenen- und Kindesalter eine Rolle spielt. Nahezu die Hälfte der Patienten mit CDA II werden im Laufe der ersten drei Lebensdekaden splenektomiert, was sich positiv auf die Hämoglobin-Werte auswirkt.

Die Hämochromatose, die das klinische Bild durch zum Beispiel Leberzirrhose und portale Hypertension im Erwachsenenalter prägt, kann einen letalen Verlauf der CDA II bedingen {17}.

Cholezystektomien müssen oft auch schon bei jungen Patienten durchgeführt werden. Die meisten Patienten entwickeln mit dem zwanzigsten Lebensjahr eine Eisenüberladung mit Ferritin-Werten zwischen 300 und 1000 µg/ml {17}. Zu den seltenen Komplikationen gehören aplastische Krisen nach einer Parvovirus B19 Infektion und paravertebrale extramedulläre Hämatopoese.

In der Literatur werden bei Patienten mit CDA in der Schwangerschaft Komplikationen wie Hydrops fetalis, intrauteriner Fruchttod und perinatale Todesfälle beschrieben {17, 29, 30}.

1.3 Schwangerschaft

1.3.1 Physiologische Schwangerschaft

Die „physiologischen Schwangerschaftsanämie“ ist bedingt durch einen Tonusverlust der glatten Muskulatur und einen daraus resultierenden verminderten peripheren Gefäßwiderstand. So kommt es in der Schwangerschaft zu einem verminderten relativen Blutvolumen. Infolgedessen wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert, die Natrium- und Wasserrückresorption steigt und das Plasmavolumen erhöht sich. Zusätzlich wird die Erythropoese gesteigert und das zirkulierende Erythrozytenvolumen nimmt zu. In Relation zum Plasmavolumen bleibt es jedoch zurück und es kommt zu einem relativen Hämatokrit- und Hämoglobinabfall (Schwangerschaftshydrämie). Hämatokrit und Hämoglobin sinken ab der 12. SSW kontinuierlich ab und haben ihr Minimum circa um die 32. SSW erreicht {38}.

Wichtig ist die diagnostische Abgrenzung der physiologischen Schwangerschaftsanämie von anderen Anämien, die in der Schwangerschaft auftreten oder bereits vorher bestanden.

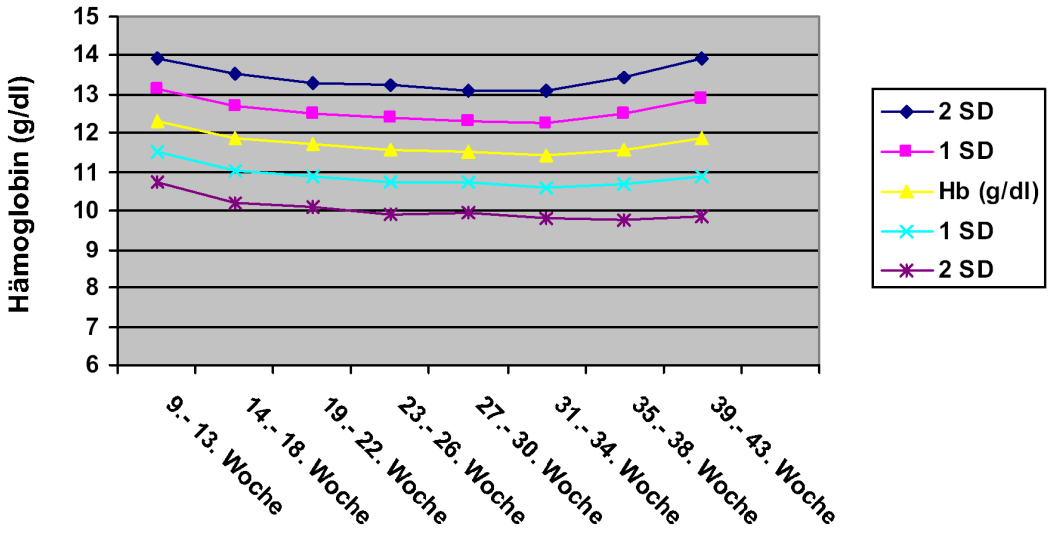

Abbildung 1: Hämoglobinverlauf (g/dl) bei physiologischer Schwangerschaftsanämie (Dänemark, 2000) {26}

Abkürzungen: Hb= Hämoglobin, SD= Standardabweichung

Abgebildet sind Hämoglobinwerte (y-Achse) von 434 gesunden dänischen Frauen während eines normalen Schwangerschaftsverlaufes (Schwangerschaftswochen auf der x-Achse). Die Daten wurden der oben genannten Quelle entnommen, die Tabelle wurde eigenhändig erstellt.

1.3.2 Anämien in der Schwangerschaft

Anämien in der Schwangerschaft werden nach der WHO in milde Anämien (Hb 10 – 10,9 g/dl), moderate Anämien (Hb 7 – 9,9 g/dl) und schwere Anämien (Hb < 7 g/dl) unterteilt.

Veränderungen des Hämoglobinwertes der Mutter unter den in der normalen Schwangerschaft physiologischen Wert können das kindliche Outcome beeinträchtigen {15}. So stehen eine erhöhte Anzahl von Frühgeburten, ein zu geringes Geburtsgewicht und ein erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung im Zusammenhang mit chronischer Anämie der Mutter Auch für vermehrtes Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen beim Kind werden

mütterliche Anämien als Risikofaktor gesehen {9, 42}. Durch den erhöhten Nährstoffbedarf von Mutter und Kind kann es zu ernährungsbedingten Anämien kommen. Der häufigste Grund hierfür ist ein bestehender Eisenmangel. Jedoch sind auch angeborene Anämien, wie die Sichelzellanämie, Thalassämien (siehe 1.4.2), Pyruvatkinasemangel und CDA, oder erworbene Formen, wie aplastische oder hämolytische Anämien zu beachten.

1.4 Schwangerschaft bei anderen angeborenen Anämien

1.4.1 Schwangerschaft bei Sichelzellanämie

Bei schwangeren Patientinnen mit Sichelzellanämie wurde sowohl eine erhöhte maternale als auch perinatale Mortalität festgestellt, die im Zusammenhang mit vermehrten Komplikationen während der Schwangerschaft steht. Durch die Schwangerschaft verschlechtert sich die Anämie. Es kommen vermehrt Thoraxschmerzen, Thrombosen und Infektionen vor. Die Infektionen betreffen meist den Urogenitaltrakt, nach der Geburt vor allem die Gebärmutter {35}.

Bei Patientinnen mit Sichelzellanämie wurden neben verfrühten Wehen, höhere Präeklampsiezahlen und einem zu geringen Geburtsgewicht der Kinder auch häufiger Fehl- und Totgeburten festgestellt {35}.

Als Schwangerschaftskomplikationen bei 65 Patientinnen (71 Schwangerschaften) mit Sichelzellanämie werden vor allem im dritten Trimenon Infektionen, EPH-Gestosen, Transfusionsbedürftigkeit und Notkaiserschnitte beschrieben. 18% der Kinder liegen nach der Geburt unter der 10. Größenperzentile {41}. Das zu geringe Geburtsgewicht und die Einschränkung der intrauterinen Entwicklung steht im Zusammenhang mit der erschwerten plazentaren Durchblutung. Das fetale Outcome steht jedoch nicht in Zusammenhang mit der Stärke der mütterlichen Anämie. Die Neugeborenen sind nicht transfusionsbedürftig. Vier bis sechs Prozent der Kinder von Müttern mit Sichelzellanämie sterben während oder nach der Geburt {35}.

1.4.2 Schwangerschaft bei Thalassämie

In der Literatur gibt es widersprüchliche Angaben zur Fertilität von Patientinnen mit β-Thalassämie {33, 1}. Frauen mit Thalassämie leiden häufig unter sexueller Ateleiosis und primärer/sekundärer Amenorrhoe, die durch Hämosiderose und hypogonadotroper Hypogonadismus bedingt sind {14, 36}. Dadurch benötigen sie häufig eine Stimulation der ovariellen Funktion zur Verwirklichung ihres Kinderwunsches {40}.

Skordis et al. untersuchte 50 verheiratete Frauen mit Thalassämie major und 12 mit Thalassämia intermedia um die Häufigkeit einer Infertilität unter Thalassämie-Patientinnen herauszufinden. Sieben Patientinnen mit Thalassämia major litten unter primärer Amenorrhoe, 9 unter sekundärer und 34 hatten einen normalen Menstruationszyklus (so auch alle Patientinnen mit Thalassämia intermedia). Die 62 Frauen hatten 90 Schwangerschaften und gebaren 87 gesunde Kinder. Bei den Patientinnen mit einer Amenorrhoe mussten alle 17 Schwangerschaften durch IVF bzw. ICSI induziert werden. Unter den Thalassämia intermedia-Patientinnen mit normaler Menstruation kam es zu 66 natürlichen Schwangerschaften, 7 benötigten IVF bez. ICSI. Von den 90 Schwangerschaften waren 69 termingerechte Geburten, zwölf Frühgeburten, sieben Aborte und zwei Totgeburten. Es kam zu keinen schwerwiegenden Schwangerschafts- oder Geburtskomplikationen, mit Ausnahme zweier Patientinnen mit Präeklampsie. Die Transfusionsbedürftigkeit stieg jedoch an. Durch die Unterbrechung der Desferoxamin-Gabe stiegen die Ferritinwerte während der letzten beiden Trimena und nach der Geburt an. In 26% der Fälle kamen die Kinder per Kaiserschnitt zur Welt {36}.

In einer weiteren Studie mit schwangeren Thalassämie-Patientinnen wurden alle 32 Patientinnen (22 mit Thalassämia intermedia, sechs mit Thalassämia major, drei mit α-Thalassämie und eine Patientin mit Sichelzellanämie) auf natürliche Weise schwanger (62 Schwangerschaften). 45 termingerechte Neugeborene und fünf Frühgeborene kamen zur Welt; 12 Fehlgeburten. 12 Kinder kamen per Kaiserschnitt zur Welt. Während 42 Schwangerschaften konnte ein Hb-Wert von 10 g/dl gehalten werden, 20 Schwangerschaften waren transfusionsabhängig. Fünf Frauen hatten während ihrer Schwangerschaft kardiale Dysfunktionen. So sei einer Schwangerschaft bei Patientinnen mit β-Thalassämie (bei normaler kardialer

Funktion und behandelter Eisenüberladung) in Zusammenarbeit mit einem multidisziplinären Team nichts entgegenzusetzen {4}.

Auch die Arbeit von Susan Tuck et al. aus London, die 29 Schwangerschaften von 22 Frauen mit Thalassämia major untersuchte kam zu dem Schluss, dass Schwangerschaften von Thalassämie-Patientinnen unter Beobachtung von Experten verwirklichbar und erfolgreich sein können. Jedoch leiden 2/3 der Thalassämie-Patienten in London unter Hypogonadismus. So wird bei den meisten die Ovulation bzw. Spermatogenese künstlich induziert (Gabe von Gonadotropinen), worauf die Patienten jedoch nicht immer ansprechen. Zusätzlich wirken sich das Vorliegen eines Diabetes bzw. einer Hypothyreose negativ auf die Fertilität aus {40}.

In der Untersuchung von Shreiner et al. hat die β-Thalassämie minor der Mütter keinen Einfluss auf das neonatale Outcome (APGAR-Scores), das Geburtsgewicht, angeborene Fehlbildungen oder perinatale Mortalität. Vermehrt treten jedoch Schwangerschaftskomplikationen wie intrauterine Wachstumsretardierung, Oligohydramnion und vorzeitige Kaiserschnitte auf {33}.

Es gibt jedoch auch Arbeiten, die keinen Unterschied bei Schwangerschaften und Geburtsverläufen zwischen gesunden und Frauen mit β-Thalassämie beschreiben und keine spezifische Therapie empfehlen {39}.

Es scheint keine Arbeit zu geben, die sich näher mit den psychischen und sozialen Problemen, die mit dieser Krankheit einhergehen beschäftigt. Unerfüllte Kinderwünsche und die damit verbundene familiäre bzw. partnerschaftliche Problematik, auch Ängste, Verunsicherungen, Missstände bezüglich der Beratung der Patienten/innen oder gar Schwangerschaftsabbrüche aufgrund der Anämie werden nicht beschrieben.

1.5 Schwangerschaft bei CDA

Im Jahr 2008 wurde von Hanna Shalev et al. eine Studie publiziert, in der 6 Beduininnen (mit CDA I) aus der Wüste Negev (Israel) über 15 Jahre beobachtet wurden. In 28 spontanen Schwangerschaften wurden Verlauf, Entwicklung des Fötus, Anzahl der Vorsorgeuntersuchungen, Art der Geburt und Outcome der Kinder untersucht. Als Kontrollgruppe diente eine retrospektive Studie über schwangere Beduininnen über den gleichen Zeitraum {32}.

In mehr als 60% der Schwangerschaften von Patienten mit CDA I kam es zu Komplikationen. Während einer Schwangerschaft kam es zum Abort, ein Kind wurde in der 26. Schwangerschaftswoche tot geboren. Über 30% der Kinder wurden mit Hilfe eines Kaiserschnittes geboren. Über 40% der Neugeborenen hatten ein zu geringes Geburtsgewicht {32}.

Natürlich können die vermehrten Komplikationen während dieser Schwangerschaften und die möglichen Auswirkungen auf die Kinder nicht direkt auf Patienten mit CDA in Europa übertragen werden. Die medizinische Versorgung ist besser und somit das Wahrnehmen von Arztbesuchen und Vorsorgeuntersuchungen in der Schwangerschaft häufiger.

Neben den Ergebnissen dieser Studie sind in der Literatur bereits Komplikationen wie intrauteriner Fruchttod, frühe Todesfälle nach der Geburt und das Auftreten von einem Hydrops fetalis beschrieben {8, 29}.

1.5.1 Schwangerschaft mit einem CDA II-kranken Kind

Es ist durchaus vorstellbar, dass die Schwangerschaft einer gesunden Mutter durch ein CDA-krankes Kind beeinflusst werden kann. Es gibt noch keine Arbeit, die sich damit beschäftigt hat. Deshalb untersuchten wir den Schwangerschafts- und Geburtsverlauf von Müttern, die ein an CDA II erkranktes Kind zur Welt gebracht haben um die Daten mit denen der gesunden Geschwister zu vergleichen.

1.6 Fragestellung/Ziele

Zum heutigen Zeitpunkt gibt es noch keine Untersuchung zur Fertilität, dem Schwangerschaftsverlauf und Auswirkungen der CDA auf die Kinder von Patienten mit CDA II. Hierbei müssen auch die Mütter von Betroffenen berücksichtigt werden.

Diese Arbeit soll klären, ob Patientinnen mit CDA II und Partnerinnen von Patienten mit CDA II auf natürlichem Weg schwanger werden können, ob die Schwangerschaft normal verläuft und wie die Entwicklung nach der Geburt der Kinder von Eltern mit CDA II ist.

Miteinbezogen werden auch Mütter von betroffenen Kindern. Hier ist zu klären, ob die Krankheit Einfluss auf das mütterliche oder kindliche Wohl hat.

Diese Arbeit soll folgende Daten in Bezug auf Patientinnen mit CDA II, Partnerinnen von Patienten mit CDA II und Mütter von Betroffenen erfassen:

- Fertilität
- CDA-bedingte Anämie und Veränderungen während der Schwangerschaft
- Geburtsverlauf
- mögliche Auswirkungen auf das Kind

Anschließend sollen die Ergebnisse mit schon bekannten Daten der deutschen Durchschnittsbevölkerung und anderen angeborenen Anämien verglichen werden.

2 Patienten und Methoden

Im Deutschen Register für Congenitale Dyserythropoetische Anämien, Ulm, Germany (CDA-Register) sind Diagnosen, Krankheitsverläufe, Begleiterscheinungen, Erbgänge und Therapien von CDA-Patienten dokumentiert. Es wurden Stammbäume erstellt und soweit es möglich war wurden auch die Kinder der Patienten in die CDA-Datei in Ulm aufgenommen. Mit Einverständnis der Patienten wurden Daten retrospektiv aus dem CDA-Register Krankenakten gesammelt, zweitens wurden zusätzlich speziellere Daten prospektiv erhoben. Für die Erhebung der Patienten-, Untersuchungs- und Labordaten wurden zum einen retrospektiv die Daten aus der Ulmer CDA-Datenbank und zum anderen die vorhandenen Krankenakten genutzt.

Zur genaueren Erhebung der Daten für diese Arbeit wurde ein Fragebogen erstellt, der beim Besuch der Patienten ausgefüllt wurde. Hierzu wurde eine Liste von Begriffen zusammengestellt, die zur Erfassung der relevanten Daten erhoben werden müssen. Mit dem Hintergrund dieser Liste wurde ein Fragebogen entwickelt.

Mit Hilfe dieses Fragebogens sollen auch die meist schon bestehenden Stammbäume der Familien weiter ergänzt, beziehungsweise neu angelegt werden.

Für spezielle Daten vor allem zur Schwangerschaft, zum Geburtsverlauf und zur Entwicklung des Kindes wurden Mutterpässe zur Datenerhebung ausgewertet. Zusätzlich wurde in manchen Fällen Kontakt zu den behandelnden Gynäkologen aufgenommen und Arztbriefe angefordert.

2.1 Datenerhebung

Auswahl der Patienten aus dem CDA-Register

Aus dem Ulmer CDA-Register wurden Patienten aus den deutschsprachigen Teilen Europas ausgewählt, bei denen die Diagnose einer CDA II gesichert ist. Die hier aufgeführten Patienten werden in der Datenbank als „eigene Patienten“ geführt. Unter „eigene Patienten“ sind Patienten geführt, die entweder in der Universitätsklinik Ulm behandelt wurden und für die somit eine klinikinterne Krankenakte vorliegt oder die in Zusammenarbeit mit anderen hämatologischen Kliniken mit betreut wurde. So wurden 50 Patienten und Patientinnen aus 34 Familien ausgewählt.

↓

Anschreiben an ausgewählte Patienten mit Einverständniserklärung

Zur Datenerhebung wurden 50 Patienten angeschrieben. Neun Patienten wurden nach einiger Zeit ein zweites Mal angeschrieben, bei vier Patienten wurde der behandelnde Hausarzt angeschrieben und so der Weg zur Zusammenarbeit gesucht.

↓

Direkte retrospektive Datensammlung aus CDA-Datenbank

(siehe 2.2)

↓

Datensammlung aus Stammbaumdatenbank

↓

Ergänzung zusätzlicher Daten aus Krankenakten

(die nicht in der Datenbank hinterlegt sind)

↓

Einverständnis

Insgesamt gaben 36 Patienten schriftlich ihr Einverständnis zur Datenerhebung und gegebenenfalls für ein Interview verbunden mit einem Telefonat oder einem Besuch. Zusätzlich wurden die Patienten gefragt, ob es möglich wäre in Kontakt mit ihren Müttern zu kommen und sie entweder auch zum Interview einzuladen oder ihnen den Fragebogen zukommen zu lassen. 36 der 50 Patienten (65%) gaben schriftlich ihre Einwilligung bei der Studie mitzuwirken.

↓

Ergänzung der Daten durch Korrespondenz mit behandelnden Ärzten

Bei einem Teil der Patienten wurden die behandelnden Ärzte bzw. Krankenhäuser angerufen und um Krankenakten und Laborwerte der Patienten gebeten. Vor allem bei älteren Patienten war dies schwierig, da die behandelnden Gynäkologen nicht mehr praktizierten oder die Geburten für eine Archivierung der Krankenakten in den Krankenhäusern schon zu weit zurück lagen.

↓

Datenerhebung bei/mit Patienten

1. Besuch der Patienten mit Ausfüllen des Fragebogens

Im Rahmen der Studie wurden 12 Patientinnen in Deutschland und in der Schweiz zu Hause besucht. Bei 6 Besuchen war es möglich auch die Mütter der Patienten zu interviewen (siehe Abbildung 2, 3 und 4)

2. Telefonat

Bei zwei Patienten wurde der Fragebogen telefonisch ausgefüllt. Die Mutterpässe wurden zur Vervollständigung geschickt. Da es sich bei den beiden Patientinnen um junge, interessierte und informierte Frauen handelte war das Interview am Telefon gut möglich und entsprach im Inhalt dem eines Besuches. Telefonate und Besuche orientieren sich am gleichen Fragebogen.

3. Interview

Bei drei Patienten war es möglich sie während eines Krankenhausaufenthalts im Universitätsklinikum Ulm zu besuchen.

