

*Diplomarbeit*

**Risikoprofil bei VTE-Patient/inn/en**

von

**cand.med.  
Katharina Henökl**

Matrikelnummer 0433090

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt

an der Univ.-Klinik für *Innere Medizin*,  
klinische Abteilung für *Angiologie*

unter der Anleitung von

**Universitätsprofessor Dr.med.univ. Ernst Pilger**  
(Erstbetreuer)

und

**Universitätsprofessorin Dipl. Ing. Andrea Berghold**  
(Zweitbetreuerin)

Graz, im April 2010

cand.med. Katharina Henökl

## **Eidesstattliche Erklärung**

---

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

Graz, im April 2010

*cand.med. Katharina Henökl*

## **Gleichheitsgrundsatz**

---

*... ius respicit aequitatem ...*

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit habe ich in meinem Text auf die getrennte Anführung der männlichen und weiblichen Formen verzichtet. Ich möchte hier darauf hinweisen, dass, wenn nicht anders angegeben, immer beide Geschlechter gemeint sind.

## Danksagung

---

*... cui honorem, honorem ...*

Mein Dank gilt all jenen Personen, die mir die Möglichkeit zu dieser Arbeit direkt oder aber auch indirekt gegeben haben und mich somit in meiner Zielsetzung des Abschlusses meines Medizinstudiums unterstützt haben.

Vorweg bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich während der Zeit des Studiums voll und ganz unterstützt haben und nie an meinem Können und an meinem Willen gezweifelt haben. Ich danke euch, dass ihr mir die Ausbildung zu diesem wunderschönen Beruf ermöglicht habt, wodurch ich enorm viel an Lebenserfahrung gewinnen konnte.

Im Weiteren ist die unverzichtbare und wichtige Arbeit von Frau Universitätsprofessorin Dipl. Ing. Andrea Berghold – Vorstand des Institutes für medizinische Informatik am LKH Univ.-Klinikum Graz – zu erwähnen. Frau Univ.-Prof. Dipl. Ing. Andrea Berghold ist die überprüfende Hand hinter der statistischen Ausarbeitung dieser Diplomarbeit. Ebenfalls danken möchte ich in diesem Zusammenhang Frau Dipl. Ing. Gerit Wagner, ebenfalls tätig am Institut für medizinische Informatik, die mir stets zur Seite stand, wenn es um die Zusammenstellung der Patientenkohorte ging.

Und natürlich möchte ich meinem Mentor für diese Arbeit – Herrn Universitätsprofessor Dr.med.univ. Ernst Pilger, Vorstand der Univ.-Klinik für Innere Medizin des LKH Univ.-Klinikums Graz – danken, der mich mit Geschick, Menschlichkeit und hohem fachlichen und persönlichen Engagement durch diese Arbeit geführt hat, mir meine Grenzen gezeigt und sie mit mir erweitert hat.

**Danke.**

*... ad oculos demonstrare ...*

Es ist eine schnelllebige Zeit, in der sich technischer und medizinischer Fortschritt einen medizinischen Wettlauf mit der Zeit liefern, doch trotz dieses quantitativen Fortschrittes gibt es immer wieder Probleme, die nicht durch diesen lösbar scheinen.

Der Fortschritt ermöglicht uns immer mehr Eingriffe bei immer mehr Patienten in einem enorm kleinen Zeitraum. Dies gibt uns sehr viele Möglichkeiten, das Leben eines Menschen zu verlängern und dessen Qualität zu verbessern; sei es nun durch die Einsetzung eines neuen Gelenks, die Verbesserung der Lebensqualität eines Karzinompatienten mit palliativ medizinischen Möglichkeiten, die Rekonstruktion eines gebrochenen Oberschenkelhalses, die beinahe simpel gewordene Behandlung einer Pneumonie oder gar die Restitutio eines Tumors mit Hilfe verschiedenster Chemotherapeutika.

Viele dieser Möglichkeiten stehen uns offen, viele werden genutzt und in einigen Fällen kommt es auch zu Komplikationen.

Die venösen Thromboembolien scheinen diesem medizinischen Fortschritt zu trotzen. Trotz der Identifikation von Risikofaktoren und der Entwicklung von potenten medikamentösen Substanzen zur Prophylaxe bleibt die Inzidenz der venösen Thromboembolien konstant.

Die Antwort nach dem „Wieso?“ und dem „Wie vermeiden?“ zu finden, habe ich mir in dieser Diplomarbeit zur Aufgabe gemacht.

Unter der freundlichen Anleitung von Universitätsprofessor Dr.med.univ. Ernst Pilger hatte ich die Chance, in dieses Metier vorzudringen, um möglicherweise auf die Frage der „Konstantheit“ dieser Pathologien eine Antwort zu finden.