4. Zuschicken des Fragebogens

An 14 Patienten (und 4 Müttern) wurde nach einem telefonischen Gespräch der Fragebogen per Post zugesandt, davon kamen 8 ausgefüllt zurück. Wenn die Patienten beim Ausfüllen der Fragebögen Schwierigkeiten oder Fragen hatten wurde telefonisch oder per eMail Kontakt aufgenommen.

Wenn die Fragebögen nach längerer Zeit nicht zurückgeschickt wurden, wurde bei den betroffenen Patienten telefonisch nachgefragt.

↓

Weitere Ergänzung der Daten durch Korrespondenz mit behandelnden Ärzten bzw. Entbindungskliniken



Abbildung 2: Besuchsorte Schweiz (Oktober 2009)

1: Solothurn 2: Willisau

(Quelle: http://www.mygeo.info/landkarten/schweiz/schweiz_cia_2005.gif)

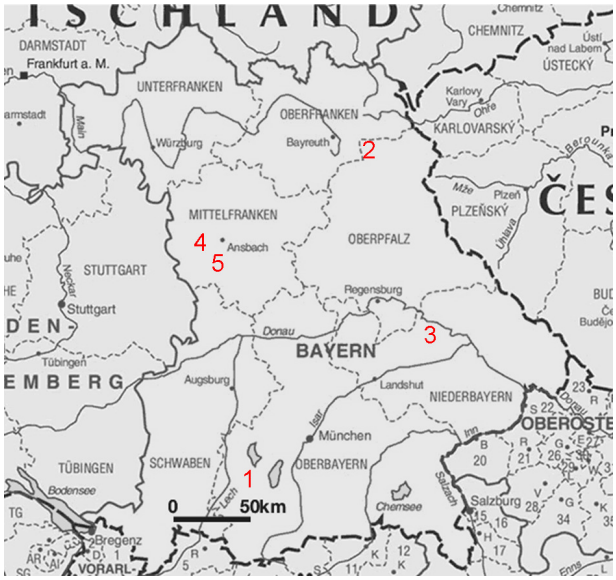

Abbildung 3: Besuchsorte Bayern (August 2009)

1: Böbing 2: Grafenwöhr 3: Wallersdorf 4: Geslau 5: Dombühl

(Quelle: http://www.twyggy.net/wp-content/uploads/Bayern.gif)

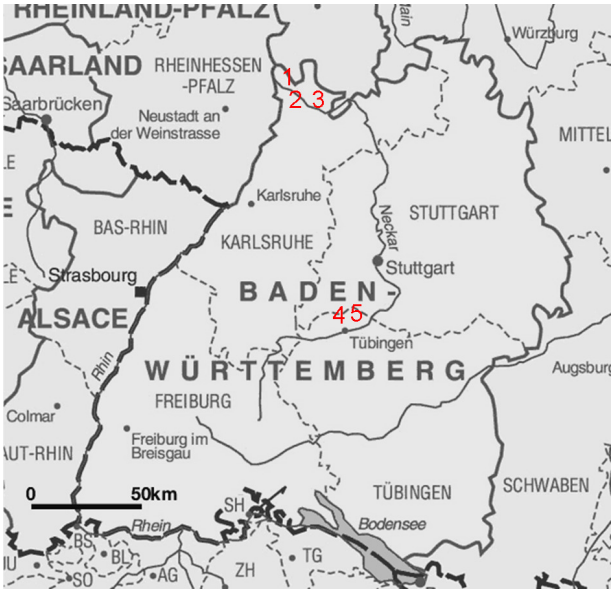

Abbildung 4: Besuchsorte Baden-Württemberg (September und November 2009)

1, 2: Weinheim 3: Schrießheim 4: Holzgerlingen 5: Altdorf

(Quelle: http://www.twyggy.net/tags/baden-wuerttemberg)

2.2 Datenbank

Das Ulmer CDA-Register wurde 1990 als „CDA-Daten.mbd“ angelegt, bestehend aus CDA-Datenbank, Reference-Manager und einer Stammbaumdatenbank (Cyrillic 2.1.3, Cherwell Scientific Publishing Ltd). Datenbankmanager ist MS-Access 2000 (Microsoft, Seattle, WA, USA). Die Patienten und deren Familien werden mit einer „Unique Patients Number“ (UPN) erfasst, die aus zwei Teilen besteht. Die ersten drei Zahlen bezeichnen die Familie, die zweiten den einzelnen Familienangehörigen. Somit sind Familienzugehörigkeiten zu erkennen, Rückschlüsse auf die Personen jedoch nicht möglich.

In der Datenbank sind die Patientendaten in vier Tabellen aufgeteilt:

1. „Base“, Angaben zum Patient und zur Krankheit
2. „Laboratory“, Laborwerte, die wichtig im Zusammenhang mit CDA sind
3. „Therapy“, Angaben zur Therapie
4. „Consequences and late effects“, Angaben zum Krankheitsverlauf

Aus diesen Daten wurden Abfragen für die relevanten Daten von Patienten mit CDA II gemacht. Die Abfragen dienten zur Erfassung von Daten über den allgemeinen Krankheitsverlauf, Laborwerte, Therapie und sonstige Auswirkungen der Krankheit auf den betroffenen Patienten. Hier waren bei wenigen Patienten Angaben über Schwangerschaften, Aborte oder Kinderzahl hinterlegt.

Die zusammengetragenen Daten wurden mit Hilfe von Excel 2003 (Microsoft, Seattle, WA, USA) erfasst und ausgewertet. Zusätzlich können hier die Daten zur Erweiterung des CDA-Registers entnommen und dort ergänzt werden.

Die Kriterien zur Eingabe der Daten in die Excel-Tabelle, die Datenbank und zum Ausfüllen der Fragebögen sind in einer Definitionenliste (siehe Anhang) aufgeführt, die sich an der Konventionenliste der CDA-Datenbank orientiert.

Hinzukommen die Daten aus der Stammbaumdatenbank (Cyrillic 2.1.3, Cherwell Scientific Publishing Ltd).

2.3 Fragebogen

Zur Erhebung spezieller Daten und zur Erweiterung der Datenbank wurde ein Fragebogen (siehe Anhang) erstellt, der folgende Punkte umfasst:

- Bisherige Therapie (Phlebotomie, Transfusionen im Jahr vor der Schwangerschaft, Interferon, Eisenchelatoren)
- Begleiterscheinungen (Dysmorphien)
- Klinische Symptome
- Hämochromatose-Komplikationen
- Sonstige Erkrankungen
- Menarche
- Kinderwunsch
- Infertilität
- Gesamtzahl aller Schwangerschaften

Für jede Schwangerschaft werden separat folgende Daten erhoben:

- Konzeption: auf natürlichem Wege, Hormonbehandlung, IVF, ICSI, operative Eingriffe
- Entbindung: spontan, per Kaiserschnitt
- Geburtsverlauf und Komplikationen: Präeklampsie, Eklampsie, vorzeitiger Blasensprung, Schwangerschaftsdiabetes, Plazenta praevia, Plazentaablösung, Fruchtwasserembolie, andere
- Angaben zum Kind: Geburtstermin (termingerecht, Frühgeburt, übertragen), Gewicht, Größe, Kopfumfang, SGA, LBW, APGAR-Score
- Erkrankungen des Kindes
- Körperliche Fehlbildungen des Kindes
- Stillzeit

Parameter im Jahr vor der Schwangerschaft:

- Laborwerte: Hb, MCV, Erythrozyten, Retikulozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Bilirubin, Ferritin
- Transfusionen im Jahr vor der Schwangerschaft
- Medikamente: Steroide, Antibiotika, Schmerzmittel, andere

Für jedes Trimenon wurden jeweils einzeln erhoben:

- Laborwerte: Hb, MCV, Erythrozyten, Retikulozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Bilirubin, Ferritin
- Fehlgeburt, Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt
- Komplikationen: Vaginale Blutungen, Infektionen, Emesis, Hyperemesis, andere
- Medikamente: Steroide, Antibiotika, Schmerzmittel, andere
- Transfusionen
- Genussmittel, wie Zigaretten, Alkohol oder Drogen
- Sonographische Auffälligkeiten beim Kind wie Hydramnion, Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung, Hydrops fetalis, Fehlbildungen
- Invasive Diagnostik: Amniozentese, Chorionzottenbiopsie

Fragebögen wurden an Patientinnen mit CDA II, Patienten mit CDA II mit deren Partnerinnen und an Frauen, die Mütter von Kindern mit CDA II sind ausgehändigt. (Fragebogen: siehe Anhang).

2.4 Untersuchungsdaten: CDA-Register, Krankenakten, Mutterpässe und Stammbäume

Mit Hilfe des CDA-Registers wurden folgende Daten erfasst:

- Zur Person und zur Familie
- Diagnosedatum
- Laborwerte
- Operative Eingriffe
- Medikamentöse Therapie
- Komplikationen

Von den meisten ausgewählten Patienten und ihren Familien existiert ein Stammbaum der alle bis zum heutigen Zeitpunkt gewonnen Informationen enthält. Das CDA-Stammbaumregister wurde zur Datenerhebung benutzt. Nach Vervollständigung aller Daten können neu gewonnene Informationen in die schon bestehenden oder neu angelegten Stammbäume eingetragen werden.

Zusätzlich wurden bestehende Krankenakten auf relevante Daten durchgesehen. Insgesamt waren die Informationen über Schwangerschaften und deren Verläufe selten dokumentiert. Meist war nur die Anzahl der gesund geborenen Kinder hinterlegt.

2.4.1 Mutterpässe

Seit 1961 gibt es in Deutschland den Mutterpass, um die freiwilligen und gesetzlichen Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft zu dokumentieren. Dies ist in der Schweiz nicht üblich.

Jedoch war es häufig auch bei Frauen, die während ihrer Schwangerschaft in Deutschland betreut wurden, schwierig an Daten des Mutterpasses zu gelangen.

Oft waren die Mütterpässe nicht mehr vorhanden oder die benötigten Laborwerte wurden nicht kontrolliert bzw. nicht eingetragen.

Im Mutterpass werden folgende Daten notiert:

- Vorsorgeuntersuchungen alle 4 Wochen bis zur 32. SSW, dann alle 2 Wochen.
- Blutuntersuchungen: Blutgruppe/Rhesusfaktor, Antikörpersuchtest, Röteln-HAH-Test, Lues-Such-Reaktion, Hb-Wert/Eisenmangel, Hepatitis B, Chlamydieninfektion
- Sonstige Untersuchungen: HIV-Test, Toxoplasmose, Infektionskrankheiten, Pap-Abstrich
- Vorangegangene Schwangerschaften: Abort, Abbruch, Spontangeburt, Kaiserschnitt, Vaginale Operation (z.B. Zangen- oder Saugglockengeburt), Tragzeit (wurde das Kind zu früh oder pünktlich geboren oder übertragen)
- Geburtstermin
- erstes Gravidogramm: Fundusstand, Kindslage, Herztöne, Kindsbewegungen, Ödeme, Krampfadern, Gewichtskontrolle, Blutdruck, Hb-Wert, Urinuntersuchung, vaginale Untersuchung, Risikoschwangerschaft
- zweites Gravidogramm: Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Alpha-Feto-Protein, Triple-Diagnostik, Amnioskopie
- Krankenhausaufenthalt
- Ultraschalluntersuchung (Screening)
- Kardiotokographie (CTG)
- Dopplersonographie
- Geburt und Nachsorge (Wochenbett und gynäkologische Untersuchungen nach der Geburt)

2.5 Ethische Vertretbarkeit und Datenschutz

Die Durchführung der Untersuchung wurde der Ethikkommission vorgestellt und von dieser genehmigt.

Durch die Vergabe der CDA-UPN-Nummern können Patienten im CDA-Register identifiziert werden, jedoch sind anhand der UPN-Nummern keine Rückschlüsse auf die Patienten möglich. Wenn bei der Auswertung von Daten andere Personen (z. B.: Wissenschaftler, Statistiker) anwesend sind werden nur die UPN-Nummern verwendet.

2.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung werden für die CDA-Patientinnen und die Mütter jeweils eine eigene Excel-Datei angelegt, die sich an den in Fragebögen aufgeführten Parametern orientiert. Die erste Tabelle besteht aus Angaben zur Person und zur Schwangerschaft. Die zweite Tabelle enthält die Daten zu den jeweiligen Schwangerschaften mit Verlauf, Geburt und Angeben zum. Aus dieser Tabelle werden Mittelwert und Median berechnet und prozentuale Angaben gemacht. Da es sich um eine seltene Krankheit und somit um ein kleines Patientenkollektiv handelt, erwies sich eine detaillierte Analyse mit p-Wert und/ oder Konfidenzintervall als nicht sinnvoll.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Es wurden 50 (n=50) Patienten, die aus 45 Familien stammen, ausgewählt.

Insgesamt wurden im April 2009 50 Patienten (21) und Patientinnen (29) mit CDA II angeschrieben; etwa zwei Monate später wurde an neun von ihnen, die sich bis zum damaligen Zeitpunkt noch nicht gemeldet hatten, ein zweiter „Erinnerungsbrief“ geschrieben. 39 der 50 Patienten (78%) gaben schriftlich ihre Einwilligung bei der Studie mitzuwirken (86% der Patientinnen und 67% der Patienten).

Hiervon sind 25 Frauen, davon sechs kinderlos und zwei Mädchen (11 und 17 Jahre alt). 13 Mütter von Patienten mit CDA und 14 Männer (davon 4 Jungen 5, 8, 9 und 11 alt), acht der Männer sind kinderlos.

Von 39 CDA-Patienten/innen war es möglich die Daten von 13 ihrer Mütter zu erhalten.

Tabelle 2: Kontaktaufnahme CDA II- Patienten/innen und Rückmeldung (Deutschland, Schweiz, Österreich; 2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten)

CDA-UPN	Patientin	Patient	Brief 04/09	Brief 06/09	Rückantwort
066/02	x		x	x	x
130/01	x		x	x	x
510/01	x		x		x
412/01	x		x		x
065/01	x		x		x
252/01	x		x		x
252/02	x		x		x
318/01	x		x	x	
408/01	x		x	x	
308/01	x		x		x
308/02	x		x		x

CDA-UPN	Patientin	Patient	Brief 04/09	Brief 06/09	Rückantwort
430/01	x		x		x
251/01	x		x		x
415/02	x		x		x
538/01	x		x		x
541/01	x		x		x
540/01	x		x	x	
448/01	x		x	x	x
511/01	x		x		x
415/01	x		x		x
467/01	x		x		x
066/01	x		x	x	x
505/01	x		x		x
304/01	x		x		x
509/01	x		x		x
259/01	x		x		x
252/03	x		x		
431/01	x		x		x
314/01	x		x		x
301/02		x	x		x
423/01		x	x	x	x
478/01		x	x		
500/01		x	x		x
445/01		x	x		
504/01		x	x		x
473/01		x	x		x
513/01		x	x		x
025/01		x	x		x
485/01		x	x		
480/01		x	x		x
471/01		x	x		
501/01		x	x		
527/01		x	x		x
312/01		x	x		x
407/01		x	x		x
495/01		x	x		x
410/01		x	x		
315/01		x	x		x
241/01		x	x		
302/01		x	x	x	x

3.2 Altersverteilung

Das Alter der erfassten CDA-Patientinnen beträgt zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen elf und 70 Jahre (Median: 42 Jahre), das der Männer liegt zwischen fünf und 63 Jahren (Median: 30 Jahre). Die Mütter der Patienten mit CDA sind zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 41 und 80 Jahre alt (Median: 60 Jahre).

Zum Zeitpunkt der Schwangerschaften waren die CDA-Patientinnen zwischen 18 und 34 Jahre alt, ihre Mütter zwischen 17 und 35. Zur genauen Altersverteilung siehe Grafik.

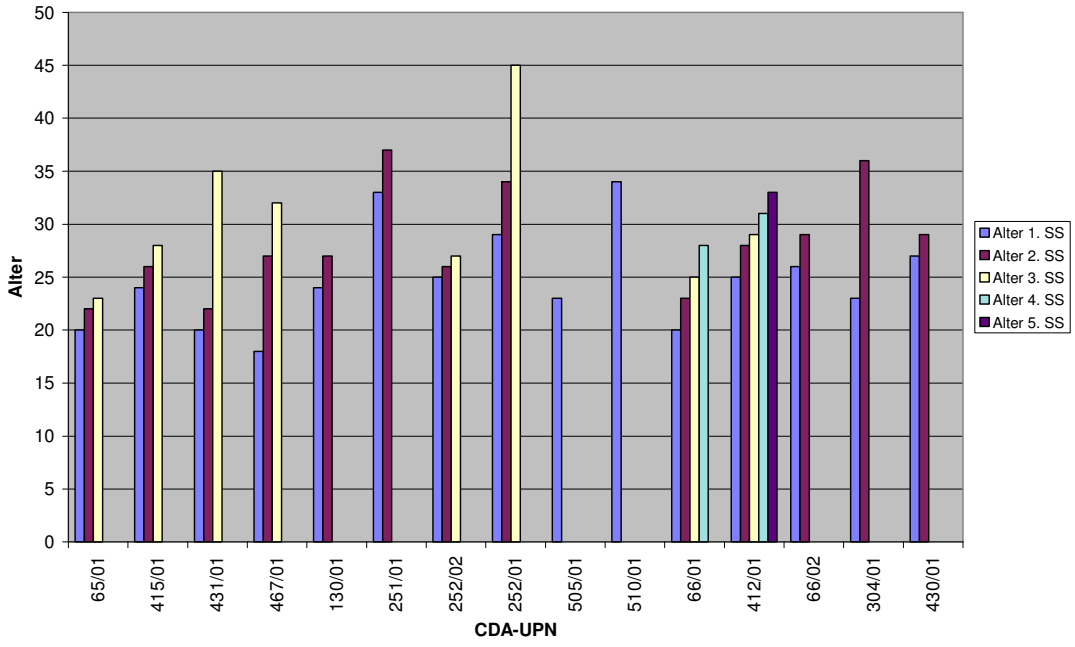

Abbildung 5: Alter der CDA II- Patientinnen zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaften (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten), SS= Schwangerschaft

Abgebildet sind 15 Patientinnen (x-Achse: CDA-UPN) und deren Alter (y-Achse) zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaften. Die einzelnen Schwangerschaften sind durch verschiedenfarbige Balken dargestellt.

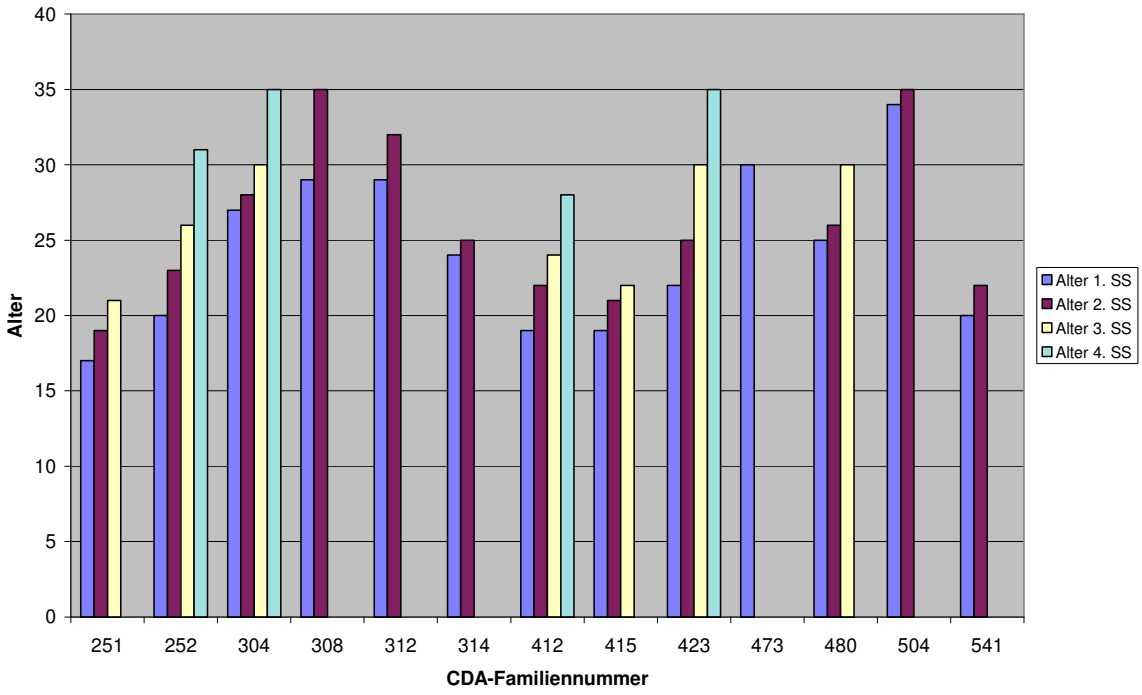

Abbildung 6: Alter der Mütter CDA II- kranker Kinder zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaften (Deutschland, Schweiz, Österreich; 1957-1999)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten), SS= Schwangerschaft

Abgebildet sind 13 Mütter von CDA Patient/innen (x-Achse: CDA-Familiennummer) und deren Alter (y-Achse) zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaften. Die einzelnen Schwangerschaften sind durch verschiedenfarbige Balken dargestellt.