Diese Arbeit gliedert sich in einen allgemeinen Teil, der die wesentlichen Inhalte aufwerfen soll, die für das Verständnis des zweiten Teils essentiell erscheinen. In diesem weiteren zweiten Teil wird ein Patientenkollektiv auf gemeinsame zusätzliche Risikofaktoren untersucht, welche im letzten Teil diskutiert und dargelegt werden.

Ich hoffe, mir mit dieser Arbeit ein wenig Gehör für die Problematik dieses Themas zu verschaffen und auch einen Anstoß zu einem eventuell „neu überlegten“ Risiko-Management zu liefern.

# Inhaltsverzeichnis

---

I. Abkürzungsverzeichnis	...	7		
II. Abbildungsverzeichnis	...	8		
III. Tabellenverzeichnis	...	8		
IV. Abstract (deutsch)	...	10		
V. Abstract (english)	...	11		
<b>1. Einleitung</b>			<b>...</b>	<b>12</b>
1.1. Epidemiologie einer erstmalig aufgetretenen VTE	...	12		
1.2. Pathogenesemodell nach Virchow	...	12		
1.3. Thromboselokalisation	...	16		
1.4. Spontanverlauf einer Venenthrombose	...	16		
1.5. Komplikationen	...	18		
1.5.1. Phlegmasia coerulea dolens...	...	18		
1.5.2. Phlegmasia alba dolens	...	18		
1.5.3. PAE	...	18		
1.6. Risikofaktoren für eine VTE	...	20		
<b>2. Fragestellung</b>			<b>...</b>	<b>23</b>
<b>3. Material und Methode</b>			<b>...</b>	<b>24</b>
3.1. Datenerhebung	...	24		
3.2. Statistische Datenverarbeitung	...	27		
<b>4. Ergebnisse und Resultate</b>			<b>...</b>	<b>28</b>
4.1. Datenausgangslage; Patienten mit VTE-Ereignis	...	28		
4.2. Endgültige Datenlage; Patienten mit erstmaliger VTE	...	29		
4.3. Patienten ohne klassische Risikofaktoren für eine VTE	...	38		
<b>5. Diskussion</b>			<b>...</b>	<b>42</b>
5.1. Angeborene Risikofaktoren	...	42		
5.2. Erworbene Risikofaktoren	...	43		
<b>6. Literaturverzeichnis</b>			<b>...</b>	<b>54</b>
VI. Lebenslauf	...	57		

## I. Abkürzungsverzeichnis

---

Eine Liste der verwendeten Abkürzungen und deren Bedeutungen, die in dieser Arbeit verwendet wurden, finden Sie hier in alphabetischer Reihung:

A./Aa.	Arteria/Arteriae
AD	Antidepressiva
AT III	Antithrombin III
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
BMI	Body Mass Index
Ca.	Karzinom
COPD	chronical obstructive pulmonal disease
Crea	Kreatinin
CT	Computertomographie
DM	Diabetes Mellitus
et al.	und andere
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
ICD 10	10. Version of International Classification of Disease (WHO)
KAGes, Kages	Steirische Krankenanstaltenges.mbh
LDL	low density lipoprotein
LKH	Landeskrankenhaus
M.	Morbus
mind.	mindestens
MR	Magnetresonanz
NINS	Niereninsuffizienz
OP	Operation, operativer Eingriff
OR	odds ratio
PAE	Pulmonalarterienembolie
Pap	Pulmonalarteriendruck
PTS	Post thrombotisches Syndrom
py.	pack years (Vergleichparameter Raucher- abhängig von Dauer und Menge)
RF	Risikofaktor
RP	Risikoprofil
RR	Blutdruck – nach Riva Rocci (mmHg)
SPSS	Statistical Products and Service Solutions, Statistiksoftware
TVT	Tiefe Venenthrombose
V./Vv.	Vena/Venae
VHFA	Vorhofflimmerarrythmie
VTE	Venöse Thrombembolie

## II. Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 1:

*Primärlokalisierung der Thrombosen im venösen System der unteren Extremitäten.*

modifiziert durch den Autor, Daten aus *Phlebologie*, Weber May, Seite 394 ... 16

Abb. 2:

*Gewichtung der Risikofaktorenanzahl bei Diagnose einer VTE.*

modifiziert durch den Autor, Daten aus *Risk factors of pulmonary embolism in an Irish patient cohort*, S. Timmons et al ... 22

Abb. 3:

*Aufteilung der Patienten mit VTE nach Eventhäufigkeit und Risikoprofil.*

... 29

## III. Tabellenverzeichnis

---

Tab. 1:

*Altersverteilung der gesamten Patientenkohorte mit VTE.*

... 28

Tab. 2:

*Häufigkeiten eines thromboembolischen Ereignisses der gesamten VTE-Patienten.*

... 28

Tab. 3:

*Patienten mit VTE-Erstmanifestation im Bereich der Beinvene und/oder der Lunge.*

... 29

Tab. 4:

*Häufigkeitsverteilung der RF für eine AVK Nikotin, Hypertonus, Diabetes, Dyslipidämie, Hyperuricämie und vorbekannte AVK in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.*

... 29

Tab. 5:

*Häufigkeitsverteilung des Körpergewichtes in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.*

... 31

Tab. 6:

*Patienten mit erstmaliger VTE im Vergleich zu BMI-Gruppe und Geschlecht.*

... 32

Tab. 7:

*Häufigkeitsverteilung der herkömmlichen RF für eine VTE; Immobilisation, Trauma, OP, Exsikose und maligne Erkrankung („paraneoplastisch“) in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.*

... 32

Tab. 8:

*Häufigkeitsverteilung der RF Thrombophilie, COPD, NINS und VHFA in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.*

... 34

Tab. 9:

*Häufigkeitsverteilung der potentiellen medikamentösen RF Beta Blocker, Hormontherapie, Cortison, Tranquilizer und Diuretika in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.*

... 36

Tab. 10:

*Häufigkeitsverteilung der arteriellen RF Hypertonus, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus, Nikotin und bekannte AVK in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger, idiopathischer VTE.*

... 39

Tab. 11:

*Häufigkeitsverteilung der RF Tranquilizer und Beta Blocker in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger, idiopathischer VTE.*

... 40

#### **IV. Abstract (deutsch)**

---

Eine hohe Anzahl an Studien belegt, dass bis zu 50 % aller venösen Thromboembolien bei Patient/inn/en auftreten, die keine bisher bekannten prädisponierenden Risikofaktoren aufweisen. Die hinsichtlich der Genese idiopathischen venösen Thromboembolien entgehen somit eventuellen prophylaktischen Maßnahmen. Es wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass es neben den bisherigen bekannten, klassischen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie noch andere prädisponierende Faktoren geben könnte.

Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenanalyse von 580 Patient/inn/en mit Erstmanifestation einer venösen Thromboembolie wurden neben klassischen Risikofaktoren zusätzliche eventuell prädisponierende Faktoren für eine VTE evaluiert.

Von den 580 Patienten wiesen 108 eine idiopathische VTE auf, bei 472 Patient/inn/en konnten herkömmliche RF als wahrscheinliche Ursache für eine VTE identifiziert werden. Mittels deskriptiver Statistik wurden insgesamt 33 Parameter und Risikofaktoren bestimmt.

Patient/inn/en mit einer idiopathischen VTE wiesen in 67,6 % der Fälle einen Hypertonus, in 45,4 % eine Dyslipidämie auf, 25 % standen unter einer Therapie mit Beta Blockern und 25,9% unter einer Therapie mit Tranquilizern.

Die hohe Prävalenz eines arteriellen Hypertonus und einer Dyslipidämie erhärtet den Verdacht auf eine Komorbidität zwischen venöser Thromboembolie und arterieller Verschlusskrankheit.

---

#### **IV. Abstract (english)**

---

A high amount of Studies show that up to 50 per cent of venous thromboembolism (VTE) diagnosed in patients occurs with no significant respectively known risk factor. As a result these cases are not seen to be treated in possible prophylaxis therapy.

A thesis was postulated that beside yet already known risk factors for venous thromboembolism, there have to be more than those, which could trigger such a pathogenesis.

According to a retrospective analysis of 580 patients with primarily occurred venous thromboembolism, besides "classical" risk factors, new factors haven been evaluated. 108 out of 580 patients have been diagnosed to have an idiopathic venous thromboembolism; in the other 472 cases left, common risk factors for VTE could be identified.

By means of descriptive statistics 33 factors were established to be possible risk factors: 67,6 per cent of patients with diagnosed idiopathic venous thrombotic embolism suffered hypertension, 45,4 per cent suffered dyslipidemia, 25 per cent were treated with beta blockers and 25,9 per cent were treated with tranquilizing drugs.

Due to the high prevalence of hypertension and dyslipidemia, high suspicion is aroused that there has to be a link between venous thromboembolism and the risk factors for arteriosclerosis.