3.3 Besuche und Gespräche

Im Rahmen der Studie wurden zwölf Patientinnen in Deutschland und der Schweiz zu Hause besucht. Bei sechs Besuchen war es möglich auch die Mütter der Patienten zu interviewen. Bei drei Patienten war es möglich sie während eines Krankenhausaufenthalts im Universitätsklinikum Ulm zu besuchen. Acht Fragebögen wurden per Post verschickt und von den Patientinnen und ihren Müttern ggf. auch in Verbindung mit einem Telefonat ausgefüllt.

3.4 Psychosoziale Aspekte der Gespräche

Im Durchschnitt dauerten die Gespräche zwischen 1 ½ und 4 Stunden. Auffallend war die Freundlichkeit und Aufgeschlossenheit der Patienten einer völlig fremden Person gegenüber. Vom ersten Moment an war man herzlich willkommen, meist gab es Kaffee und Kuchen. Mit einer Ausnahme waren alle Frauen bereit ganz offen über ihr Privatleben zu sprechen. Oft waren Familienangehörige während des Gesprächs dabei, was einerseits sehr schön und oft auch nützlich war, vor allem bei älteren Patientinnen; so wussten zum Beispiel die Angehörigen oft wo die Mutterpässe oder alte Arztbriefe zu finden waren. Allerdings war es auch eine Herausforderung, vor allem bei Patientinnen türkischer Abstammung. Es war nicht einfach herauszufinden, wie offen man in Anwesenheit der Angehörigen sehr private Dinge ansprechen soll.

Ganz deutlich wurde, dass sich viele der Patienten von Ärzten vernachlässigt oder nicht verstanden fühlten. Viele hatten eine Odyssee von Ärztewechseln hinter sich. Entweder fühlten sie sich erst nach langem Suchen gut betreut oder sie hatten resigniert. So waren Sätze wie „Mir will ja eh niemand helfen“, „Die Krankheit ist zu selten; keiner kennt sich damit aus“ oder „Ohne die Uniklinik Ulm wäre ich jetzt schon nicht mehr hier. Sie können sich nicht vorstellen, was ich schon alles mitgemacht habe“ keine Seltenheit.

Umso offener waren die Betroffenen und oft nutzen sie die Besuch um Fragen über die Erkrankung zu stellen. Dabei war auffallend, dass das Wissen über die eigene Erkrankung sehr unterschiedlich war.

Innerhalb zweier Familien schien die Tatsache, dass es sich um eine vererbbare Krankheit handelt ein echtes Problem zu sein. Die Eltern verstanden nicht, dass sie etwas vererben was sie nicht haben: „Von uns kommt das aber nicht; er bildet sich das ein. Dass das vererbt sein soll glaub ich nicht; er war schon immer ein bisschen langsamer.“ Manchmal war es schwer mit solchen Situationen umzugehen.

Die Fragenbögen waren meist zügig ausgefüllt und man sprach lange über psychische Aspekte der Krankheit, die fast einen größeren Raum im Leben der

Patienten einnehmen als die Krankheit an sich. Die Gespräche wurden sehr emotional, es war manchmal nicht einfach Patienten nach Details aus ihrer Vergangenheit zu fragen, die oft schon lange Zeit zurücklagen und an die sie sich teilweise nicht mehr erinnern wollten.

Beispiele für Gesprächssituationen:

1. In der Akte einer Patientin war vermerkt, dass ihr Kind Anfang der 60er Jahre im Alter von 2 Jahren verstarb (ein Hydrocephalus war bekannt). Die Patientin hat noch zwei weitere gesunde Kinder. Auf die Frage, ob es richtig wäre, dass sie drei Schwangerschaften hatte verneinte sie dieses; sie habe nur zwei Kinder. Erst nach mehreren Erklärungen und Nachfragen gab die Patientin Auskunft über ihre erste Schwangerschaft. Die Tochter holte einen Aktenordner mit alten Arztbriefen und Krankenakten vom Dachboden. Auf die Frage warum das Kind verstarb, ob es „äußerliche Auffälligkeiten hatte und gesund war“ antwortete die Patientin, dass sie das Kind gesund zu den Ärzten gebracht habe und es tot wieder bekommen habe. Es sei nicht krank gewesen und war ein „ganz normales Kind“. Auf den Fotographien war auf den ersten Blick ein massiver Hydrocephalus zu sehen und aus den Arztbriefen ging hervor, dass die Mutter das Kind gegen ärztlichen Rat mit einer Pneumonie mit nach Hause genommen hatte. Die Patientin jedoch glaubt, dass ihr Kind immer gesund war und die Ärzte ihr und ihrem Sohn nicht helfen konnten weil sie eine unklare Anämie hatte, die erst später diagnostiziert wurde.
2. Eine Patientin aus der Schweiz erzählt von ihren Schwangerschaften. Zum damaligen Zeitpunkt war die Diagnose der CDA noch nicht gestellt, man sprach von einer „unklaren schweren Anämie“. Im Rahmen der ersten Schwangerschaft bring die Patientin eine gesunde Tochter zur Welt. Sie zieht sie zusammen mit einem Pflegekind auf, was sie körperlich sehr anstrengt, da sie im Rahmen der Anämie in ihrer Kondition eingeschränkt ist. Im ersten Trimenon der zweiten Schwangerschaft klagt die Patientin über Kreislaufprobleme. Der Gynäkologe überweist die Patientin zum Kantonsarzt. Dieser schickt die Patientin in eine psychosomatische Klinik, wo ein Gutachten verfasst wird, das der Patientin psychische Überlastung

bestätigt. Die Ärzte raten der Patientin zu einer Abtreibung. Dazu reist die Patientin in einen anderen Kanton, dort wird nachts eine Abtreibung vorgenommen, die Patientin dürfe nicht darüber sprechen. Es gibt keinerlei Unterlagen. Im Nachhinein, sagt die Patientin, hatte sie sich ohne Grund zu einer Abtreibung „überreden“ lassen. Sie fühlte sich in keiner Hinsicht unterstützt sondern hatte eher das Gefühl, dass über ihren Kopf hinweg entschieden wurde. Ihre Ehe wurde durch die Situation damals stark belastet. Sie habe Zeit gebraucht um über den Abbruch „hinwegzukommen“, habe aber alles psychisch gut verkraftet. Die Patientin berichtet über ein weiteres Ereignis zwei Jahr später. An einem „ganz normalen Tag“ fühlte sie sich wütend, aggressiv, „neben sich stehend“ und „ganz fremd“. Sie verbrachte den Nachmittag in der Stadt mit ihrer Tochter und ihrem Neffen. Sie konnte die Nähe der Kinder nicht ertragen. Sie habe sich noch nie so gefühlt und wenn sie nicht die ganze Zeit unter Menschen gewesen wäre hätte sie den Kindern etwas angetan (von der Brücke in den Fluss geworfen oder sie vor ein fahrendes Auto gestoßen). Seit dem wundere sie sich nicht über Berichte in den Medien über „Mütter, die ihre Kinder umgebracht und eingefroren haben“. Es sei das erste und letzte Mal gewesen, dass sie sich in einem solchen „psychischem Ausnahmezustand“ befand. An diesem Tag bekam sie mit 32 Jahren das letzte Mal ihre Menstruationsblutung. Sie war bei 3 Gynäkologen und im Kantonspital. Es erfolgte keinerlei endokrinologische Abklärung. Man sagte ihr, dass das Ausbleiben ihrer Menstruation auf ihre Anämie zurückzuführen wäre.

3. Ein Patient erzählte vor allem von seiner Kindheit. Er war immer der kleinste und langsamste in der Schule. Auch beim Spielen am Nachmittag mit Freunden war er immer ein Außenseiter. Vor allem von seinem Vater erfuhr er psychische und physische Gewalt da er die Erwartungen an ihn nicht erfüllen konnte. An die Pubertät erinnere er sich nur ungern. Seine Eltern wollen von einer Vererbung der Krankheit heute immer noch nichts wissen. Für sie ist dies „nur eine Ausrede für einen Jammerlappen“. Zur Zeit des Interviews war der Patient aufgrund einer Pneumonie und eines pulmonalen Hypertonus in ambulanter Behandlung. Er berichtete, dass

seine Ehe sehr unter seiner Krankheit leide. Von seiner Seite aus besteht ein starker Kinderwunsch; für seine Frau sei die Arbeit und ein „kranker Mann zu Hause“ schon belastend genug und „er wisse ja nicht wie lange er überhaupt noch lebe“. Es wurde klar, dass die Krankheit starken Einfluss auf das familiäre Zusammenleben und die Familienplanung hat.

3.5 Schwangerschaften der CDA-Patientinnen

Tabelle 3: Schwangerschaften, Kinderanzahl, Tot- und Fehlgeburten der CDA II-Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten), SS= Schwangerschaft

CDA-UPN	Gesamtzahl aller SS	Gesamtzahl der standesamtlichen Kinder	Gesamtzahl der Fehlgeburten	Gesamtzahl der Totgeburten	Gesamtzahl der SS-Abbrüche
065/01	3	3	0	0	0
066/01	4	3	1	0	0
066/02	2	2	0	0	1 (Zwillinge)
130/01	2	1	0	0	1
251/01	2	2	0	0	0
252/01	3	2	0	0	1
252/02	3	2	0	0	1
252/03	2	2	0	0	0
259/01	0	0	0	0	0
304/01	2	1	0	0	1
308/01	0	0	0	0	0
308/02	0	0	0	0	0
314/01	0	0	0	0	0
412/01	5	2	2	0	0
415/01	3	2	1	0	0
415/02	0	0	0	0	0
430/01	2	2	0	0	0
431/01	3	2	0	0	1
448/01	0	0	0	0	0
467/01	3	3	0	0	0
505/01	1	1	0	0	0
510/01	1	1	0	0	0
511/01	0	0	0	0	0
538/01	0	0	0	0	0
259/01	3	2	0	0	1
Summe	44	33	4	0	7

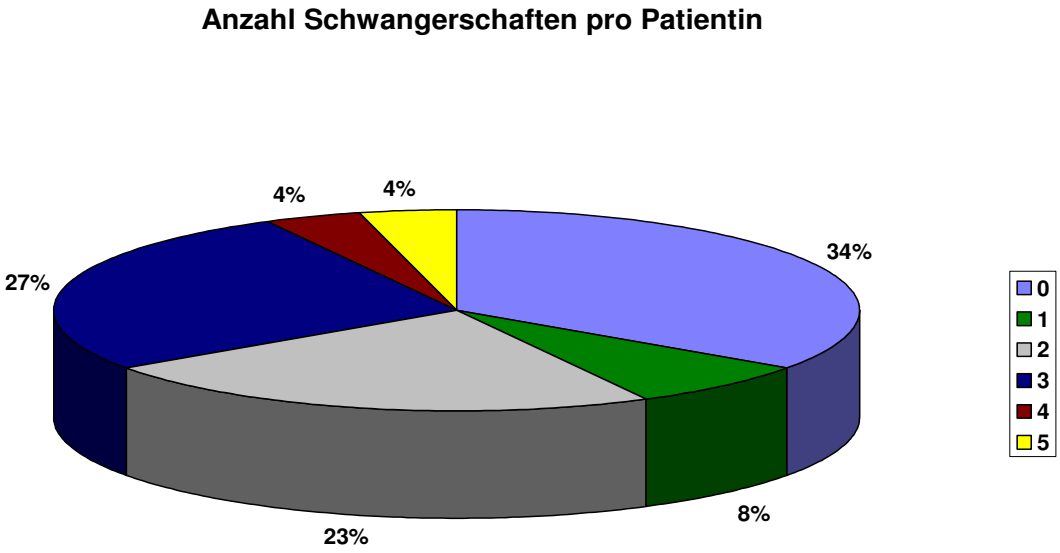

Abbildung 7: Anzahl der Schwangerschaften pro CDA II- Patientin in Prozent (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), SS= Schwangerschaft

Dargestellt sind die Schwangerschaften (SS) bzw. Nullipara der von uns untersuchten 25 Frauen mit CDA II. Insgesamt wurden 44 Schwangerschaften untersucht. Acht Frauen sind zum Untersuchungszeitpunkt (2009-2010) kinderlos.

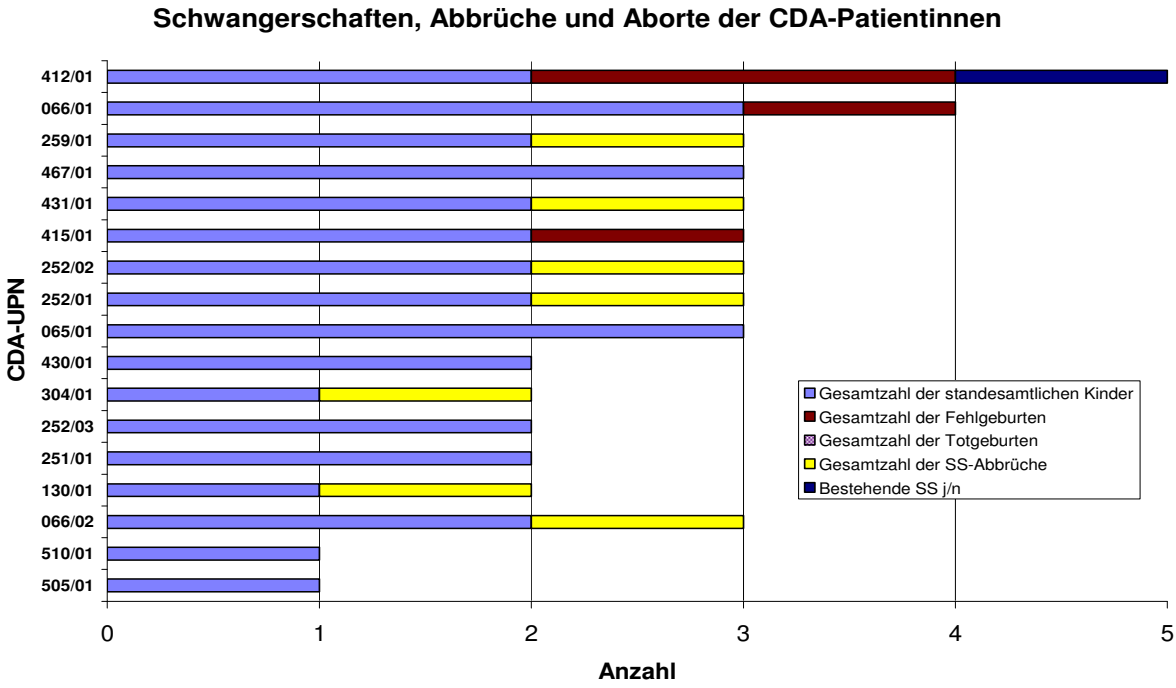

Abbildung 8: Schwangerschaften, Abbrüche und Aborte der CDA II- Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten); SS= Schwangerschaft, j/n= ja/nein

Auf der y-Achse sind die von uns untersuchten CDA II- kranken Patientinnen mit ihrer CDA-UPN (Unique Patient Number) dargestellt, auf der x-Achse sind die Anzahl ihrer Schwangerschaften (SS) aufgetragen. Blau sind die standesamtlichen Kinder (Lebendgeborene), gelb dargestellt sind die Schwangerschaften, die in einer Fehlgeburt endeten. Es gab keine Totgeburten. Eine Patientin ist zu Zeitpunkt der Untersuchung schwanger, diese Schwangerschaft ist dunkelblau gekennzeichnet.

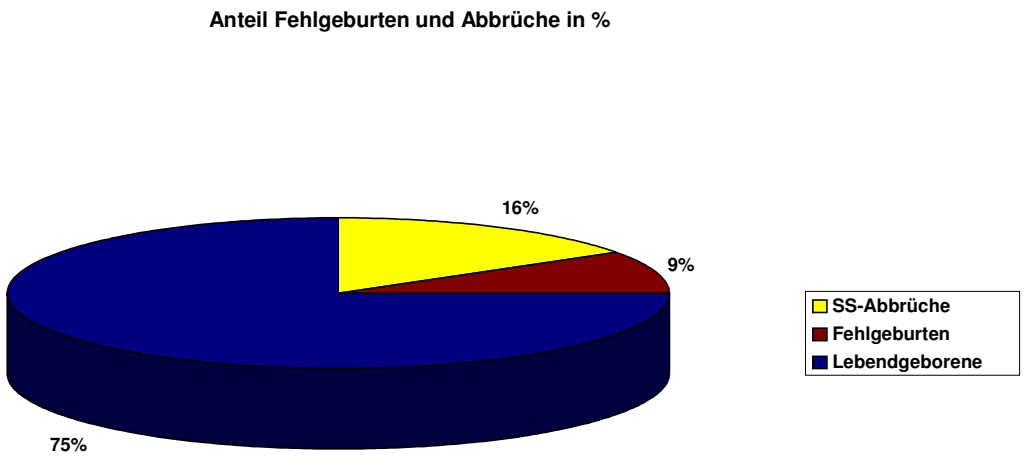

Abbildung 9: Lebendgeborene, Fehlgeburten und SS-Abbrüche der CDA II-Patientinnen in Prozent (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: SS= Schwangerschaft, CDA= congenitale dyserythropoetische Anämie

3.5.1 Unerfüllter Kinderwunsch, Abraten von einer Schwangerschaft und Infertilität

Tabelle 4: Kinderwunsch, Abraten von einer Schwangerschaft und Infertilität der CDA II- Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten); SS= Schwangerschaft; Anmerkung: „N“ = nein, „Y“ = ja, „X“ = nicht bekannt;

CDA-UPN	unerfüllter Kinderwunsch	von Schwangerschaft abgeraten	Infertilität
065/01	N	N	N
066/01	N	Y	Tubensterilisation 1978
066/02	N	N	N
130/01	N	Y	X
251/01	N	Y	N
252/01	N	N	Sterilisation 2008
252/02	N	N	N
252/03	N	X	X
259/01	X	X	X
304/01	N	N	N
308/01	N	N	X
308/02	N	N	X

CDA-UPN	unerfüllter Kinderwunsch	von Schwangerschaft abgeraten	Infertilität
314/01	N	N	X
412/01	X	N	X
415/01	N	N	N
415/02	N	N	N
430/01	N	Y	N
431/01	N	Y	N
467/01	N	Y	N
505/01	N	Y	N
510/01	N	N	N
511/01	N	N	X
538/01	N	N	X
541/01	N	N	N

Anmerkung: Die Patientinnen 308/01/02 sind zum Zeitpunkt der Datenerhebung 11 und 17 Jahre alt, haben beide noch keine regelmäßige Menstruationsblutung und werden deshalb hier noch nicht in die Auswertung einbezogen.

Die Patientin 448/01 ist 23 Jahre alt, türkischer Abstammung und hat noch keinen Geschlechtsverkehr. Bei keiner der 23 Patientinnen ist eine Infertilität nachgewiesen. Zwei Patientinnen leiden jedoch unter sekundärer Amenorrhoe. Patientin 130/01 hatte mit 27 Jahren nach zwei Schwangerschaften (eine Lebendgeburt und ein Abbruch) plötzlich keine Menstruationsblutung mehr.

Patientin 448/01 wurde mit 21 Jahren (2008) splenektomiert. Nach dieser Operation blieb die Menstruation bis zum heutigen Tag aus.

Bei zwei von 23 (9%) der Patientinnen bestand über mehr als zwei Jahre ein unerfüllter Kinderwunsch. Sie wurden jedoch später auf natürliche Weise schwanger.

Sieben Frauen (30%) wurde schon einmal von ärztlicher Seite aufgrund der bestehenden Grunderkrankung von einer Schwangerschaft abgeraten. Zwei Patientinnen haben sich aus privaten Gründen sterilisieren lassen.

3.5.2 Verwandtschaftliches Verhältnis der Eltern

Eine der 15 CDA-Patientinnen ist mit dem Vater ihrer Kinder verwandt, damit sind drei von 40 Schwangerschaften (7,5%) aus einer Ehe verwandter Elternteile entstanden. Bei weiteren zwei Schwangerschaften einer CDA-Patientin war es nicht möglich eine Verwandtschaft zwischen ihr und ihrem Partner, die aus dem gleichen Dorf stammen, zu bestätigen oder auszuschließen.