---

## 1. Einleitung; venöse Thromboembolien (VTE)

---

„Die **Thrombose** ist eine intravasale, intravitale Blutgerinnung (in einem Gefäß oder einer Herzhöhle) unter Entstehung eines Blutgerinnsels, das als Thrombus bezeichnet wird.“ [2]

Die verschiedensten Wege der Entstehung eines Thrombus führen auch zu verschiedenen Thrombenarten, die ihrerseits verschiedene Neigungen zur Ablösung vom Entstehungsort haben und verschiedene hämodynamische Eigenschaften und Morphologien aufweisen. Im Folgenden wird auf das Eingehen der Thrombosen im Hochdrucksystem des Körpers (arterielle Thromben) vollends verzichtet – Gegenstand dieser Betrachtung ist die Thrombenbildung im Niederdrucksystem (venös) unseres Blutkreislaufes. **Pulmonalarterienembolien** nehmen ihren Ausgang in 98 % der Fälle von venösen Thrombosen und sind daher hinsichtlich der Kausalität eng miteinander verknüpft. Sie stellen eine Krankheitsidentität dar.

Der Begriff „**venöse Thromboembolie**“ umfasst daher einerseits Thrombosen im Venensystem und andererseits auch die Pulmonalarterienembolien. Die Genese des venös-embolischen Geschehens ist dabei nur in ca. 50 % der Fälle eruierbar. Bei nahezu jedem zweiten Patienten/jeder zweiten Patientin besteht daher eine idiopathische venöse Thromboembolie.

### 1.1. Epidemiologie einer erstmalig aufgetretenen VTE

Die Inzidenz für eine erstmalig aufgetretene VTE in der kaukasischen Bevölkerung beträgt durchschnittlich 100/100.000/Jahr. [4] Die Prävalenz für eine VTE zeigt eine Steigerung mit höherem Alter; so beträgt diese unter 15 Jahren < 5/100.000 und steigt auf > 500/100.000 im Alter von über 60 Jahren.[39] Bei zirka zwei Drittel aller Patienten mit erstmaliger VTE wird eine isolierte TVT ohne Lungenbeteiligung diagnostiziert – bei einem Drittel aller Patienten wird zusätzlich eine PAE nachgewiesen.[17] Generell sind kaukasische und afro-amerikanische Patienten im Vergleich zu allen anderen Ethnologien am ehesten von einer VTE betroffen; diese tritt gehäuft in den Wintermonaten auf.[39] Bei 6 % tritt innerhalb eines halben Jahres nach Erstevent einer VTE eine Rethrombose mit oder ohne PAE auf. Innerhalb des ersten Monats nach Diagnosestellung verläuft eine TVT zu 6 % tödlich, eine PAE indes zu 12 % – dies vor allem im Zusammenhang mit malignen Erkrankungen, hohem Alter und vorbekannter kardiovaskulärer Erkrankungen.[39]

### 1.2. Pathogenesemodell nach Virchow

Bereits 1856 versuchte Virchow, die Pathogenese einer Thrombose durch drei simpel erscheinende Faktoren zu erklären. Darunter fiel die Beschreibung eines „*Locus minoris*

*resistentiae*“, welche durch die sogenannte Virchow’sche Trias definiert wurde und bis heute (wenn auch in abgewandelter Sichtweise) völlige Gültigkeit behalten hat.

- |    |                                 |
|----|---------------------------------|
| 1. | Störung des Gefäßendothels      |
| 2. | Störung der Blutströmung        |
| 3. | Störung der Blutzusammensetzung |

### **ad 1.) Störung des Gefäßendothels**

Das Gefäßendothel ist ein hochaktives Organ. Eine Hauptaufgabe besteht darin, das Gleichgewicht zwischen thrombotischen Ablagerungen und Fibrinolyse aufrechtzuerhalten. Bei einer Störung des Endothels gelangt dieses Gleichgewicht aus der Balance. Dem kann eine empfindliche Störung der Zellfunktion oder aber auch eine Zerstörung des Endothels zu Grunde liegen, wodurch das Blut direkt in Kontakt mit dem endothelialen Kollagen kommt und die Gerinnungskaskade ausgelöst wird.

Mechanische Ursachen können unterdes direkte Verletzungen, Dehnungen oder Operationen sein. Besonders hohe Inzidenzen einer Thrombose weisen chirurgische Patienten auf – vor allem Patienten eines orthopädischen Eingriffes innerhalb der ersten 6 Monate in der postoperativen Phase. Trotz hoher Prophylaxe ist das postoperative Risiko noch immer als sehr hoch einzuschätzen. Beinahe doppelt so häufig entwickeln orthopädische Patienten (bis zu 60 %) eine TVT im Vergleich zu Operationen im abdominalen Bereich (bis zu 30 %) (beide Zahlen aus Studien ohne Thromboseprophylaxe).[28]

Biologische Ursachen können unter anderem bakterielle Toxine, immunologische Prozesse und Entzündungen unterschiedlichster Genese sein.