3.5.3 Konzeption

Alle 15 Patientinnen wurden auf natürlichem Wege schwanger.

Eine Patientin versuchte über sechs Jahre schwanger zu werden. Sie war vier Jahre in gynäkologischer Behandlung und führte mehrere Hormontherapien durch, die jedoch erfolglos blieben. Danach folgten zwei In-vitro-Fertilisationen und drei intracytoplasmatische Spermieninjektionen, ebenfalls ohne Erfolg. Die Patientin begab sich in homöopathische Behandlung und Akupunktur. Nach mehreren Sitzungen wurde sie auf natürliche Weise schwanger.

3.6 Schwangerschaften im Verlauf

3.6.1 Hämoglobin und Transfusionen

Im Jahr vor einer Schwangerschaft benötigten fünf Frauen Transfusionen und vier Frauen während ihrer Schwangerschaften.

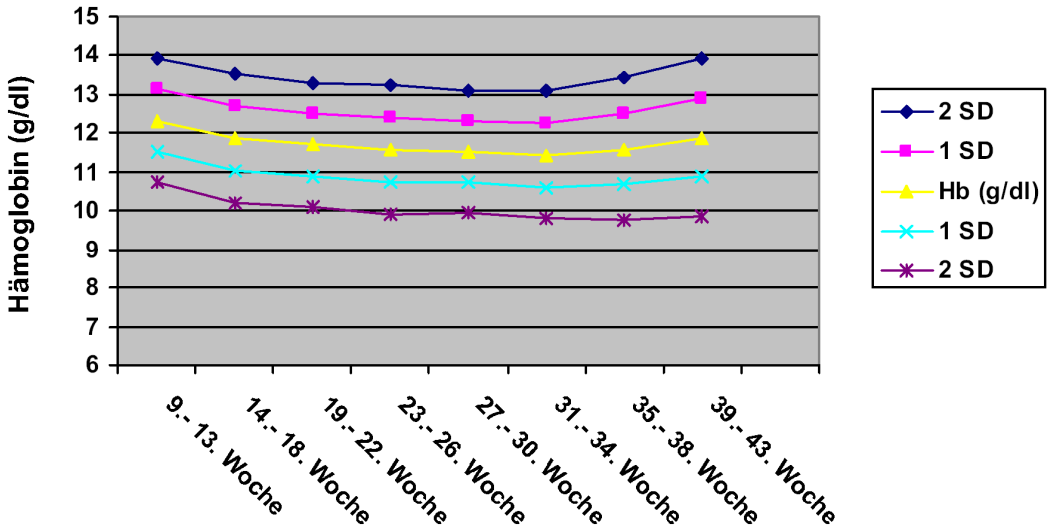

Abbildung 10: Hämoglobinverlauf (g/dl) bei physiologischer Schwangerschaftsanämie {26}

Abkürzungen: Hb= Hämoglobin, SD= Standardabweichung

Abgebildet sind Hämoglobinwerte (y-Achse) von 434 gesunden dänischen Frauen während eines normalen Schwangerschaftsverlaufes (Schwangerschaftswochen auf der x-Achse). Die Daten wurden der oben genannten Quelle entnommen, die Tabelle wurde eigenhändig erstellt.

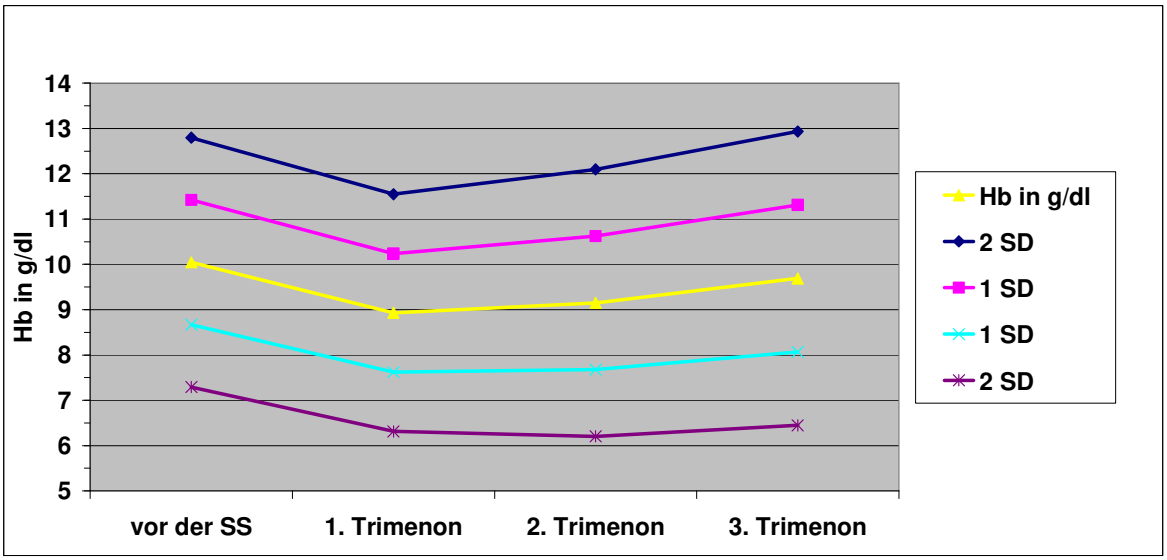

Abbildung 11: Hämoglobinwerte (g/dl) vor und während der Schwangerschaften der CDA II- Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: Hb= Hämoglobin, SD= Standardabweichung, CDA= congenitale dyserythropoetische Anämie

Dargestellt sind die Hämoglobinwerte (Mittelwert; Hb in g/dl) der 16 CDA II-Patientinnen vor und während ihrer insgesamt 44 von uns untersuchten Schwangerschaften. Auf der x-Achse beschreibt der erste Wert das Jahr vor den Schwangerschaften, die folgenden drei das erste, zweite und dritte Trimenon. Zusätzlich sind je zwei Standardabweichungen angegeben.

Tabelle 5: Hämoglobin und Transfusionen im Jahr vor und während der Schwangerschaften der CDA II- Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten); Anmerkung: Im Folgenden sind Schwangerschaften, die nicht vollständig ausgetragen wurden im Verlauf mit „/“ gekennzeichnet. Zur Zeit bestehende Schwangerschaften mit „*“, N= nein, Y= ja, X= nicht bekannt;

CDA-UPN	Schwanger-schaft	Hämoglobin g/dl vor der SS	Transfusion 1. Trimenon	Hämoglobin g/dl 1. Trimenon	Transfusion 2. Trimenon	Hämoglobin g/dl 2. Trimenon	Transfusion 3. Trimenon	Hämoglobin g/dl 3. Trimenon
130/01	1	8,50	X		X		X	
130/01	2	13,00	N	/	/	/	/	/
251/01	1	10,60	N	9,90	N	10,80	N	9,80
251/01	2	11,20	N	10,00	N	12,40	N	10,00
252/01	1	8,50	Y	8,60	Y	9,50	Y	10,80
252/01	2	9,00	Y	9,60	Y	9,70	N	14,00
252/01	3	10,00	N	/	/	/	/	/
252/02	1		N		N		N	
252/02	2	11,80	N	/	/	/	/	/
252/02	3	12,20	N		N		N	
412/01	1	10,70	N	/	/	/	/	/
412/01	2	10,30	N	9,50	N	9,80	N	10,50
412/01	3	10,90	N	/	/	/	/	/
412/01	4	9,20	N	10,10	N	10,10	N	10,80
412/01	5		N	8,80		8,40		9,60
415/01	1	9,80	N	9,80	N	8,70	N	10,00
415/01	2	8,70		/	N	/	/	/
415/01	3	10,70	N	10,70	N	8,30	N	8,00
431/01	1		Y	6,50	Y	7,00	Y	7,50
431/01	2	7,00	Y	10,30	Y	10,00	N	10,90
431/01	3	8,40	N	8,50		/	/	/
467/01	1		N	6,80	N	7,8-8,2	N	8,50
467/01	2		N	7,00	N	6,8-8,0	N	8,00
467/01	3		N	7,60	N	8,4-9,9	N	7,10
505/01	1	9,30	N	9,30	N		N	
510/01	1	9,50	N	9,00	N	8,90	N	10,10
65/01	1				N		N	
65/01	2				N		N	
65/01	3				N		N	
66/01	1							
66/01	2	11,50						
66/01	3	10,50		/	/	/	/	/

CDA-UPN	Schwanger-schaft	Hämoglobin g/dl vor der SS	Transfusion 1. Trimenon	Hämoglobin g/dl 1. Trimenon	Transfusion 2. Trimenon	Hämoglobin g/dl 2. Trimenon	Transfusion 3. Trimenon	Hämoglobin g/dl 3. Trimenon
66/01	4	11,80						
66/02	1		N		N		N	
66/02	1	10,40	N		N		N	
66/02	2		N	/	/	/	/	/
304/01	1	9,80	X	/	/	/	/	/
304/01	2	8,60	N	7,10	Y	6,30	Y	8,30
430/01	1	9,30	N	8,90	N	9,90	N	10,30
430/01	2		N	10,60	N	8,80	N	10,20
259/01	1	9,0	Y	10,4	N	/	N	/
259/01	2	9,0	N	7,8	N	7,9	Y	8,0
259/01	3	9,0	N	9,7	N	8,2	N	7,5
Median		9,90		9,15		9,20		9,90
Mittelwert		10,01		9,30		9,15		9,50
Minimum		7,00		6,50		6,30		7,10
Maximum		13,00		10,70		12,40		14,00
Referenzwert {3}		12,3-15,3		12,3-15,3		12,3-15,3		12,3-15,3

Die Hämoglobinwerte der CDA-Patientinnen vor der Schwangerschaft nahmen Werte zwischen 7,0 und 14,0 g/dl (Median: 10,00; Mittelwert: 10,04) an. Während der Schwangerschaft schwankten die Werte zwischen 6,3 und 14,0 g/dl.

Vier Frauen benötigten während sieben Schwangerschaft Transfusionen.

3.6.2 Blutbild

Tabelle 6: Blutbildparameter (Mittelwerte) im Jahr vor und während der Schwangerschaften der CDA II- Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: MCV= Mittleres korpuskuläres Volumen, CDA= congenitale dyserythropoetische Anämie, (Referenzwerte aus {3})

	Anzahl der Schwangerschaften (n)	Im Jahr vor der Schwangerschaft	1. Trimenon	2. Trimenon	3. Trimenon
MCV 80-96fL	19	91	87	85	84
Erythrozyten 3,8-5,2 T/l	21	3,3	3,2	3,2	3,4
Relative Retikulozyten 0,5 – 2,5 %	16	2,0	9,8	Nicht bekannt	16,4
Leukozyten, 4.3-11,3G/l	21	8,9	9,4	12,0	12,2
Thrombozyten 150 - 450 G/l	22	408,6	330,0	561,0	343,8
Bilirubin 2-21 µM/l	22	48,2	36,4	Nicht bekannt	26,6
Ferritin 10-300 µg/l	17	477,5	246,2	Nicht bekannt	235,0

3.6.3 Komplikationen im Verlauf der Schwangerschaft

Tabelle 7: Komplikationen und Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft der CDA II-Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Anmerkung: Schwangerschaften, die abgebrochen wurden sind pink markiert, Aborte blau; Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten); AB = Antibiotika, SM= Schmerzmittel, ASS= Acetylsalicylsäure

		1. Trimenon		2 .Trimenon		3. Trimenon	
CDA-UPN	Schwangerschaft	Komplikationen	Medikamente	Komplikationen	Medikamente	Komplikationen	Medikamente
066/01	3/4	vag. Blutung					
066/02	2/2						
130/01	1/2	Infektion	AB, SM, Eisen	Infektion	AB	Infektion	AB, SM
130/01	2/2	vag. Blutung, Ulcera duodeni, Synkopen	SM, Calcium, PPI				
251/01	1/2					Infektion	
252/01	1/3		Magnesium				
252/01	3/3						
252/02	2/3						
304/01	1/2						
412/01	1/5	vag. Blutung					
412/01	2/5			Sodbrennen		Sodbrennen	
412/01	3/5	vag. Blutung					
412/01	4/5			Sodbrennen, Rücken-schmerzen			
415/01	2/3	vag. Blutung					
415/01	3/3					vag. Blutung	AB
430/01	1/2					paroxysmale Tachykardien	
431/01	2/3						Eisen
431/01	3/3						
467/01	1/3				Diuretika		Diuretika
467/01	2/3	vag. Blutung					

		1. Trimenon		2 .Trimenon		3. Trimenon	
CDA-UPN	Schwangerschaft	Komplikationen	Medikamente	Komplikationen	Medikamente	Komplikationen	Medikamente
467/01	3/3	vag. Blutung				Vorzeitige Wehen	
259/01	1/3						
510/01	1/1		ASS, Vitarubin				

1. Trimenon:

Vaginale Blutung: bei sieben Schwangerschaften, vier davon waren Aborte

Infektion: eine Schwangerschaft

Andere: Ulcera duodeni und mehrere Synkopen bei einer SS

2. Trimenon

Vaginale Blutung: -

Infektion: -

Andere: Sodbrennen, Rückenschmerzen

3. Trimenon

Vaginale Blutung: eine SS

Infektion: zwei SS

Andere: Sodbrennen, vorzeitige Wehen, paroxysmale Tachykardien

3.6.4 Medikamente

Im ersten Trimenon nahm eine Patientin (130/01) Eisentabletten und während der ganzen Schwangerschaft Antibiotika und Schmerzmittel. In ihrer zweiten Schwangerschaft (Abbruch) nahm sie im ersten Trimenon Calcium und Protonenpumpeninhibitoren.

Eine Patientin nahm im ersten Trimenon Magnesium (525/01) und eine andere (510/01) Aspirin und Vitarubin (Vitamin B-12-Präparat).

Eine Patientin (525/02) nahm im zweiten Trimenon Steroide, eine weitere wurde im 2. und 3. Trimenon mit Diuretika behandelt.

Die Patientin (415/01) nahm im dritten Trimenon Antibiotika. Eine weitere (431/01) Eisenpräparate.

3.6.5 Emesis und Hyperemesis

Bei einem Drittel (16 SS) aller Schwangerschaften litten die Frauen an Übelkeit.

3.6.6 Genussmittel

Eine der Patientinnen rauchte während ihrer ersten Schwangerschaft im ersten Trimenons; sie ließ in der zehnten Schwangerschaftswoche einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen.

Keine der anderen Patientinnen rauchte, trank Alkohol oder nahm Drogen während ihrer Schwangerschaften.

3.6.7 Sonographische Auffälligkeiten beim Kind

Bei fünf der 15 Frauen (11 Schwangerschaften) gab es zum Zeitpunkt ihrer Schwangerschaften keine routinemäßige Ultraschalluntersuchung im Rahmen einer Schwangerschaftsvorsorge.

26 Schwangerschaften von 12 Frauen waren ohne pathologischen Befund. Hinzu kommen vier Aborte von drei Patientinnen und ein Abbruch.

Ein Kind kam mit einem Hydrocephalus zur Welt und verstarb im Alter von zwei Jahren. Zum Zeitpunkt der Schwangerschaft gab es jedoch noch keine Ultraschalluntersuchung.

3.6.8 Invasive Diagnostik

Eine Patientin lies im ersten Trimenon eine Amniozentese (304/01) durchführen, eine weitere Patientin (412/01) im zweiten Trimenon.

3.7 Geburt

3.7.1 Entbindung

Von den 31 ausgetragenen Schwangerschaften wurden 20 (65%) Kinder spontan entbunden und zwölf (39%), davon einmal Gemini, kamen per Kaiserschnitt zur Welt.

3.7.2 Komplikationen während der Geburt

Tabelle 8: Geburtskomplikationen CDA II-Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten), CTG= Kardiotokographie, N = nein, Y = ja, X= nicht bekannt;

CDA-UPN	Schwangerschaft	Präeklampsie/ Eklampsie	Vorzeitiger Blasensprung	Plazentaablösung	Plazenta praevia	Schwangerschafts diabetes	Fruchtwasser-embolie	andere
130/01	1/2	Y	N	N	N	N	N	Erbrechen, Amnesie
252/01	2/3	N	N	Y	N	N	N	N
412/01	2/5	N	Y	N	N	N	N	path. CTG, Stirnlage, grünes Fruchtwasser
412/01	4/5	N	N	N	N	N	N	Beckenendlage
510/01	1/1	N	Y	N	N	N	N	fetaler Stress, Amnioninfektions-syndrom, Antibiose, Fieber, Erbrechen der Mutter
66/01	2/4	N	N	N	N	N	N	Nabelschnurvorfall
66/02	1/2	Y	N	N	N	N	N	N
66/02	1/2	Y	N	N	N	N	N	N

Während acht der 33 (24%) ausgetragenen Schwangerschaften kam es zu Komplikationen. Drei Frauen litten an (Prä-)Eklampsie, zwei hatten einen vorzeitigen Blasensprung. Nur eine Patientin litt an einer vorzeitigen

Plazentaablösung. Keine der Patientinnen entwickelte einen Schwangerschaftsdiabetes. Bei einer Patientin kam es während der Geburt zu starkem Erbrechen und einer Amnesie.

Das Kind einer Patientin hatte ein pathologisches CTG, lag in Stirnlage und hatte grünes Fruchtwasser.

Ein weiteres Kind lag in Beckenendlage. Bei einer weiteren Patientin kam es zum Nabelschnurvorfall.

Eine Patientin litt unter Fieber und Erbrechen, es kam zu fetalem Stress. Ihr Kind entwickelte ein Amnioninfektionssyndrom und wurde antibiotisch behandelt.

3.7.3 Geburtstermin

Tabelle 9: Geburtstermine und Anzahl der Schwangerschaftswochen der CDA II-Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten); SSW= Schwangerschaftswoche; Anmerkung: Im Folgenden sind Schwangerschaften, die nicht vollständig ausgetragen wurden im Verlauf mit „/“ gekennzeichnet. Zur Zeit bestehende Schwangerschaften mit „*“, N= nein, Y= ja, X= nicht bekannt;

CDA-UPN	Schwangerschaft	SSW der Geburt	Termingerecht, Frühgeburt, Übertragung T/F/Ü
130/01	1	39	T
130/01	2	/	/
251/01	1	41	T
251/01	2	39	T
252/01	1	40	T
252/01	2	40	T
252/01	3	/	/
252/02	1	39	T
252/02	2	/	/
252/02	3	38	T
412/01	1	/	/
412/01	2	41	T
412/01	3	/	/
412/01	4	39	T
412/01	5	*	*

CDA-UPN	Schwangerschaft	SSW der Geburt	Termingerecht, Frühgeburt, Übertragung T/F/Ü
415/01	1	38	T
415/01	2	/	/
415/01	3	40	T
431/01	1	X	T
431/01	2	X	T
431/01	3	/	/
467/01	1	39	T
467/01	2	39	T
467/01	3	39	T
505/01	1	39	T
510/01	1	40	T
65/01	1	X	X
65/01	2	X	X
65/01	3	X	X
66/01	1	X	T
66/01	2	X	T
66/01	3	/	/
66/01	4	X	T
66/02	1	39	T
66/02	1	39	T
66/02	2	/	/
304/01	1	/	/
304/01	2	40	T
430/01	1	39	T
430/01	2	41	T
259/01	1	/	/
259/01	2	38	T
259/01	3	39	T

Die Schwangerschaften dauerten im Mittel 39,35 Wochen. Die kürzeste 38 Wochen, die längste 41. Somit kamen alle Kinder termingerecht zur Welt.

3.7.4 Postpartale Untersuchung

Tabelle 10: Postpartale Untersuchung der CDA II-Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten); SGA= Small for gestational age, LBW= Low birth weight; Anmerkung: Im Folgenden sind Schwangerschaften, die nicht vollständig ausgetragen wurden im Verlauf mit „/“ gekennzeichnet. Zur Zeit bestehende Schwangerschaften mit „*“, N= nein, Y= ja, X= nicht bekannt;

CDA-UPN	Schwanger-schaft	SGA Y/N/X	LBW Y/N/X	Gewicht	Größe	Kopfumfang	APGAR-Score
130/01	1	N	N	3150	51	X	X
130/01	2	/	/	/	/	/	/
251/01	1	N	N	3540	53	34	09-10-10
251/01	2	N	N	3380	52	X	09-10-10
252/01	1	X	X	2600	48	X	9-9-9
252/01	2	X	X	3070	51	X	9-9-10
252/01	3	/	/	/	/	/	/
252/02	1	X	X	X	X	X	X
252/02	2	/	/	/	/	/	/
252/02	3	X	X	X	X	X	X
412/01	1	/	/	/	/	/	/
412/01	2	N	N	3170	52	34	9-9-10
412/01	3	/	/	/	/	/	/
412/01	4	N	N	3370	52	35	9-9-10
412/01	5	*	*	*	*	*	*
415/01	1	X	X	3000	51	X	x-10-10
415/01	2	/	/	/	/	/	/
415/01	3	X	X	3200	53	X	x-9-10
431/01	1	X	N	3450	49	X	X
431/01	2	X	N	3500	51	X	X
431/01	3	/	/	/	/	/	/
467/01	1	X	X	3480	51	34	9-9-10
467/01	2	X	X	3770	51	35	9-9-10
467/01	3	X	X	3300	51	X	9-9-10
505/01	1	X	X	3220	52	35	X
510/01	1	X	X	3030	40	33	9-10-10
65/01	1	X	X	X	X	44	X
65/01	2	X	X	X	X	X	X
65/01	3	X	X	X	X	X	X

CDA-UPN	Schwanger-schaft	SGA Y/N/X	LBW Y/N/X	Gewicht	Größe	Kopfumfang	APGAR-Score
66/01	1	X	X	3800	52	X	X
66/01	2	X	X	3900	52	X	X
66/01	3	/	/	/	/	/	/
66/01	4	X	X	4800	54	X	X
66/02	1	N	N	3230	50	38	10-10
66/02	1	N	N	3320	52	39	8-9-10
66/02	2	/	/	/	/	/	/
304/01	1	/	/	/	/	/	/
304/01	2	N	N	3260	50		7-9
430/01	1	N	N	3240	51	32	10-10
430/01	2	N	N	3800	55	36	08-09
259/01	1	/	/	/	/	/	/
259/01	2	N	N	2920	49	34	7-7-10
259/01	3	N	N	3440	50	35	7-10-10
Median				3310	51	35	
Mittelwert				3382	50	36	
Minimum				2600	40	32	
Maximum				4800	55	44	

Im Mittel waren die Kinder bei der Geburt 3382g schwer, das leichteste 2600 g (40. SSW) und das schwerste 4800 g. Die Körperlänge lag zwischen 40 und 55 cm (Mittelwert 50 cm, Median 51 cm). Die Kopfumfänge lagen zwischen 32 und 44 cm (Mittelwert 36 cm, Median 35 cm). Somit lag das Gewicht eines Kindes unterhalb der zehnten Gewichtsperzentile. Und gilt dadurch, per Definition, als zu klein („small for gestational age“).

3.7.5 Erkrankungen und körperliche Fehlbildungen beim Kind

Tabelle 11: Erkrankungen und Fehlbildungen bei Kindern von CDA II- Patientinnen (Deutschland, Schweiz; 1958-2009)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten); SS= Schwangerschaft, N= nein, Y= ja, X= nicht bekannt

CDA-UPN	SS	Erkrankungen beim Kind	Körperliche Fehlbildungen
252/01	1/3	Ikterus (Antibiose)	N
467/01	2/3	N	Trichterbrust
65/01	1/3	X	Hydrocephalus, Skoliose, Hüftdysplasie bds.
65/01	2/3	N	Pulmonalklappenstenose (OP 1966)
66/01	1/4	Ikterus	Zwerchfell fehlgebildet
66/02	1/2	Ikterus	N
66/02	1/2	Ikterus	N
430/01	1/3	N	Strabismus

Von den 33 Lebendgeborenen kamen vier mit einem Ikterus zur Welt. Fünf Kinder kamen mit körperlichen Fehlbildungen zur Welt. Ein Kind kam mit einem Hydrocephalus, einer Skoliose und einer beidseitigen Hüftdysplasie zur Welt und verstarb im Alter von zwei Jahren.

3.8 Schwangerschaften der Mütter

Tabelle 12: Schwangerschaften der Mütter CDA II- kranker Patienten/-innen (Deutschland, Schweiz, Österreich; 1957-1999)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten); SS= Schwangerschaft

Anmerkung: Im Folgenden sind Schwangerschaften mit CDA II-kranken Kindern blau markiert.

CDA-UPN	Gesamtzahl aller SS	Gesamtzahl der standesamtlichen Kinder	Gesamtzahl der Fehlgeburten	Gesamtzahl der Totgeburten	Gesamtzahl der SS-Abbrüche
251	3	3	0	0	0
252	4	3	0	1	0
308	2	2	0	0	0
312	2	2	0	0	0
314	2	2	0	0	0
412	4	4	0	0	0
415	3	2	1	0	0
473	1	1	0	0	0
480	3	4	0	0	0
504	2	2	0	0	0
541	2	2	0	0	0
423	4	4	0	0	0
304	4	3	1	0	0
Summe	36	34	2	1	0

Die Mütter hatten insgesamt 36 Schwangerschaften, davon einmal Gemini. 34 standesamtliche Kinder, zwei Fehlgeburten (6%) und eine Totgeburt (3%).

3.8.1 Verwandtschaftliches Verhältnis der Eltern

Die 13 untersuchten Mütter von Patienten mit CDA hatten 36 Schwangerschaften. Vier Mütter sind mit dem Vater ihrer Kinder verwandt. Es handelt sich hier um 12 Schwangerschaften. Bei einer Mutter war das verwandtschaftliche Verhältnis zum Vater des Kindes nicht zu klären.

3.8.2 Konzeption

Alle Mütter wurden durch natürliche Konzeption schwanger. Keine von ihnen wurde hormonell oder invasiv behandelt.

3.9 Schwangerschaften im Verlauf

3.9.1 Hämoglobinwerte und Transfusionen

Tabelle 13: Hämoglobinwerte (in g/dl) im Jahr vor und während der Schwangerschaft von Müttern CDA II- kranker Patienten/-innen (Deutschland, Schweiz, Österreich; 1975-1999)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten, bzw. des Kindes); SS= Schwangerschaft

Anmerkung: Kinder, die an CDA II erkrankt sind, sind blau markiert

CDA-UPN	CDA-UPN Kind	Schwanger-schaft	Hämoglobin g/dl vor der SS	Hämoglobin g/dl 1. Trimenon	Hämoglobin g/dl 2. Trimenon	Hämoglobin g/dl 3. Trimenon
308	308/01	1	12,0	12,1	12,4	14,5
308	308/02	2	11,3	11,3	12,1	12,0
314	314/01	1		10,8	12,42	
412	412/01	2			12,9	11,5
412		1		13,2	11,8	
412		3			13,4	11,3
412		4			9,9	10,2
504	504/01	1	13,0	13,2	12,4	12,0
504		2	13,1	13,6	12,7	13,4
Mittelwert			13,05	13,4	12,2	11,72
Minimum			11,3	10,8	9,9	10,2
Maximum			13,1	13,6	13,4	14,5
Median			12,5	12,65	12,4	12,0
Referenzwert {3}			12,3-15,3	12,3-15,3	12,3-15,3	12,3-15,3
Zahl der Schwangerschaften			4	6	9	7

Es sind nur bei fünf Müttern Mutterpässe und damit Hb-Werte vorhanden. Es war nicht möglich noch mehr zusätzliche Informationen über Blutbilder oder gar spezielle Blutuntersuchungen zu bekommen. Da die meisten Schwangerschaften schon lange zurückliegen, war es - mit zwei Ausnahmen - nicht möglich Daten bei den behandelnden Gynäkologen oder Frauenkliniken zu erfragen.

Keine der Mütter benötigte im Jahr vor oder während der Schwangerschaft Bluttransfusionen.

3.9.2 Komplikationen während der Schwangerschaft

Tabelle 14: Komplikationen während der Schwangerschaften von Müttern CDA II-kranker Patienten/-innen (Deutschland, Schweiz, Österreich; 1957-1999)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten, bzw. des Kindes); SS= Schwangerschaft, SSW= Schwangerschaftswoche, N= nein, Y= ja, X= nicht bekannt

Anmerkung: Kinder, die an CDA II erkrankt sind, sind blau markiert

			1.Trimenon				2.Trimenon				3.Trimenon			
CDA-UPN	CDA-UPN Kind	SS	keine	vaginale Blutung	Infektion	andere	keine	vaginale Blutung	Infektion	andere	keine	vaginale Blutung	Infektion	andere
308	308/1	1	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
308	308/02	2	Y	Y	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
314	314/01	1	N	N	Y	Wehen	Y	N	N	N	Y	N	N	N
314		2	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
473	473/01	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
412	412/01	2	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
412		1	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
412		3	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
412		4	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
504		1	Y	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	Wehen in der 37.SSW
504	504/01	2	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
415	415/01	1	Y	N	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	N	N
415		2	N	Y	N	N	/	/	/	/	/	/	/	/
415	415/02	3	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
312		1	X	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N

			1.Trimenon				2.Trimenon				3.Trimenon			
CDA-UPN	CDA-UPN Kind	SS	keine	vaginale Blutung	Infektion	andere	keine	vaginale Blutung	Infektion	andere	keine	vaginale Blutung	Infektion	andere
312	312/01	2	X	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
480		1	X	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
480	480/01	2	X	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	„Ausschlag am ganzen Körper“
480	Gemini	3	X	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
251	251/01	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
251		2	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
251		3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
252	252	1	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
252	252/01	2	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
252	252	3	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
252	252	4	X	X	X	X	X	X	X	X	/	/	/	/
541		1	N	N	Y	Harnwegs-infekt	Y	N	N	N	Y	N	N	N
541	541/01	2	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
423		1	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
423		2	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
423		3	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
423	423/01	4	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
304		1	X	X	X	X	/	/	/	/	/	/	/	/
304		2	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
304	304/01	3	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N
304		4	Y	N	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N

Im ersten Trimenon hatten zwei Frauen vaginale Blutungen, eine davon erlitt einen Abort, eine hatte einen Harnwegsinfekt und eine Mutter hatte „leichte Wehen“.

Im zweiten Trimenon hatte eine Frau vaginale Blutungen.

Im dritten Trimenon kam es bei einer Frau zu einer anaphylaktischen Reaktion (genaueres ist nicht bekannt).

Bei neun der 36 Schwangerschaften war eine Anamnese nicht möglich. Eine Frau erlitt eine Amnesie nach einer Subarachnoidalblutung, so war nur eine Fremdanamnese möglich. Auch bei den Familien türkischer Abstammung war es schwierig genaue Angaben zu bekommen, da keine Schwangerschaftsvorsorge erfolgte.

3.9.3 Medikamente

Keine der Mütter nahm während der Schwangerschaft Medikamente ein. Eine Frau bekam von der Hebamme „pflanzliche Salben“.

3.9.4 Emesis und Hyperemesis

Drei Frauen litten bei allen ihren Schwangerschaften (7) an morgendlicher Übelkeit im 1.Trimenon, eine Frau bei ihrer ersten Schwangerschaft im 1. und 2. Trimenon.

3.9.5 Zigaretten, Alkohol und Drogen

Eine Frau rauchte stark während ihrer beiden Schwangerschaften. Sonst rauchte keine der Befragten während der Schwangerschaft, es wurde auch kein Alkohol getrunken oder andere Drogen konsumiert.

3.9.6 Sonographische Auffälligkeiten beim Kind

Bei 8 Frauen (18 Schwangerschaften) gab es keine sonographischen Auffälligkeiten beim Kind. Bei 5 Müttern und deren 18 Schwangerschaften gab es jedoch noch keine sonographische Kontrolle im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge.

3.9.7 Invasive Diagnostik

Bei keiner Frau wurde eine invasive Diagnostik wie die Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie vorgenommen.

3.10 Geburt

Drei der 34 Kinder (9%) kamen per Kaiserschnitt zur Welt. Bei einer Frau ist die Art der Geburt unbekannt.

3.10.1 Komplikationen während der Geburt

Tabelle 15: Geburtskomplikationen der Schwangerschaften von Müttern CDA II-kranker Patienten/-innen (Deutschland, Schweiz, Österreich; 1957-1999)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten, bzw. des Kindes); SS= Schwangerschaft, N= nein, Y= ja, X= nicht bekannt

Anmerkung: Kinder, die an CDA II erkrankt sind, sind blau markiert

CDA-UPN	CDA-UPN Kind	Schwanger-schaft	Präeklampsie/ Eklampsie	Vorzeitiger Blasensprung	Plazentaablösung	Plazenta praevia	Schwangerschafts-diabetes	Fruchtwasser-embolie	andere
308	308/01	1	N	N	N	N	N	N	Kindl. Infektion
308	308/02	2	N	N	N	N	N	N	N
314	314/01	1	N	N	Y	N	N	N	N
314	314/02	2	N	N	N	N	N	N	N
473	473/01								
412	412/01	2	N	N	N	N	N	N	N
412		1	N	N	N	N	N	N	N
412		3	N	N	N	N	N	N	Steißlage
412		4	N	N	N	N	N	N	N
504	504/01	1	N	N	N	N	N	N	N
504	504/02	2	N	N	N	N	N	N	N
415	415/01	1	N	N	N	N	N	N	N
415		2							
415	415/02	3	N	N	N	N	N	N	N
312	312/02	1	N	N	N	N	N	N	N
312	312/01	2	N	N	N	N	N	N	N
480	480/02	1	X	N	N	X	N	N	N
480	480/01	2	X	N	X	N	N	X	N
480	480/03/0	3	N	N	N	X	N	X	N

CDA-UPN	CDA-UPN Kind	Schwanger-schaft	Präeklampsie/ Eklampsie	Vorzeitiger Blasensprung	Plazentaablösung	Plazenta praevia	Schwangerschafts-diabetes	Fruchtwasser-embolie	andere
	4								
251	251/01	1	X	X	X	X	X	X	X
251	251/01	2	X	X	X	X	X	X	X
251	251/01	3	X	X	X	X	X	X	X
252		1	X	X	X	X	X	X	X
252	252/01	2	X	X	X	X	X	X	X
252		3	X	X	X	X	X	X	X
252		4							
541		1	N	N	N	N	N	N	N
541	541/01	2	N	N	N	N	N	N	Plazenta "verfärbt"
423		1	N	N	N	N	Y	N	N
423		2	N	N	N	N	Y	N	N
423		3	N	N	N	N	Y	N	N
423	423/01	4	N	N	N	N	Y	N	N
304		1							
304		2	N	N	N	N	N	N	N
304	304/01	3	N	N	N	N	N	N	N
304		4	N	N	N	N	N	N	N

Keine der Frauen litt an einer Präeklampsie/Eklampsie, einem vorzeitigen Blasensprung, Plazenta praevia oder einer Fruchtwasserembolie. Eine der Frauen hatte eine Plazentaablösung (3%), eine hatte eine „verfärbte“ Plazenta. Eine Frau hatte während allen vier Schwangerschaften einen Schwangerschaftsdiabetes (vier von 36 Schwangerschaften, 11%). Ein Kind wurde während der Geburt mit dem CMV-Virus infiziert.

3.10.2 Geburtstermin

Im Durchschnitt kamen die Kinder in der 39,2 SSW zur Welt. 31 der 33 Schwangerschaften wurden termingerecht beendet. Eine Frau hatte eine Frühgeburt, ein Kind wurde übertragen.

3.10.3 Postpartale Untersuchung

Tabelle 16: Postpartale Untersuchungen der Kinder von Müttern CDA II- kranker Patienten/-innen (Deutschland, Schweiz, Österreich; 1957-1999)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten, bzw. des Kindes); SS= Schwangerschaft, SGA= Small for gestational age, LBW= Low birth weight, N= nein, Y= ja, X= nicht bekannt, f= weiblich, m= männlich;

Anmerkung: Kinder, die an CDA II erkrankt sind, sind blau markiert

CDA-UPN	SS	SGA Y/N/X	LBW Y/N/X	Gewicht	Größe	Kopfumfang	APGAR-Score
308	1	N	N	3230	52	34	8/9/10
308	2	N	N	2900	49	34	9/10/10
314	1	N	N	3450	52	35	8-9-9
314	2	N	N	3000	54	34	9-10-10
473	1						
412	2	N	N	3480	50	35,5	
412	1	N	N	3000	50	35	9-X-X
412	3	N	N	3100	52	35	9-10-10
412	4	N	N	3220	51	34	9-10-10
504	1	N	N	3320	49	35	9-10-10
504	2		N	2640	49	33,5	10-10
415	1	N	N	3000	50		
415	2						
415	3	N	N	3000	50		
312	1	X	X				
312	2	X	X				
480	1	N	N	3100			
480	2	X	Y	2500			
480	3	X	N	3000(f) und 2810(m)			
251	1	X	X				
251	2	X	X				
251	3	X	X				
252	1	X	X				
252	2	X	X				
252	3	X	X				
252	4	X	X				
541	1	X	X				
541	2	X	X				
423	1	X	N	2950	51	33	
423	2	X	X	3350	53	34	

CDA-UPN	SS	SGA Y/N/X	LBW Y/N/X	Gewicht	Größe	Kopfumfang	APGAR-Score
423	3	X	X				
423	4	X	X				
304	1	X	X				
304	2	X	X	3500			
304	3	X	X	3300			
304	4	X	X	3300			
Mittelwert				3123,2	50,8	34,3	
Minimum				2500	49	33	8
Maximum				3500	54	35,5	10

Bei 21 der 34 Kinder war ein Mutterpass vorhanden und damit das Geburtsgewicht bekannt. Im Mittel wogen die Kinder bei Geburt 3123 g. Das leichteste Kind wog bei Geburt 2500 g, das schwerste 3500 g. Die Kinder hatten eine Körperlänge zwischen 49 cm und 54 cm (durchschnittlich 50,8 cm). Der Kopfumfang betrug im Durchschnitt 34,3 cm.

Bei nur neun Kindern ist das APGAR-Schema bekannt. Sechs Kinder erhielten 9-10-10 als APGAR-Score, eines 8-9-10 und eines 8-9-9.

Keines der Kinder, von dem alle Daten vorhanden sind, war am Tag der Geburt zu klein (Small for Gestational Age). Eines wog 2500 g und damit an der Grenze zu einem zu geringen Geburtsgewicht (Low Birth Weight).

3.10.4 Erkrankungen und körperliche Fehlbildungen beim Kind

Tabelle 17: Erkrankungen der Kinder von Müttern CDA II- kranker Patienten/-innen (Deutschland, Schweiz, Österreich; 1957-1999)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie), UPN= Unique patient number (Kennnummer der CDA II- Patienten, bzw. des Kindes); SS= Schwangerschaft, N= nein, Y= ja, X= nicht bekannt

Anmerkung: Kinder, die an CDA II erkrankt sind, sind blau markiert

CDA-UPN	CDA-UPN Kind	SS	Erkrankungen beim Kind	Körperliche Fehlbildungen
308	308/01	1	perinatale CMV-Infektion, Hb 7 g/dl in dritter Lebenswoche, CDA II	hypoplastische Niere re. mit Nierenarterienstenose
308	308/02	2	CDA II	Leistenbruch
314	314/01	1	CDA II	N
314	314/02	2	N	N
473	473/01	1	CDA II	Makrocephalie
412	412/01	2	CDA II	N
412		1	N	N
412		3	N	N
412		4	N	N
504	504/01	1	CDA II	Hüftdysplasie bds.
504	504/02	2	Ikterus	N
415	415/01	1	Ikterus, CDA II	N
415		2		
415	415/02	3	Ikterus, CDA II	N
312	312/02	1	N	N
312	312/01	2	CDA II	
480	480/02	1	N	N
480	480/01	2	CDA II	N
480	480/03/04	3	N	N
251		1	N	N
251		2	N	N
251	251/01	3	Neugeborenenikterus, CDA II	N
252		1	N	N
252	252/01	2	CDA II	N
252		3	N	N
252		4		
541		1	Ikterus	N
541	541/01	2	Ikterus, CDA II	hoher Gaumen

CDA-UPN	CDA-UPN Kind	SS	Erkrankungen beim Kind	Körperliche Fehlbildungen
423		1	N	N
423		2	N	N
423		3	N	N
423	423/01	4	CDA II	N
304		1		
304		2	N	N
304	304/01	3	CDA II	N
304		4	N	N

Von den 34 Lebendgeborenen ist bei 15 heute eine CDA II diagnostiziert (44%), hiervon haben zwei Frauen 2 Kinder mit CDA II.