Weitere Ursachen für eine Schädigung des Gefäßendothels sind altersbedingte Veränderungen, Strahlung, Chemotherapeutika und Tumordinfiltration. Noxen wie CO (durch Rauchen) werden ebenfalls diskutiert.

### **ad 2.) Störung der Blutströmung**

Eine langsame Blutströmung, oder eine Stase, kann ebenfalls eine Thrombusentstehung begünstigen. Die Tatsache, dass durch weniger Blutströmung auch weniger Sauerstoff zum

Endothel gelangt und somit ein Zustand erreicht wird, in welchem es zu einer Sauerstoffunterversorgung eines definierten Areals mit folgendem Zelluntergang kommt, führt zu dem Resultat, dass prothrombotische Faktoren freigesetzt werden und diese eine Akkumulation fördern.

Ursachen einer verlangsamten Blutströmung sind vielfältig. Mechanisch bedingte Obstruktionen der Vene durch extravasale Kompression (z. B. durch Tumore, Gravidität, arterielle Aneurysmen, ödematöse Muskulatur) spielen ebenso eine große Rolle wie eine generelle Reduktion des venösen Rückflusses, bedingt durch eine Rechtsherzinsuffizienz, einen Ausfall der Muskelpumpe oder Vasomotion, wie sie vor allem bei immobilen oder stark sedierten Patienten auftreten kann. Als typisches Beispiel hierfür sei das „Economy Class Syndrome“ erwähnt, bei dem durch beengte und lang dauernde Sitzposition ab zunehmender Reisedauer das Thromboserisiko steigt. Auch bei varikös erweiterten und veränderten Venen kann der venöse Rückfluss massiv verlangsamt sein der sogar in einen Stillstand kommen.

### **ad 3.) Störung der Blutzusammensetzung**

Nach der klassischen Virchow'schen Hypothese wird unter Störung der Blutzusammensetzung in erster Linie ein Missverhältnis zwischen dem korpuskulären und dem plasmatischen Anteil des Blutes verstanden. Dies führt bei einer Zunahme der korpuskulären Bestandteile bzw. bei einem Verlust des Flüssigkeitsanteiles zu einer erhöhten Viskosität und damit zu einem veränderten Strömungsverhalten. Nach dem heutigen Wissen wird einerseits eine Verminderung antithrombotischer und fibrinolytischer Eiweißfraktionen und andererseits eine erhöhte Konzentration von Gerinnungsfaktoren oder thrombogener Eiweißfraktionen hinzugezählt. Viele verschiedene Krankheiten sind heute bekannt, die ein Thrombose-Risiko durch ihre so genannte Thrombophilie erhöhen. Unter einer Thrombophilie versteht man eine Prädisposition, in der verschiedenste endo- oder exogene Faktoren getriggert werden, bei denen es zu einem – wie oben bereits erläuterten – Ereignis bzw. Zustand kommt. Wobei in diesen Konstellationen meist zusätzlich noch eine Minderung der antithrombotischen Substanzen im Plasma mit eingerechnet werden muss.

Oft werden solche Thrombophilien vererbt, sie können aber auch erworben werden – diese VTE haben sowohl ein erniedrigtes Manifestationsalter als auch eine atypische Lokalisation der Primärogenese.

Solch ein Phänomen spiegelt sich zum Beispiel im „Antithrombin III (AT III)“-Mangel wider. In diesem Fall ist die Konzentration des AT III und somit auch seiner blutgerinnungshemmenden Eigenschaft deutlich niedriger als die der prothrombotischen

Faktoren. Bei einem AT-III-Mangel wird der Gerinnungsfaktor Thrombin nicht mehr ausreichend gehemmt und die dadurch entstandene Prothrombogenität kann zu einer sich frühzeitig manifestierenden Thrombose führen.

Weitere durchaus wichtige Bestandteile für die Hemmung der Gerinnung sind die hepatisch synthetisierten Proteine C und S; die Synthese dieser beiden Eiweißstoffe ist abhängig von Vitamin K. Diese zwei Proteine werden zeitgleich mit Thrombin aktiviert und hemmen gleichzeitig auch im Sinne einer Gleichgewichtsaktivierung die weitere Blutgerinnungskaskade. Ein Mangel an diesen führt wiederum zu einer Thrombophilie, im Sinne einer Prothrombogenität, die statistisch gesehen aber weitaus milder als der bereits erwähnte AT-III-Mangel angesehen werden muss.

Falls das Protein C zwar erfolgreich produziert wird, aber sich eben die zu hemmenden Gerinnungsfaktoren gegen dieses resistent erweisen (in diesem Fall: Faktor V), spricht man von einer so genannten APC-Resistenz. Diese Form der Thrombophilie, die durch eine Mutation im Faktor V (= *Faktor V Leiden*) generiert wird, ist aus heutiger Sicht einer der wichtigsten und häufigsten Gründe für Thrombosen, welche durch eine Thrombophilie getriggert werden.

Eine spezielle Rolle in diesem Zusammenhang spielt die Thromboseneigung bei einem paraneoplastischen Syndrom. Die Gründe für diese Hyperkoagulabilität sind nicht restlos geklärt. Nach heutigem Stand der Forschung spielen aktivierte Zytokine und ein so genannter „cancer procoagulant“, wie er in der Arbeit „venöse Thrombembolien“ von Ernst Pilger genannt wird, der sich wie ein tissue factor verhält, die wichtigste Rolle. Dieser „neue“ tissue factor initiiert die Gerinnungskaskade, indem er als Oberflächenrezeptor fungiert. Dieses Phänomen tritt vor allem bei malignen Tumoren auf, laut Pathologielehrwerk von Böcker Denk Heintz vor allem bei jenen Malignitäten, die eine Metastasierungs-Neigung aufweisen.

Auch bei einer Homocysteinämie ist die Frage nach der Pathologie noch nicht geklärt. Fest steht, dass die homozygote Form sehr schnell zu einer schweren Thrombose führt, und dies – statistisch gesehen – vor allem vor dem fünfunddreißigsten Lebensjahr.[5]

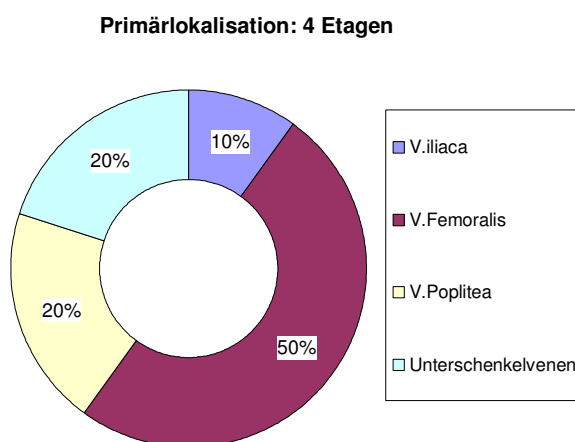
Weiters ist dem heutigen Stand der Medizin auch der Fall bekannt, dass die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, XI und der Faktor I (= Fibrinogen) bei thrombogenen Events erhöht sind, wobei die Zusammenhänge dieser Pathogenese noch nicht restlos aufgeklärt wurden. Zu erwähnen wäre in diesem Zusammenhang auch die Schwangerschaft, die ein Risiko darstellt, da auch in dieser Extremsituation des Körpers die Konzentration der Gerinnungsfaktoren steigt und diese somit pathologisch werden kann.

Überdies spielen Faktoren wie der veränderte Hormonhaushalt und die Dehydration (mit relativ vermehrter Zellzahl) eine entscheidende thrombogene Rolle.

### 1.3. Thromboselokalisation

Venöse Thrombosen können grundsätzlich im gesamten Venensystem des menschlichen Organismus auftreten. Weitaus am häufigsten werden Thrombosen jedoch im Bereich des Beckens und der unteren Extremitäten nachgewiesen.

Über 90 % [4] aller Thrombembolien haben ihren Ursprung in den Wadenvenen – vor allem der Soleusgruppe und der Gastroknemiusgruppe. Gefährlich sind sie unter anderem durch ihr schnelles Aszendieren und ein schnelles Weiterentwickeln im Venensystem, in welchem sie später phlebographisch meist gut nachweisbar sind. Die prozentuelle Darstellung der



Primärlokalisierung der Thromben im 4-Etagen-Modell kann Abbildung 1 entnommen werden.

**Abb. 1: Primärlokalisierung der Thrombosen im venösen System der unteren Extremitäten.**

Aber man findet eine Phlebothrombose nicht nur in

den unteren Extremitäten, sondern auch in den oberen – den so genannten Armvenenthrombosen – und in der Viszeralregion.

In den oberen Extremitäten sind hierbei vor allem V.Subclavia und V.Axillaris betroffen. Summa summarum betreffen aber nur circa 2 % aller tiefen Venenthrombosen die Venen der oberen Extremitäten. Noch weitaus weniger häufig sind Thrombosen an den Mesenterialvenen zu finden.