Kinder ohne CDA:

- Von den 19 Kindern hatten 2 einen Neugeborenenikterus (11%).
- Ein weibliches Neugeborenes ist körperlich und geistig stark behindert (Geschwisterkind CDA II, siehe unten)

Kinder mit CDA:

- Ein Mädchen (CDA II) hatte eine perinatale CMV-Infektion mit einem Hb-Wert von 7 mg/dl im Alter von 7 Wochen (Normwert: 10,3-17,9 mg/dl). Hinzu kommen eine hypoplastische rechte Niere und Nierenarterienstenose beidseits
- Eines hat eine Hüftdysplasie beidseits.
- Ein Mädchen hat beidseits Leistenbrüche
- Ein Junge hat zum Zeitpunkt der Geburt eine Makrozephalie
- Bei einem Mädchen wird im Neugeborenenalter ein hoher Gaumen beschrieben (sog. Anämiegaumen), hinzu kommt ein Neugeborenenikterus (Schwester körperlich und geistig retardiert, siehe oben)
- Von den CDA-Kindern haben 4 einen Neugeborenenikterus (27%)

Im Zeitverlauf:

- Vier der Kinder mit CDA werden in ein Transfusionsprogramm aufgenommen (21%); zwei von ihnen werden in ihrer Kindheit splenektomiert, eine im Alter von 26 Jahren
- Auffällig ist, dass die Kinder, die chronisch transfundiert werden Schwierigkeiten in ihrer Entwicklung haben (zu spätes Krabbeln, spezielle Physiotherapie zum Laufen lernen, schlechte schulische Leistungen, häufiges Abbrechen einer Ausbildungsstelle usw.)

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen unserer Studie konnten die Daten von 24 CDA II-Patientinnen und 13 Müttern von sowohl CDA II-Patientinnen als auch von CDA II-Patienten aus 25 Familien untersucht werden. Dabei handelt es sich um Daten aus einem Zeitraum von 43 Jahren (1957-2010). Im deutschsprachigen europäischen Raum sind 70 von CDA II betroffene Menschen bekannt, die über 42 Jahre begleitet wurden {18}. Auch wenn das Patientenkollektiv aufgrund der Seltenheit der Krankheit klein ausfällt, war die Bereitschaft und Mitarbeit der Patienten/innen sehr groß (78%). Von insgesamt 50 ausgewählten Patienten gaben 25 (86%) Patientinnen und 21 (67%) Patienten ihr Einverständnis. Zusätzlich konnten von 13 Müttern Daten erhoben werden. Allen Patienten wurde zugesichert, dass die erhobenen Daten anonymisiert (als CDA-UPN) verwendet werden, der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen und damit der Datenschutz gewährleistet wird. Die Daten wurden zu einem großen Teil retrospektiv erhoben. Viele der Betroffenen wurden zu Hause besucht und der entwickelte Fragenbogen im Gespräch gemeinsam ausgefüllt. Hieraus ergab sich auch das Problem der Vollständigkeit von Daten. Vor allem bei den Schwangerschaften, die lange zurücklagen war es schwer die Daten mit der gewünschten Genauigkeit zu erfassen. Oft gab es keine ärztlichen Dokumente, so dass ausschließlich die Erinnerung der Patienten/innen zum Ausfüllen des Fragebogens blieb. Einige Daten wurden auch prospektiv erhoben und eine Frau während ihrer Schwangerschaft begleitet. Auffallend war die Offenheit und Dankbarkeit der Betroffenen uns gegenüber. Das Interesse an der eigenen Krankheit, Vertrauen und der Wille „anderen Patienten damit weiterzuhelfen“ stand bei den meisten Gesprächen im Vordergrund; auch wenn die Themen der Gespräche teilweise unangenehme Bereiche berührten und sehr privat wurden.

Nach Abschluss der Datenerhebung gebar eine CDA II-Patientin einen gesunden Jungen per Kaiserschnitt. Eine weitere Patientin ist nun zum ersten Mal

schwanger. Sie werden weiterhin betreut und die Daten in das CDA-Register aufgenommen. Die Ergebnisse fließen aber nicht mehr in diese Arbeit mit ein.

Zusätzlich wurden 21 Männer oder ihre Eltern angeschrieben und gebeten ihr Einverständnis zur Datenerhebung zu geben; 14 davon waren bereit bei der Studie mitzuwirken. Vier davon sind Kinder (5, 8, 9 und 11 Jahre alt). Einer der Jungen leidet an Hypogonadismus. Bei weiteren zwei Männern ist ein Hypogonadismus bekannt. Acht Männer sind kinderlos, zwei haben Kinder. Mit einem der Patienten wurde im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts ein Interview geführt, in dem deutlich wurde, dass der bestehende Kinderwunsch aufgrund der Krankheit und der damit einhergehenden psychischen und physischen Mehrbelastung nicht verwirklicht werden kann (siehe 3.4 Psychosoziale Aspekte). Die Rate der Patienten mit Hypogonadismus (21%) scheint damit weit über der der infertilen Frauen zu stehen. Eine genauere Betrachtung der Fertilität der Männer mit CDA II konnte jedoch im Rahmen dieser Studie nicht durchgeführt werden.

4.2 Patientinnen mit CDA II

4.2.1 Anzahl der Schwangerschaften, Fertilität, Kinderwunsch und ärztliche Beratung

In unserer Arbeit wurden 44 Schwangerschaften von 17 Frauen untersucht (sieben der 25 Frauen sind kinderlos). Es kamen 33 Kinder zur Welt, darunter einmal Zwillinge. Unter den 44 Schwangerschaften kam es vier Mal (9%) zu einer Fehlgeburt und sieben Schwangerschaften (16%) wurden abgebrochen (darunter einmal Gemini). Die Schwangerschaftsabbrüche wurden - mit einer Ausnahme - aus persönlichen Gründen vorgenommen. Einer Patientin aus der Schweiz wurde aus medizinischen Gründen vom Erhalt der Schwangerschaft abgeraten (siehe 3.4 Psychosoziale Aspekte). Es gab keine Totgeburt. Laut statistischem Bundesamt gab es 2009 16% Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland, die Zahl der Fehlgeburten lag im Jahr 2000 bei 12%. Eine statistische Bearbeitung unserer Zahlen ist aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Schwangerschaften und

der unterschiedlichen Daten der Gesamtbevölkerung im Untersuchungszeitraum nicht sinnvoll; es ergibt sich aber aus unseren Untersuchungen kein Anhalt dafür, dass die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche oder Aborte über der Zahl im entsprechenden Bevölkerungsdurchschnitt liegt. Jedoch war es uns nicht möglich genaue Zahlen zu Aborten und Fehlgeburten in Deutschland im Zeitraum zwischen 1960 und 1990 zu bekommen, diese liegen beim statistischen Bundesamt nicht vor.

Sieben Frauen (28%) wurde schon einmal von ärztlicher Seite aufgrund der bestehenden Grunderkrankung von einer Schwangerschaft abgeraten. Die Patientinnen berichten häufig über Unwissen von Seiten der Ärzte über ihre Grunderkrankung, mangelnde Beratung und damit einhergehende Verunsicherung. Auffallend ist, dass – trotz des häufigen Abratens von einer Schwangerschaft durch die behandelnden Ärzte – keine der Frauen sich von ihrem Kinderwunsch abbringen ließ. Allerdings litten sie unter der psychischen Belastung, fühlten sich allein gelassen und schlecht beraten. Ein Kind gegen den ärztlichen Rat auszutragen war für einige Frauen eine große Belastung. Zwei Patientinnen ließen eine pränatale Diagnostik durchführen. Eine Patientin ließ im ersten Trimenon eine Amniozentese durchführen, eine weitere Patientin im zweiten Trimenon.

Patientinnen mit Thalassämie sind häufig infertil {4}. Sexuelle Ateleiosis, primäre und sekundäre Amenorrhoe, die durch Hämosiderose und hypogonadotroper Hypogonadismus bedingt sind, wurden von Skordis et al. bei Patientinnen mit Thalassämie beschrieben {36}. Patientinnen mit β-Thalassämia major treten zu 40% verspätet in die Pubertät ein und die Hälfte hat eine gestörte Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse {2}. Die Patientinnen benötigen häufiger eine Stimulation der Ovarien zur Verwirklichung ihres Kinderwunsch als gesunde Frauen {40, 4}. Durch die bei CDA II typische erhöhte Eisenaufnahme und die damit einhergehende Eisenüberladung kommt es zu Schädigungen der Organe, unter anderem zu einer Gonadeninsuffizienz. Auch bei unseren Patientinnen wurden sowohl im Jahr vor der Schwangerschaft als auch in den Schwangerschaften erhöhte Ferritinwerte gemessen. Zwei der 25 untersuchten Patientinnen (8%)

leiden unter sekundärer Amenorrhoe. Jedoch hatte keine der Patientinnen einen unerfüllten Kinderwunsch und wurden alle auf natürliche Weise schwanger.

Eine 23-jährige Patientin ist türkischer Abstammung, unverheiratet und hatte noch keinen Geschlechtsverkehr. Seit ihrer Splenektomie 2008 leidet sie unter sekundärer Amenorrhoe. Eine weitere Patientin leidet nach zwei Schwangerschaften (eine Lebendgeburt und ein Abbruch) seit ihrem 30. Lebensjahr unter sekundärer Amenorrhoe. Eine Patientin versuchte über 6 Jahre schwanger zu werden. Sie war 4 Jahre in gynäkologischer Behandlung und führt mehrere Hormontherapien durch, die jedoch erfolglos blieben. Danach folgten zwei In-vitro-Fertilisationen und drei intracytoplasmatische Spermieninjektion, ebenfalls ohne Erfolg. Die Patientin begab sich in homöopathische Behandlung und Akupunktur. Nach mehreren Sitzungen wurde sie auf natürliche Weise schwanger.

Trotz der, im Vergleich zu Thalassämie-Patientinnen, geringeren Rate an Fertilitätsstörungen zeigt sich, wie wichtig es ist Patientinnen mit CDA II interdisziplinär zu beraten. Die Eisenüberladung sollte medikamentös behandelt werden, um eine sekundäre Hämochromatose zu verhindern und eine natürliche Reproduktion zu ermöglichen.

4.2.2 Komplikationen in der Schwangerschaft

Es gibt viele Studien, die sich mit Anämien unterschiedlicher Ätiologie im Zusammenhang mit Schwangerschaften und die damit verbundenen Komplikationen beschäftigen. Jedoch gibt es keinerlei Studien über CDA II im Bezug auf Schwangerschaften und Geburtsverläufe. Es gibt nur eine Arbeit, die sich mit Schwangerschaften beschäftigt, jedoch bei CDA I-Patientinnen {32}. In dieser Studie wurden 6 Beduininnen (mit CDA I) in der Wüste Negev (Israel) mit 28 Schwangerschaften über 15 Jahre beobachtet. Alle 26 Schwangerschaften kamen auf natürliche Weise zustande. In mehr als 60% der Schwangerschaften von Patienten mit CDA I kam es zu Komplikationen. Während einer Schwangerschaft kam es zum Abort, ein Kind wurde in der 26. Schwangerschaftswoche tot geboren. Über 30% der Kinder wurden mit Hilfe eines

Kaiserschnittes geboren. Über 40% der Neugeborenen hatten ein zu geringes Geburtsgewicht {32}.

In den von uns untersuchten Schwangerschaften benötigten fünf Frauen im Jahr vor ihrer Schwangerschaft Transfusionen. Vier von 16 (25%) Frauen erhielten während ihrer 7 der 44 (16%) Schwangerschaften Transfusionen. Zwei Frauen benötigten während zwei ihrer insgesamt drei Schwangerschaften Transfusionen; die dritte Schwangerschaft wurde jeweils nicht ausgetragen. Eine Patientin benötigte direkt nach der Geburt Transfusionen, eine weitere Frau während einer ihrer zwei Schwangerschaften, die zweite Schwangerschaft war ein Abort. Im Vergleich benötigten schwangere Sichelzellanämie-Patientinnen in 32% Transfusionen, Beduininnen mit CDA I in 64% {41, 32}.

Während 14 der 44 (27%) von uns untersuchten Schwangerschaften kam es zu Komplikationen. Es kam zu vier Aborten (9%) und sieben (16%) Schwangerschaftsabbrüchen. Meist handelte es sich um weniger gravierende Komplikationen wie Sodbrennen, Rückenschmerzen, aber auch um Infektionen des Urogenitaltraktes. Bei einer Patientin kam es im ersten Trimenon zu mehreren Synkopen, weitere zwei Frauen litten im dritten Trimenon unter paroxysmalen Tachykardien bzw. vorzeitigen Wehen. So sind unter den von uns untersuchten Schwangerschaften sehr viel weniger Komplikationen zu beobachten als unter denen der Beduininnen mit CDA I (siehe oben). In 16% (7 Schwangerschaften) kam es zu vaginalen Blutungen, in vier Fällen im Zusammenhang mit einem Abort. Im Vergleich mit der Rate vaginaler Blutungen in der frühen Schwangerschaft von 3% des Bundesamtes für Statistik (2000) zeigen Patientinnen mit CDA II eine höhere Rate. Ultraschallauffälligkeiten während der Schwangerschaft waren bei keiner der Frauen zu beobachten, jedoch gab es bei einem Großteil der untersuchten Schwangerschaften noch keine routinemäßigen Sonographien im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen. Eines der Kinder kam mit einem Hydrocephalus zur Welt und verstarb im Alter von zwei Jahren.

4.2.3 Laborparameter in der Schwangerschaft

Die chronische Anämie bei CDA II-erkrankten ist normozytär oder leicht mikrozytär mit Hb-Werten meist zwischen 7-12 g/dl {19}. Von 16 Patientinnen war es uns möglich die Hb-Werte vor und während ihrer Schwangerschaften auszuwerten. Im Jahr vor den jeweiligen Schwangerschaften lagen die Hb-Werte im Mittel bei 10,1 g/dl (zwischen 7 und 13 g/dl), fünf Frauen waren in dieser Zeit transfusionsbedürftig. Während des ersten, zweiten und dritten Trimenon lagen die Hb-Werte im Durchschnitt bei 8,9 g/dl, 9,1 g/dl und 9,5 g/dl. Der niedrigste Hb-Wert lag bei 6,3 g/dl im zweiten Trimenon. In der Arbeit von Shalev et al. lagen die Hb-Werte während der Schwangerschaft zwischen 7,5 g/dl und 7,7 g/dl {32}. So waren die Hb-Werte von CDA II-Patientinnen während der Schwangerschaft im Mittel höher als die der CDA I-Patientinnen und die Rate an benötigten Transfusionen geringer.

Die Anämie unserer Patientinnen blieb auch während der Schwangerschaft normozytär. Aufgrund der ineffektiven Erythropoese im Rahmen der CDA II ist die Erythrozytenzahl vermindert. Die Werte bleiben während der Schwangerschaft immer unterhalb des Normbereichs. Die relative Retikulozytenzahl kann bei CDA II erhöht sein {16}. Auch während der Schwangerschaft nahmen die Retikulozyten Werte zwischen 0,3 und 32 % an, jedoch ist zu beachten, dass es wenige Patientinnen gab, bei denen diese Werte kontrolliert und dokumentiert wurden. Die Leukozyten waren vor der Schwangerschaft und im 1. Trimenon normwertig; im 2. und 3. Trimenon leicht erhöht. Bei den beiden Patientinnen mit den höchsten Leukozytenwerten kam es zu Geburtskomplikationen (Amnioninfektionssyndrome bzw. grün-gelbliches Fruchtwasser, pathologisches CTG, was in Zusammenhang mit einer Chorionamnionitis oder einer fetalen Hypoxie stehen könnte). Die Thrombozytenzahlen sind normwertig bis erhöht, jedoch konnten auch hier nur wenige Daten ausgewertet werden. Als Zeichen des vermehrten Hämoglobinumsatzes steigt das indirekte Bilirubin bei der CDA II über die Normwerte an. Auch während der Schwangerschaft sind die Werte erhöht, jedoch weniger stark als vor der Schwangerschaft. Da es im Rahmen der CDA II zur einer vermehrten Eisenaufnahme kommt, die mit einer Eisenüberladung einhergeht, ist die Bestimmung des Serumferritins wichtig. In der Studie über die Beduininnen

lagen die Serumferritinwerte bei 1362 ± 592 µg/l {32}. Die Werte unserer CDA II-Patientinnen lagen vor der Schwangerschaft im Mittel bei 478 µg/l, im 1. Trimenon bei 246 µg/l und im 3. Trimenon bei 235 µg/l. Aufgrund der mutmaßlichen Teratogenität nahm keine der Patientinnen während der Schwangerschaft Eisenchelatoren ein. Dadurch wäre ein weiterer Anstieg der Serumferritinwerte zu erwarten gewesen, jedoch sind die Werte in der Schwangerschaft im Vergleich zur Zeit vor der Schwangerschaft niedriger.

4.2.4 Geburt, Geburtsverlauf und Komplikationen

Bei den von uns untersuchten Schwangerschaften kam es bei 11 (35%) zu Geburtskomplikationen. Drei Frauen litten an Präeklampsie (10%). In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben zum Vorkommen von Präeklampsie in der Normalbevölkerung, die ein Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit und einem zu geringen Geburtsgewicht darstellt, zwischen 2% und 5% (und bis zu 15%, abhängig von Body-Mass-Index, Blutdruck, ethnischer Herkunft und Nikotinkonsum) {34, 5}. Auch in der Beduinenstudie waren die Odds Ratios für Präeklampsie und fetalen Distress leicht erhöht (jedoch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe nicht signifikant) {32} . Bei zwei Geburten (5%) der CDA II-Patientinnen kam es zu einem vorzeitigen Blasensprung. Ein vorzeitiger Blasensprung steht oft im Zusammenhang mit einer Frühgeburt, neonatalem Atemnotsyndrom und einer vorzeitigen Plazentaablösung {22}, was sich in unserer Arbeit nicht bestätigte. Jedoch hatten beide Geburten, die mit einem vorzeitigen Blasensprung einhergingen, auch zusätzliche Komplikationen wie ein pathologisches CTG bzw. ein Amnioninfektionssyndrom mit fetalem Distress. Weitere Komplikationen in unserer Untersuchung waren Übelkeit, Erbrechen und eine Amnesie, Nabelschnurvorfall und Beckenendlage; es kam in nur einem Fall (2%) zu fetalem Distress (siehe oben) im Rahmen eines Amnioninfektionssyndroms. Schwangere Patientinnen mit Thalassemia intermedia zeigen eine weit höhere Komplikationsrate während der Schwangerschaft, als die von uns bei CDA II-Patientinnen ermittelten bei CDA II-Patientinnen. Bei Thalassemia intermedia kommt es in 57% zu intrauteriner Wachstumsretardierung, in 11% zu Totgeburten in der 36. SSW und in 22% zu einer Fehlgeburt {27}. Von den 31 ausgetragenen Schwangerschaften der CDA II-

Patientinnen wurden 20 (65%) Kinder spontan entbunden und 12 (39%), davon einmal Gemini, kamen per Kaiserschnitt zur Welt. Es gab keinen vorzeitigen Kaiserschnitt. In der Arbeit über die Beduininnen lagen die Geburten per Kaiserschnitt bei 36% {32}; die Rate der von uns untersuchten vorzeitigen Kaiserschnitte war vergleichbar mit der von gesunden Frauen. 2003 kamen, laut Statistischem Bundesamt, 26% der Kinder in Deutschland per Kaiserschnitt zur Welt. So ergibt sich hier kein Unterschied zwischen Geburten von CDA I und CDA II-Patientinnen, jedoch eine höhere Kaiserschnittrate im Vergleich mit deutschen Frauen. Alle Kinder kamen termingerecht zur Welt. Die Schwangerschaften dauerten im Mittel 39,35 Wochen, die kürzeste 38, die längste 41 Wochen. Unter den Beduininnen gab es 21% Frühgeburten (jedoch waren viele der Frauen während der Schwangerschaft nie oder nur einmal bei einer Kontrolluntersuchung) {32}. So konnte in unserer Arbeit ein Zusammenhang zwischen maternaler Anämie und Frühgeburtlichkeit nicht nachgewiesen werden {37}.

4.2.5 Auswirkungen der maternalen CDA II auf das Neugeborene

Es gibt in der Literatur viele Arbeiten, die sich mit den Auswirkungen einer Anämie auf Neugeborene beschäftigen {42, 37, 43, 15}. Gut untersucht sind auch die Zusammenhänge einer Thalassämie auf das Outcome der Kinder {27, 28, 33}.

In unserer Untersuchung waren die Kinder (von 26 Kindern war das Geburtsgewicht bekannt) bei der Geburt durchschnittlich 3382 g schwer (2600 – 4800 g). 18 (69%) waren zwischen 3000 und 3500 g schwer, sechs (23%) schwerer als 3500g und zwei (8%) leichter als 3000g. Somit lag das Gewicht eines Kindes unterhalb der zehnten Gewichtsperzentile und gilt dadurch, per Definition, als zu klein („small for gestational age“). Ein Kind lag mit 40 cm Körperlänge unterhalb der dritten Längenperzentile. Laut Statistischem Bundesamt wogen 2008 in Deutschland 37% der Kinder zwischen 3000 und 3500g, 30% der Kinder wiegen zwischen 3500 und 4000g. In der CDA I-Studie von Shalev et al. kamen 42% der Kinder mit einem zu geringen Geburtsgewicht zur Welt, sechs davon waren Frühgeborene und fünf zu klein für ihr Gestationsalter {32}. So scheint die CDA I einen größeren Einfluss auf Frühgeburt und geringes Geburtsgewicht zu

haben als die CDA II. Jedoch müssen hier auch die unterschiedlichen soziokulturellen Unterschiede zwischen einem Leben in der Wüste Negev und dem deutschsprachigen Europa beachtet werden.

In China wiesen Zhou at al. einen U-förmigen Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration (Hb < 11 g/dl, Kontrollgruppe Hb 11 - 11,9 g/dl) und dem niedrigen Geburtsgewicht der Kinder, sowie der Frühgeburtlichkeit nach. {43}. Auch Steer et al. untersuchten die Auswirkungen der maternalen Hämoglobinkonzentration auf das Geburtsgewicht und den Geburtstermin der Neugeborenen. Es gab ebenfalls einen U-förmigen Zusammenhang zwischen der Hämoglobinkonzentration und einem niedrigen Geburtsgewicht und der Frühgeburtlichkeit. Bei Hämoglobinwerten zwischen 9,5 und 11,5 g/dl war die Inzidenz von Kindern mit zu geringem Geburtsgewicht am niedrigsten {37}. Über die gesamten Schwangerschaftsverläufe lag der Hb-Wert der CDA II-Patientinnen im Mittel bei 9,3 g/dl. Laut Literatur wäre somit ein vermehrtes Vorkommen von Kindern mit geringem Geburtsgewicht zu erwarten gewesen, was sich jedoch nicht bestätigte.

Vier (13%) der von CDA II-Patientinnen geborenen Kindern hatten einen Neugeborenenikterus. Fünf (16%) der Kinder kamen mit körperlichen Fehlbildungen zur Welt. Hierbei handelt es sich um Strabismus, Pectus excavatum, Pulmonalklappenstenose und einem fehlgebildeten Zwerchfell. Ein Kind kam mit einem Hydrocephalus, Skoliose und Hüftdysplasie zur Welt und verstarb im Alter von zwei Jahren.

4.2.6 Schlussfolgerungen – Schwangerschaft bei CDA II-Patientinnen

Zwar war es uns, aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, nur möglich eine kleine Gruppe an Patientinnen mit CDA II zu untersuchen, jedoch spielen die gewonnen Erkenntnisse eine wichtige Rolle in Bezug auf die medizinische Beratung von Frauen mit CDA II zum Thema Fertilität, Kinderwunsch und Schwangerschaftsverlauf. Zum heutigen Zeitpunkt gibt es keine Arbeit, die sich mit Schwangerschaften bei CDA II beschäftigt. Aus ärztlicher Unwissenheit wurde vielen Frauen (30%) aufgrund ihrer Erkrankung von einer Schwangerschaft

abgeraten, was von allen Betroffenen als große Belastung empfunden wurde. Alle Patientinnen wurden auf natürlichem Wege schwanger, keiner blieb ein bestehender Kinderwunsch verwehrt. Jedoch leiden zwei Patientinnen (8%) unter sekundärer Amenorrhoe. 13% der Patientinnen ließen eine Amniozentese durchführen, aus Angst ein CDA-krankes Kind zu bekommen. Sechs Schwangerschaften (16%) wurden aus privaten Gründen, die aber immer im Zusammenhang mit der Erkrankung standen, abgebrochen; einer Patientin wurde aus medizinischen Gründen zum Abbruch geraten. In nahezu 30% der Schwangerschaften kam es zu Komplikationen während der Schwangerschaft: Abbrüche (16%, entspricht den Zahlen in Deutschland von 2009), Fehlgeburt (9% vs. 12% in Deutschland lt. Stat. Bundesamt 2000), vaginale Blutungen (16% vs. 3% in Deutschland lt. Stat. Bundesamt 2000), benötigte Transfusionen (16% vs. 64% bei Beduininnen mit CDA I) und Infektionen (5%). Zu Geburtskomplikationen kam es in 35%: Präeklampsie (10% vs. 2-5% bei gesunden Frauen), vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektionssyndrom mit fetalem Distress. Unter den von uns untersuchten Schwangerschaften kam es, anders als bei anderen angeborenen Anämien zu keiner Totgeburt (siehe auch 1.4). Im Vergleich zur Normalbevölkerung kamen sehr viel mehr Kinder per Kaiserschnitt zur Welt. Alle Kinder wurden termingerecht entbunden, so konnte ein Zusammenhang zwischen maternaler Anämie und Frühgeburtlichkeit in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden. 16% der Kinder kamen mit körperlichen Fehlbildungen zur Welt, eines mit kongenitalem Hydrocephalus. In wie weit es sich hier bei den nur tendenziell erhöhten Komplikationen um Überschussmorbiditäten handelt ist aufgrund der kleinen Fallzahl nicht eindeutig zu sagen. In unserer Untersuchung wurde deutlich, dass eine Schwangerschaft bei CDA II mit weniger Risiken einhergeht als bei CDA Typ I. Jedoch müssen hier die kulturellen Unterschiede zwischen den Lebensweisen einer Beduinin in der Wüste Negev und einer Frau in Mitteleuropa beachtet werden. So konnten wir zeigen, dass bei Patientinnen mit CDA II durchaus normale Schwangerschaftsverläufe möglich sind, die jedoch auch vermehrt mit Risiken einhergehen können.

Umso wichtiger ist eine intensive und multidisziplinäre Betreuung. Unabhängig von einem bestehenden Kinderwunsch sollte die vermehrte Eisenaufnahme frühzeitig

therapiert werden, um eine Eisenüberladung zu verhindern und somit einer Minderung der Fertilität entgegenzuwirken. Wenn ein Paar bereit ist ihre Familienplanung mit einem Arzt zu besprechen sollten Eisenchelatoren, aufgrund der nicht ausgeschlossenen Teratogenität direkt vor der Konzeption und in der Frühschwangerschaft, abgesetzt werden. Das Absetzen der Medikation stellt kein Problem dar, da die Ferritinwerte in der Schwangerschaft absinken.

Da es sich um eine vererbbare Erkrankung handelt, sollte eine genetische Beratung sollte angeboten werden. Eine bestehenden Schwangerschaften die Hb-Werte 8 g/dl nicht unterschreiten, sollten Hb-Kontrollen in engeren, zum Beispiel vierwöchigen Abständen erfolgen. Durch engmaschige sonographische Kontrolle ab der 20. SSW sollten fetales Wachstum und Fruchtwasserveränderungen beobachtet werden. Die kindliche Aktivität in der späten Schwangerschaft sollte mittels CTG beobachtet werden, um eventuell einen frühzeitigen Kaiserschnitt einleiten zu können. Da es jedoch wenig Studienmaterial gibt, sollte jede Patientin zusätzlich zur hausärztlichen Betreuung von einem Team aus Gynäkologen, Hämatologen an einem Zentrum individuell beraten und behandelt werden. Bei den Betroffenen und ihren Angehörigen kommen in der Schwangerschaft häufig Fragen bezüglich der Vererbung der Krankheit auf, deshalb sollte ein erstmaliges oder erneutes Gespräch mit einem Humangenetiker angeboten werden.

Insgesamt zeigen unsere Ergebnis, dass es im Regelfall nicht angebracht ist Frauen mit CDA II von einer Schwangerschaft abzuraten und damit ohne Begründung in ihre Lebens- und Familienwünsche einzugreifen; natürlich müssen die oben genannten Risiken berücksichtigt und eine optimale Betreuung gewährleistet werden.

4.3 Mütter von CDA II-Patienten/-innen

4.3.1 Anzahl der Schwangerschaften, Fertilität und verwandtschaftliches Verhältnis

Um zu klären, ob eine Schwangerschaft einer gesunden Frau durch die CDA II-Erkrankung des Fötus beeinflusst wird, untersuchten wir die Daten von 13 Müttern, die insgesamt 36 mal schwanger waren, darunter einmal Gemini. Die Mütter brachten 34 Kinder zur Welt, hiervon sind 15 CDA II-krank. Es kam zu zwei Fehlgeburten (6%) und einer Totgeburt (3%). Alle Schwangerschaften wurden auf natürliche Weise empfangen. Vier Mütter (31%) sind mit dem Vater ihrer Kinder verwandt, es handelt sich hier um 12 Schwangerschaften. Bei einer Mutter war das verwandtschaftliche Verhältnis zum Vater des Kindes nicht zu klären. Die doch hohe Anzahl an verwandten Elternteilen ist nicht verwunderlich, da es sich bei der CDA II um einen autosomal rezessiven Erbgang handelt. So liegt die Anzahl von Fehlgeburten unter derjenigen der CDA II-Patientinnen (6% vs. 9%); es gab keinen Schwangerschaftsabbruch (0% vs. 16%). Von den 34 Lebendgeborenen ist bei 15 heute eine CDA II diagnostiziert (44%), hiervon haben zwei Frauen zwei Kinder mit CDA II. Dies zeigt, dass ein erneuter Kinderwunsch von den Frauen und ihren Familien höher bewertet wird, als die Wahrscheinlichkeit ein weiteres krankes Kind zu bekommen. Hier fällt auch auf, dass keine der Mütter eine pränatale Diagnostik durchführen ließ, auch nicht, wenn sie zuvor ein CDA II-krankes Kind zur Welt brachte.

4.3.2 Komplikationen in der Schwangerschaft

Während neun der 36 Schwangerschaften (25%) kam es zu Komplikationen. Innerhalb des 1. Trimenons kam es zu zwei vaginalen Blutungen (ein Abort), einem Harnwegsinfekt und einmal zu leichten Wehen. Im 2. Trimenon einmal zu einer vaginalen Blutung und auch im 3. Trimenon zu einer Blutung, Kontraktionen in der 37. SSW und zu einer allergischen Reaktion. Ein Unterschied zwischen den Schwangerschaften mit einem CDA II-Kind und denen ihrer gesunden Geschwister kann nicht bestätigt werden. Bei 8 Frauen (18 Schwangerschaften)

gab es keine sonographischen Auffälligkeiten beim Kind. Von 15 CDA-Schwangerschaften wurden 9 routinemäßig sonographisch untersucht. Auch hier konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden. In der Literatur wurden Fälle von CDA-Schwangerschaften beschrieben, bei denen ein Hydrops fetalis im Ultraschall sichtbar wurde {8}. Ein solcher Hydrops fetalis konnte in keiner unserer Schwangerschaften nachgewiesen werden.

4.3.3 Laborparameter in der Schwangerschaft

Da die meisten Schwangerschaften schon lange zurückliegen, war es - mit zwei Ausnahmen - nicht möglich Daten bei den behandelnden Gynäkologen oder Frauenkliniken zu erfragen. Es waren nur fünf Mutterpässe auffindbar. Hier lagen die Hb-Werte im Mittel vor der Schwangerschaft bei 13,0 mg/dl, während der Schwangerschaft bei 13,4 mg/dl, 12,2 mg/dl und 11,7 mg/dl. Diese Werte sind mit einem normalen Schwangerschaftsverlauf vergleichbar.

4.3.4 Emesis und Hyperemesis gravidarum

Drei Frauen litten bei allen ihren Schwangerschaften (7) an morgendlicher Übelkeit im 1.Trimenon. Eine Frau bei ihrer ersten Schwangerschaft im 1. und 2. Trimenon. Auch hier kann kein Unterschied zwischen einer „CDA-Schwangerschaft“ und einer Schwangerschaft mit einem gesunden Föten gemacht werden.

4.3.5 Geburt, Geburtsverlauf und Komplikationen

Drei der 34 Kinder (9%) kamen per Kaiserschnitt zur Welt. Hierbei handelt es sich um Schwangerschaften einer Frau, die zwei CDA II-kranke Kinder bekam. Bei der anderen Geburt handelt es sich um eines unter fünf Geschwistern (einziger per Sectio, die ältere Schwester kam CDA II-krank zur Welt). So lag die Anzahl der Kaiserschnitte weit unter der der CDA II-Patientinnen. Die Anzahl von Geburtskomplikationen ist gering. Nur eine der Frauen hatte eine Plazentaablösung (3%), eine andere eine „verfärbte“ Plazenta. Eine Frau hatte bei allen vier Schwangerschaften (11%) einen Schwangerschaftsdiabetes (darunter 3 gesunde und ein CDA II-krankes Kind). Ein CDA II-krankes Kind wurde während

der Geburt mit dem CMV-Virus infiziert. Im Durchschnitt kamen die Kinder in der 39,2 SSW zur Welt. 31 der 33 Schwangerschaften wurden termingerecht beendet. Eine Frau hatte eine Frühgeburt mit einem CDA II-kranken Jungen, ein gesundes Kind wurde übertragen.

4.4 Outcome der Neugeborenen

Im Mittel wogen die Kinder bei der Geburt 3123 g. Die CDA II-kranken Kinder wogen im Schnitt bei ihrer Geburt 3055 g (50 cm groß), die gesunden Kinder 3135 g (51 cm); so können wir hier keinen Unterschied zwischen gesunden und kranken Kindern nachweisen. Die APGAR-Scores sind bei nur 9 Kindern bekannt. Bei einem Geschwisterpaar war der Score des CDA II-kranken Mädchens schlechter, als der des gesunden Bruders (8-9-9 vs. 9-10-10).

Von den 34 Kindern kommen 15 (44%) mit einer CDA II zur Welt. Von diesen 15 Kindern haben 7 (47%) keine weiteren Erkrankungen oder Fehlbildungen. Bei den anderen acht (53%) liegen weitere Erkrankungen oder Fehlbildungen vor:

- Ikterus (bei 27%)
- Perinatale CMV-Infektion, hypoplastische Niere mit Nierenarterienstenose
- Zweifacher Leistenbruch
- Makrozephalie
- Hüftdysplasie
- Hoher Gaumen, sog. „Anämiegaumen“

Im Verlauf werden vier (26%) der CDA II-Kinder in ein Transfusionsprogramm aufgenommen; drei (20%) werden splenektomiert. Auffallend ist, dass die Kinder, die chronisch transfundiert werden müssen Schwierigkeiten in ihrer Entwicklung haben (zu spätes Krabbeln, spezielle Physiotherapie zum Laufen lernen, schlechte schulische Leistungen, häufiges Abbrechen einer Ausbildungsstelle usw.).

Bei den gesunden Kindern hatten 2 (19%) einen Ikterus. Ein Kind ist körperlich und geistig schwer behindert.

Tabelle 18: Outcome gesunder und an CDA erkrankter Kinder (Deutschland, Schweiz, Österreich; 1957-1999)

Abkürzungen: CDA= congenital dyserythropoietic anemia (Kongenitale dyserythropoetische Anämie)

	Ikterus	Infektion	Körperliche Fehlbildungen	Erkrankungen
CDA II-kranke Kinder	4	1	5	0 (ohne CDA)
Gesunde Kinder	2	0	1	1 (körperliche und geistige Behinderung)

Bis auf ein Kind kamen alle Kinder ohne CDA II ohne Erkrankungen oder Fehlbildungen zur Welt. Die Kinder mit CDA II dagegen haben vermehrt körperliche Fehlbildungen, Ikterus und Infektionen, jedoch wurden keine Begleiterkrankungen entdeckt.

4.4.1 Schlussfolgerungen – Schwangerschaft bei Müttern CDA II-kranker Kinder

Im Rahmen unserer Arbeit war es möglich die Daten von 13 Müttern CDA II-kranker Kinder zu untersuchen. Von Interesse waren hier die möglichen Auswirkungen eines CDA II-kranken Fötus auf die Schwangerschaft und das Wohl der Mutter. Insgesamt kamen 34 Kinder zur Welt, davon sind 15 (44%) CDA II-krank; zwei Fehl- und eine Totgeburt. Auffallend war, dass es bei den Müttern keinen Schwangerschaftsabbruch gab (vs. 16% bei den CDA II-Patientinnen) und in keinem Fall eine pränatale Diagnostik durchgeführt wurde; dazu hat sicher beigetragen, dass die Mutation des SEC23B– Gens als obligate genetische Basis der Diagnostik der CDA II erst seit 2009 bestand hat. Zwei Mütter gebaren zwei Kinder mit CDA II. Hier fällt auf, dass es trotz des Risikos ein zweites CDA II-krankes Kind zu bekommen keinen Schwangerschaftsabbruch gab. In einem Fall kam es zu einer Totgeburt; das Blut des Fötus wurde nicht untersucht und so ist

es ungewiss, ob hier eine schwere Form der CDA II vorlag. Zwar kam es in 25% der Schwangerschaften zu Komplikationen wie Abort, vaginalen Blutungen und vorzeitigen Wehen, hier konnte jedoch kein Unterschied zwischen einer Schwangerschaft mit einem CDA II-kranken oder einem gesunden Kind nachgewiesen werden. Auch die Sonographie im Schwangerschaftsverlauf war unauffällig. Sowohl die Rate an Geburtskomplikationen als auch die Anzahl von Kaiserschnitten war gegenüber der Normalbevölkerung nicht eindeutig erhöht. Ein CDA-krankes Kind kam zu früh zur Welt. Die Mehrheit der CDA II-kranken Kinder kamen mit weiteren Fehlbildungen oder Erkrankungen zur Welt und litten vermehrt unter Ikterus und Infektionen.

Ein deutlich erhöhtes Risiko für Komplikationen bei Frauen mit Schwangerschaften mit einem CDA II-kranken Kind konnte in unserer Arbeit nicht nachgewiesen werden, jedoch gehen fetale Anämien mit weit reichenden Folgen für das Kind einher. Alle betroffenen Eltern sollten über die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik aufgeklärt werden. Frauen, die möglicherweise mit einem CDA II-kranken Kind schwanger sind sollten während ihrer Schwangerschaft dennoch von einem interdisziplinären Team von Ärzten betreut werden. Sollte es zu Komplikationen, insbesondere zu einer fetalen Anämie kommen, sollte die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Die regelmäßigen sonographischen Kontrollen während der Schwangerschaft im Rahmen der Vorsorge können indirekte Hinweise auf eine fetale Anämie geben (intrauterine Wachstumsretardierung, Oligohydramnion, Hydrops fetalis). Bestehende fetale Anämien und intrauterine Wachstumsretardierungen können auch durch eine Dopplersonographie der Umbilikalarterie und der Arteria cerebri media diagnostiziert werden, da die intracerebralen Arterien am sensitivsten auf eine bestehende Anämie reagieren {24}. Auch durch invasive Maßnahmen wie die Punktion der Nabelschnur oder Durchführen einer Amniozentese können Aussagen über das fetale Blut gemacht werden. So kann die Indikation für eine intrauterine Transfusion gestellt werden. Sollte bei einem ungeborenen Kind eine Anämie oder eine Wachstumsretardierung diagnostiziert werden muss der Hämoglobinwert engmaschig kontrolliert und eine frühzeitige Entbindung angestrebt werden. Außerdem besteht die Möglichkeit der intrauterinen

Austauschtransfusion. Neugeborene mit einem ausgeprägten Ikterus sollten früh phototherapeutisch behandelt werden um eine Bilirubinenzephalopathie zu vermeiden. Die Hämoglobinwerte müssen auch postpartum regelmäßig bestimmt werden um möglicherweise Bluttransfusionen zu geben. Beim Verdacht einer CDA II ist es wichtig die Diagnose so früh wie möglich zu stellen um frühzeitig beraten und eine Therapie einleiten zu können. Oft müssen Kinder in ein Transfusionsprogramm aufgenommen werden, da die Anämie im Kindesalter am stärksten ausgeprägt ist. Wichtig ist auch die Therapie der Eisenüberladung und Kontrolle der Ferritinwerte um Organschädigungen zu vermeiden {19}.

Unsere Ergebnisse sind erstmals Basis einer Beratung phänotypisch gesunder Eltern, die ein CDA II-krankes Kind haben. Selbstverständlich ist eine intensive und sachgemäße humangenetische Beratung notwendig, um den Eltern zu erklären, dass nicht exakt vorausgesagt werden kann, ob ein oder mehrere Kinder von einer CDA II betroffen sind. Die genetische Beratung ist aber nicht nur aufgrund des Erbgangs wichtig, sondern auch wegen der Akzeptanz eines kranken Kindes innerhalb der Familie, die unserer Erfahrung nach größer ist, wenn die Aufklärung durch eine unabhängige Fachperson vorgenommen wird.