### 1.4. Spontanverlauf einer Venenthrombose

Ein hoher Prozentsatz, Publikationen berichten zum Teil von bis zu 80 %, von tiefen Thrombosen im Bereich der unteren Extremitäten kann klinisch stumm verlaufen. Die klinisch manifeste tiefe Beinvenenthrombose ist von folgenden Symptomen geprägt:

- ▶ lokaler Schmerz im Bereich des thrombotischen Geschehens unter Belastung, in weiterer Folge auch in Ruhe
- ▶ epifasziales Ödem des betroffenen Extremitätensegmentes
- ▶ lokale Hyperthermie

- ▶ livides bis rötliches Hautkolorit
- ▶ Palpationsschmerz der betroffenen Vene

Systemische Zeichen einer Beinvenenthrombose können Temperaturerhöhung und Tachykardie sein.

- a) Obliteration: In der Regel wird eine Venenthrombose nur bei vollständiger Okklusion in der Hauptvene klinisch manifest. Wandständige partielle Thrombosen bleiben klinisch stumm und entgehen somit einer entsprechenden Diagnostik. In Abhängigkeit von der Lokalisation können venöse Thrombosen sowohl deszendierend als auch ascendierend expandieren.
- b) Thrombolyse: Der Körper versucht, mit endogenen Substanzen Thromben aufzulösen. Dies geschieht durch das Plasminogen-Plasmin-System, dessen Erfolg vor allem durch die Größe des Thrombus begrenzt wird. Diese endogenen Substanzen können auch therapeutisch verwendet werden und haben vor allem bei erst kürzlich entstandenen Thromben Erfolg. Der Thrombus kann weiters auch durch Proteasen und Granulozyten aufgelöst werden.
- c) Organisation: Gelingt es dem Endothel nicht, den anhaftenden Thrombus aufzulösen, sprießen vom Endothel Fibrozyten in diesen Thrombus ein und führen zu einer „bindegewebigen Organisation“. Damit entsteht einerseits eine Verfestigung des Thrombus, andererseits eine irreversible Anhaftung an der Gefäßwand. In weiterer Folge werden aus den Fibrozyten so genannte Kapillarzyten, aus denen kleine Hohlräume entstehen, die schließlich untereinander konfluieren und Sinusoide bilden. Dadurch kommt es grundsätzlich wieder zu einer Reperfusion des thrombosierten Venensegmentes. Allerdings bedeutet dies keine Restitutio, da im Rahmen dieses Prozesses die Venenklappen zerstört werden. Der venöse Rückfluss ist dann grundsätzlich wiederum im ursprünglichen Lumen gewährleistet. Allerdings wird durch die fehlende Venenklappe ein Fluss in die Gegenrichtung möglich.
- d) Postthrombotisches Syndrom: Eine wichtige Folge der akuten Phlebothrombose ist das **Postthrombotische Syndrom** (PTS). Da nach einer akuten Form die klinischen Zeichen oftmals wieder verschwinden, verläuft diese Form oft „stumm“. Dennoch gehören durch die Insuffizienz der Klappen sowohl „*Schwellneigung, Stauungsdermatitis, Ulzerationen und venöse Claudicatio*“ zu diesem Symptomen-Bündel, wie auch „(...) *Lungenembolien und paradoxe, zum*

*Schlaganfall führende Embolien*.<sup>[1]</sup> Durch die geförderte Hämosiderinablagerung infolge der Stauungen und damit verbundenen Wandschädigungen findet man Pigmentveränderungen im Bereich der Knöchelregion (**Stauungsdermatose**). Generell kann man sagen, dass die Haut im Areal der Schädigung oftmals glänzend und atrophisch ist, und Ekzeme, die durch die Stauung vermehrt und leichter auftreten, bilden den Nährboden für weitere Infektionen.

- e) Verkalkung: So genannte **Phlebolithen** entstehen durch Kalkeinlagerung, die bei schon lange bestehenden, unorganisierten Thromben auftritt.

## 1.5. Komplikationen

### 1.5.1. Phlegmasia coerulea dolens

Die Phlegmasia coerulea dolens ist eine sehr seltene Komplikation der Venenthrombose; es kommt bei diesem äußerst schweren Verlauf zu einem Verschluss aller Venen eines Querschnittes, sodass das Blut in dieser Region nicht mehr adäquat abfließen kann. Der daraus entstehende Gewebsdruck steigt enorm an und beeinträchtigt die arterielle Versorgung. Durch diese Minderversorgung kommt es zu starken Schmerzen und zu einem enormen Gewebsuntergang aufgrund der Hypoxie. Dies bedroht das Leben des betroffenen Patienten.

### 1.5.2. Phlegmasia alba dolens

In diesem Fall befindet sich die Venenthrombose meist im Becken oder am Oberschenkel; sie geht mit einer massiven Gewebsschwellung und enormer Druckschmerzhaftigkeit einher. Weiters zeigt die betroffene Extremität – wie es der Name schon erwähnt – eine relative Blässe. Auch hier werden sowohl der venöse Rückfluss als auch die arterielle Versorgung der betroffenen Extremität beeinträchtigt.