5 Zusammenfassung

Die kongenitale dyserythropoetische Anämie (CDA), Typ II ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, von der in Europa nahezu 460 Menschen betroffen sind. Aufgrund von Teilungsstörungen der Erythrozyten und Glykolysationsdefekten in der Erythrozytenmembran kommt es zu einer ineffektiven Erythropoese und einem erhöhten Hämoglobinumsatz. Klinisch zeigen sich eine normozytäre oder leicht mikrozytäre Anämie, die vor allem im Kindesalter stark ausgeprägt ist, Ikterus, Hepato- und Splenomegalie, sowie vermehrt Gallensteine. Durch die erhöhte Eisenaufnahme kann es im Verlauf der Erkrankung zu einer sekundären Hämochromatose kommen. Es gibt bisher nur eine Studie, die sich mit Schwangerschaften bei Beduininnen aus Israel, die allerdings an CDA I leiden, beschäftigt. Daher war es Ziel dieser Arbeit sowohl CDA II-Patientinnen hinsichtlich ihres Kinderwunsches, ihrer Fertilität und den Verlauf der Schwangerschaft, als auch die möglichen Auswirkungen eines CDA II-kranken Kindes auf die Schwangerschaft der Mutter zu untersuchen. Hierzu wurde eine pro- und retrospektive Studie durchgeführt, die 25 Patientinnen mit CDA II (44 Schwangerschaften) und 13 Mütter von CDA II- erkrankten Kindern (36 Schwangerschaften) in einem Zeitraum von 1957 bis ins Jahr 2010 einbezieht. In unserer Untersuchung wurde deutlich, dass sowohl bei den Patientinnen und ihren Angehörigen als auch bei den behandelnden Ärzten eine große Unsicherheit bezüglich einer Schwangerschaft bei CDA II bestand. So wurde bei 30 Prozent der betroffenen Frauen von einer Schwangerschaft abgeraten. Keine der Frauen lies sich jedoch von ihrem Kinderwunsch abbringen und alle CDA II-Patientinnen konnten auf natürliche Weise schwanger werden. Zwei leiden jedoch unter sekundärer Amenorrhoe. Schwangerschafts- und Geburtsverlauf gingen mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen einher. Die Hämoglobinwerte sanken vor allem in der frühen Schwangerschaft ab, so dass in 16% der Schwangerschaften Transfusionen notwendig waren. Es zeigten sich erhöhte Raten an vaginalen Blutungen, Präeklampsie, Infektionen und Entbindungen per Kaiserschnitt. Ein Zusammenhang zwischen maternaler Anämie und Frühgeburtlichkeit, intrauteriner Wachstumsretardierung oder anderen sonographischen Auffälligkeiten des Föten

konnte nicht nachgewiesen werden. Die Kinder CDA II-kranker Frauen kamen in 16% mit körperlichen Fehlbildungen zur Welt, eines mit congenitalem Hydrocephalus.

Diese Untersuchung macht deutlich, dass Patientinnen mit CDA II im Regelfall auf natürliche Weise schwanger werden und ein gesundes Kind austragen können. So ist es nicht angebracht ihnen von einer Schwangerschaft abzuraten. Patientinnen mit CDA II sollten jedoch unabhängig von einer Schwangerschaft gut ärztlich betreut werden, um die Folgen der Erkrankung zu minimieren. Während einer Schwangerschaft sollten die Patientinnen engmaschig von einem multidisziplinären Team betreut werden.

Bei den Müttern CDA II-kranker Patienten/innen fiel auf, dass keine Schwangerschaft abgebrochen wurde. In keinem Fall wurde eine pränatale Diagnostik durchgeführt, auch nicht, wenn bereits ein Kind mit CDA II geboren war. Im Bezug auf Komplikationen während der Schwangerschaft konnte kein Unterschied zwischen Schwangerschaften mit einem CDA II-kranken oder einem gesunden Kind nachgewiesen werden. Die Sonographie im Rahmen der Vorsorge war unauffällig. Auch die Rate von Geburtskomplikationen und an Kaiserschnitten war gering. Jedoch besteht in der Erkrankung des Kindes mit CDA II ein erhöhtes Risiko, vor allem für das ungeborene Kind. Deshalb sollten Mütter mit CDA II-kranken Kindern dennoch als Risikoschwangerschaft betrachtet und intensiv betreut werden.

Als erste Arbeit über die Fertilität und Schwangerschaften bei CDA II-Patientinnen soll unsere Studie für die Patientinnen und Müttern CDA II-kranker Kinder eine Unterstützung in Fragen der Familienplanung sein und den behandelnden Ärzten neue Anhaltspunkte für die Beratung und Betreuung geben.

6 Literaturverzeichnis

{1} Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, Katsantoni A, Hatziliami A, Youssef J, Karagiorga M. Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassemia: outcome for mothers and newborn infants. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 180; 360-365, 1999.

{2} Al Rimawi HS, Jallad MF, Amarin ZO, Obeidat BR. Hypothalamic-pituitary-gonadal function in adolescent females with beta-thalassemia major. International Journal of Gynaecology & Obstetrics. 90; 44-47, 2005.

{3} http://www.uniklinik-ulm.de/struktur/institute/klinische-chemie/home/praeanalytik/untersuchungen-leistungsverzeichnis.html (25.04.2011)

{4} Bajoria R, Chatterjee R. Current perspectives of fertility and pregnancy in thalassemia. Hemoglobin. 33; 131-135, 2009.

{5} Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 184; 979-983, 2001.

{6} Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Boschetti C, Barcellini W, Iurlo A, Marcello AP, Righetti PG, Zanella A. Congenital dyserythropoietic anemia type II (CDAII) is caused by mutations in the SEC23B gene. Human Mutation 30; 1292-1298, 2009.

{7} Bouhours JF, Bouhours D, Delaunay J. Abnormal fatty acid composition of erythrocyte glycosphingolipids in congenital dyserythropoietic anemia type II. Journal of Lipid Research 26; 435-441, 1985.

{8} Cantu Rajnoldi A, Zanella A, Conter U, Faccini P, Soligo D, Gornati G, Vegni C, Nicolini U. A severe transfusion-dependent congenital dyserythropoietic anaemia presenting as hydrops fetalis. British. Journal. Haematology 96; 530-533, 1997.

{9} Chrobak L, Radochova D, Smetana K. Congenital dyserythropoietic anaemia type II (HEMPAS) in three siblings. Folia haematologica. (Leipzig) 107; 628-640, 1980.

{10} Crookston JH, Crookston MC, Burnie KL, Francombe WH, Dacie JV, Davis JA, Lewis SM. Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum test: a type of congenital dyserythropoietic anemia. British Journal of Haematology 17; 11-26, 1969.

{11} Crookston JH, Godwin TF, Wightmann KJR, Dacie JV, Lewis SM, Patterson M. Congenital dyserythropoietic anemia. Abstr. XIth Congress International Society of Hematology, Sydney, 1966.

{12} Fukuda M, Fukuda MN. Changes in cell surface glycoproteins and carbohydrate structures during the development and differentiation of human erythroid cells. Journal of Supramolecular Structure Cell Biochemistry. 17; 313-324, 1981.

{13} Fukuda MN. HEMPAS disease: genetic defect of glycosylation. Glycobiology. 1; 9-15, 1990.

{14} Gibbins J, Pankhurst T, Murray J, McCafferty I, Baiden-Amissahk K, Shafeek S, Lipkin GW. Extramedullary haematopoiesis in the kidney: a case report and review of literature. Clinical Laboratory of Haematology. 27; 391-394, 2005.

{15} Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. American Journal of Physiology - Regulatory Integrative & Comparative Physiology. 297; 1477-1485, 2009.

{16} Heimpel H. Dyserythropoiese und dyserythropoietische Anämien. Schweizer Medizinische Wochenschrift. 105; 1562-1568, 1975.

{17} Heimpel H, Anselstetter V, Chrobak L, Denecke J, Einsiedler B, Gallmeier K, Griesshammer A, Marquardt T, Janka-Schaub G, Kron M, Kohne E. Congenital dyserythropoietic anemia type II: epidemiology, clinical appearance, and prognosis based on long-term observation. Blood. 102; 4576-4581, 2003.

{18} Heimpel H, Matuschek A, Ahmed M, Bader-Meunier B, Colita A, Delaunay J, Garcon L, Gilsanz F, Goede J, Hagel J, Kohne E, Leichtle R, Munoz J, Perrotta S, Piscopo C, Renella R, Schwarz K, Smolenska-Sym G, Wickramasinghe S, Zanella A, Iolascon A. Frequency of congenital dyserythropoietic anemias in Europe. Europe Journal of Haematology. 85; 20-25, 2009.

{19} Heimpel H, Iolascon A, Beaumont C, Beris Ph, Beuzard Y, Brugnara C. Congenital dyserythropoietic anemia. In Disorders of homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. Paris: European School of Haematology. 178-201; 2009.

{20} Heimpel H, Maier K, Kohne E. Kongenitale dyserythropoietische Anämien: Klinisches Bild und neue Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathogenese und Behandlung. Monatsschrift Kinderheilkunde. 147; 92-99, 1999.

{21} Heimpel H, Wendt F. Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. Helvetica Medical Acta. 34;103-115, 1968.

{22} Hnat MD, Mercer BM, Thurnau G, Goldenberg R, Thom EA, Meis PJ, Moawad AH, Iams JD, Van Dorsten JP. Perinatal outcomes in women with preterm rupture of membranes between 24 and 32 weeks of gestation and a history of vaginal bleeding. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 193; 164-168, 1993.

{23} Iolascon A, Russo R, Esposito MR, Asci R, Piscopo C, Perrotta S, Feneant-Thibault M, Garcon L, Delaunay J. Molecular Analysis of forty two CDA II patients: New Mutations in the SEC23B gene. Search for a genotype-phenotype relationship. Haematologica. 95; 708-715. 2010.

{24} Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 6; 613-619, 2000.

{25} Mawby WJ, Tanner MJA, Anstee DJ, Clamp JR. Incomplete glycosylation of erythrocyte membrane proteins in congenital dyserythropoietic anaemia Type II (CDA II). British Journal of Haematology. 55; 357-368, 1983.

{26} Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Hvas AM. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. European Journal of Haematology. 79; 39-46, 2007.

{27} Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Koussa S, Inati A, Taher AT. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns. American Journal of Hematology. 81; 499-502, 2006.

{28} Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, Galanello R. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. Haematologica. 95; 376-381, 2010.

{29} Remacha AF, Badell I, Pujol-Moix N, Parra J, Muniz-Diaz E, Ginovart G, Sarda MP, Hernandez A, Moliner E, Torrent M. Hydrops fetalis-associated congenital dyserythropoietic anemia treated with intrauterine transfusions and bone marrow transplantation. Blood. 100; 356-358, 2002.

{30} Roberts DJ, Nadel A, Lage J, Rutherford CJ. An unusual variant of congenital dyserythropoietic anaemia with mild maternal and lethal fetal disease. British Journal of Haematology. 84; 549-551, 1993.

{31} Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, Trede NS, Horsley W, Chen W, Paw BH, Hopfner KP, Holzmann K, Russo R, Esposito MR, Spano D, De Falco L, Heinrich K, Joggerst B, Rojewski MT, Perrotta S, Denecke J, Pannicke U, Delaunay J, Pepperkok R, Heimpel H. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. Nature Genetics. 41; 936-940, 2009.

{32} Shalev H, Peretz-Avraham G, Hershkovitz R, Levy A, Sheiner E, Levi I, Tamary H. Pregnancy Outcome in Congenital Dyserythropoietic Anemia Type I. Europe Journal of Haematology. 81; 317-320, 2008.

{33} Sheiner E, Levy A, Yerushalmi R, Katz M. Beta-thalassemia minor during pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 103; 1273-1277, 2004.

{34} Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, Goldenberg RL, Joffe G. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 177; 1003-1010, 1997.

{35} Sickle Cell Society. Standards for the Clinical Care of Adults with Sickle Cell Disease in the UK. London, Sickle Cell Society. 2008.

{36} Skordis N, Christou S, Koliou M, Pavlides N, Angastiniotis M. Fertility in female patients with thalassemia. Journal of Pediatric Endocrinology. 11; 935-943, 1998.

{37} Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. American Journal of Clinical Nutrition. 71; 1285-1287, 2000.

{38} Strauss A, Janni W, Maass N. Klinikmanual Gynäkologie und Geburtshilfe. Springer Medizin Verlag. Heidelberg. 213-214. 2009.

{39} Tsatalas C, Chalkia P, Pantelidou D, Margaritis D, Bourikas G, Spanoudakis E. Pregnancy in beta-thalassemia trait carriers: an uneventful journey. Hematology. 14; 301-303, 2009.

{40} Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. Annals of the New York Academy of Sciences. 1054; 300-307, 2005.

{41} Yu CK, Stasiowska E, Stephens A, Awogbade M, Davies A. Outcome of pregnancy in sickle cell disease patients attending a combined obstetric and haematology clinic. Journal of Obstetrics & Gynaecology. 29; 512-516, 2009.

{42} Zhang Q, Ananth CV, Li Z, Smulian JC. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study. International Journal of Epidemiology. 38; 1380-1389, 2009.

{43} Zhou LM, Yang WW, Hua JZ, Deng CQ, Tao X, Stoltzfus RJ. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. American Journal of Epidemiology. 148; 998-1006, 1998.

Anhang

Fragebögen

Anmerkung: Die Fragebögen wurden an Patientinnen und Patienten, sowie an deren Mütter ausgeteilt. Beispielhaft hier der Fragbögen für CDA II-Patientinnen.

Weibliche Betroffene:

Familiennummer: _____ CDA-UPN: _____ CDA-Typ: _____

Nachname: _____ Vorname: _____

Geburtsname: _____ Geburtstag: _____

Land: _____ Etnische Zugehörigkeit: _____

Adresse Patient: _____ Adresse Hausarzt: _____
_____ _____
_____ _____
Tel.:_____ Tel.:_____
Email:_____ Fax :_____

Stammbaumdaten vervollständigen (Großeltern, Eltern und deren Geschwister, Geschwister, Enkel, Väter der Kinder)

Diagnosedatum CDA: _____ Genotyp: _____

Vererbungsmodus: ☐ Rezidiv ☐ Dominant ☐ Unbekannt

Bisherige Therapie:

☐ Keine
☐ Transfusionen (im Jahr vor der erster Schwangerschaft) Anzahl: _____
☐ IFN Datum: _____
☐ Chelator Datum: _____
☐ Phlebotomie Datum: _____
☐ Splenektomie Datum: _____
☐ Cholezystektomie Datum: _____
☐ andere, folgende _____ Datum: _____

Begleiterscheinungen der CDA:

1. ☐ Dysmorphien _____

2. Klinische Symptome:

☐ Anämie	Diagnosedatum: _____
☐ Ikterus	Diagnosedatum: _____
☐ Gallensteine	Diagnosedatum: _____
☐ Hepatomegalie	Diagnosedatum: _____
☐ Splenomegalie	Diagnosedatum: _____
☐ Hautpigmetierung	Diagnosedatum: _____
☐ andere, folgende _____	Diagnosedatum: _____

3. Hämochromatose- Komplikationen:

☐ Hämochromatose	Diagnosedatum: _____
☐ Diabetes mellitus	Diagnosedatum: _____
☐ Hypothyreose	Diagnosedatum: _____
☐ Gonadeninsuffizienz	Diagnosedatum: _____
☐ Kardiomyopathie	Diagnosedatum: _____
☐ Leberzirrhose	Diagnosedatum: _____
☐ andere, folgende _____	Diagnosedatum: _____

Andere Erkrankungen: _____
Diagnosedatum der Erkrankung: _____

Schwangerschaft

Erste Menarche: _____

Hormonsubstitution zur Menarcheeinleitung:	☐ Ja	☐ Nein	☐ Unbekannt
Unerfüllter Kinderwunsch:	☐ Ja	☐ Nein	☐ Unbekannt
Medizinisch von SS abgeraten:	☐ Ja	☐ Nein	☐ Unbekannt
Infertilität:	☐ Ja	☐ Nein	☐ Unbekannt

Gesamtzahl aller Schwangerschaften:	_____
Gesamtzahl aller standesamtlichen Kinder:	_____
Gesamtzahl der Fehlgeburten:	_____
Gesamtzahl der Totgeburten :	_____
Gesamtzahl der Schwangerschaftsabbrüche:	_____

Bestehende Schwangerschaft ☐ Ja, berechneter Geburtstermin: _____ ☐ Nein

Für jede Schwangerschaft einzeln:

Schwangerschaftverlauf

Familiennummer: _____ CDA-UPN Kind: _____

Schwangerschaft: _____

Verwandtschaftliches Verhältnis zwischen Mutter und Vater:

☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt

Konzeption:

☐ natürlich ☐ IVF (in vitro Fertilisation) ☐ ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion)
☐ Hormontherapie ☐ Operative Eingriffe

Laborparameter vor Schwangerschaft:

Hb:	_____	_____
MCV:	_____	_____
Erythrozyten:	_____	_____
Retikulozytenzahl:	_____	_____
Leukozyten:	_____	_____
Thrombozyten:	_____	_____
Bilirubin:	_____	_____
Ferritin:	_____	_____

Für jedes Trimenon:

Komplikationen:

☐ keine ☐ vaginale Blutung ☐ Infektionen ☐ andere

Medikamente:

☐ Steroide ☐ Antibiotika ☐ Schmerzmittel ☐ andere

Transfusionen: _____

Laborparameter:

Hb:	_____	_____
MCV:	_____	_____
Erythrozyten:	_____	_____
Retikulozytenzahl:	_____	_____
Leukozyten:	_____	_____
Thrombozyten:	_____	_____
Bilirubin:	_____	_____
Ferritin:	_____	_____

Emesis/ Hyperemesis: ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt

Genussmittel:

Zigaretten: ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Alkohol: ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Drogen: ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt

Ultraschall: Auffälligkeiten beim Kind

☐ Keine ☐ Hydramnion ☐ Oligohydramnion
☐ intrauterine Wachtstumsretardierung ☐ Hydrops fetalis ☐ Fehlbidungen

Invasive Diagnostik:

☐ Keine ☐ Amniozentese ☐ Chorionzottenbiopsie

Fehlgeburt: ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Abbruch: ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt

Geburtsverlauf

Entbindung: ☐ Spontan ☐ per Kaiserschnitt

Komplikationen:

Praeeklampsie ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Eklampsie ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Vorzeitiger Blasensprung ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Schwangerschaftsdiabetes ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Plazenta praevia ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Plazentaablösung ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Fruchtwasserembolie ☐ Ja ☐ Nein ☐ Unbekannt
Andere _____

Angaben zum Kind, Outcome

Nachname: _____ Vorname: _____

Geschlecht: ☐ f ☐ m

Status: ☐ Krank ☐ Gesund

Kalenderdatum der Schwangerschaft p.m: _____

Geburtstermin: _____ SSW: _____

☐ Termingerecht ☐ Frühgeburt ☐ Übertragung

Gewicht: _____
Größe: _____
Kopfumfang: _____
SGA: _____
LBW: _____
APGAR- Score: _____

Erkrankungen beim Kind: ☐ Nein ☐ Ja, folgende
Körperliche Fehlbildungen: ☐ Nein ☐ Ja, folgende

Wie lange gestillt? _____

Danke

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Döhner für die Annahme als Doktorandin bedanken.

Mein Dank gilt Prof. Dr. em. Hermann Heimpel, der mir diese Arbeit ermöglicht hat. In der Zeit unserer Zusammenarbeit hat er mir viel beigebracht, weit über die Medizin hinaus. Dafür danke ich Ihm von Herzen. Ein großes Dankeschön gilt Frau Rosi Leichtle, die mir so oft mit guten Rat und so schneller Tat zur Seite stand. Darüber hinaus danke ich Prof. Dr. Elisabeth Kohne und Prof. Dr. Rainer Terinde für die pädiatrische und gynäkologische Mitbetreuung dieser Arbeit und dem Institut für Klinische Chemie der Universitätsklinik Ulm für die Überlassung der Referenzwerte. Und ich danke Dir, Tina, für die schöne Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung.

Abschließend möchte ich mich an dieser Stelle ganz besonders bei meiner Familie bedanken. Allen voran bei meiner Großmutter und meiner Mutter, die mich während des gesamten Studiums unterstützt haben und mir immer ein Rückhalt waren. Mein besonderer Dank gilt Euch, Hannes, Marianne und Jörg für Eure Zeit und Geduld mit mir und dieser Arbeit. Vielen, vielen Dank.

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.