Im Unterschied zur Phlegmasia coerulea dolens sind aber die Kollateralvenen nicht oder nur minimal betroffen, so dass der venöse Rückfluss noch über diese erhalten ist, die arterielle Versorgung aber genauso minimal erfolgt wie im Falle einer Phlegmasia coerulea dolens.

### 1.5.3. PAE

Die Pulmonalarterienembolie ist eine zumeist schwerwiegende Folge einer venösen Thrombose, vorwiegend einer TVT. „Als gefährliche akute Folge kann sich der Thrombus

*losreißen, so dass es zu einer Lungenembolie mit Lungeninfarkt kommt.* [4] Der Thrombus bahnt sich seinen Weg durch den rechten Herzvorhof und Ventrikel und landet im kleinen Kreislauf (Lungenkreislauf). Das Risiko, einen frischen Thrombus zu verschleppen, hat seinen Zenit innerhalb der ersten Woche, da in diesem Zeitraum der Thrombus noch nicht durch Granulationsgewebe an seinem Entstehungsort fixiert wurde. In über „90 % der Fälle stammt die Embolie aus dem Einzugsgebiet der V.cava inferior“ [4], welches das Gebiet der Bein- und Beckenvenen inkludiert.

Laut Herold findet man bei einer Lungenembolie eine Inzidenz von 60 – 70/100.000, davon fulminante PAE eine Inzidenz von 1/100.000 aufweisen. Pilgers Zahl mit 20,8 – 65,8/100.000 stimmt demnach mit Herolds Inzidenz [4] der PAE überein, dennoch ist es hier wichtig zu erwähnen, dass die Zahlen nach Herold [4] nur klinische Fälle einer PAE widerspiegeln und PAE die klinisch stumm verlaufen nicht inkludiert sind. Diese Zahl der stummen PAE muss dennoch relativ hoch sein, wenn man bedenkt, dass 80 % aller TVT stumm verlaufen und mehr als 50 % aller fulminanten PAEs erst post mortem festgestellt werden können.

Epidemiologisch gesehen, ist die Pulmonalarterienembolie eine Erkrankung des Alters. „Laut Studien im klinischen Bereich ereignen sich die meisten PAE-Fälle zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, in Autopsiestudien zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr.“ [4] Natürlich hängen diese Zahlen mit der Tatsache zusammen, dass in erhöhtem Alter auch das Risiko für venöse Thrombosen enorm ansteigt, z. B. durch Karzinome, Immobilisation, Dehydrierung etc.

Ein schwerwiegendes Problem sind PAE-Fälle, vor allem im stationären Bereich bzw. im Bereich der Hauskrankenpflege, durch die bereits erwähnte Immobilisation. So haben bettlägerige Patienten ein bis zu dreifach höheres Risiko, eine PAE zu erleiden, als die Durchschnittsbevölkerung. Es darf in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben, dass ein großer Teil aller bettlägerigen Patienten mehr als zwei zusätzliche Risikofaktoren aufweist, die eine venöse Thrombose begünstigen; im Fall der hospitalisierten Patienten ist das 1/5. Nach Tara Kay Race et al.s Case Review aus 2007 [28] „The Hidden Risk of Deep Vein Thrombosis“ ist die PAE für bis zu 10 % aller Todesfälle unter ambulanten Patienten verantwortlich. Weiters bringt sie ein drastisches Beispiel für die Problematik einer TVT und einer daraus resultierenden PAE; Race meint, an den Komplikationen einer TVT sterben über das Jahr gesehen mehr Patienten als insgesamt an Verkehrsunfällen mit motorisierten Fahrzeugen, Brustkrebs oder AIDS. Zusätzlich ist eine PAE die häufigste Ursache für einen Tod der Mutter im Wochenbett. Erschreckend ist die Prozentzahl 15, die den Prozentsatz aller Spitalspatienten in Österreich angibt, die an einer PAE und einem Cor pulmonale versterben – trotz adäquater Therapie.

In Fall einer PAE okkludiert der Embolus ein Lungengefäß (vorzugsweise die rechte A. pulmonalis im rechten Unterlappen) und verhindert somit die Versorgung der dahinter liegenden Organareale mit Sauerstoff. Zusätzlich wird die Lungenoberfläche dadurch kleiner und auch die Sauerstoff-Austausch-Kapazität sinkt. Entscheidend ist in diesem Fall, wie groß der Embolus ist. Je größer der Thrombus, desto größer die verstopfte Arterie, desto größer das Problem, die Lungenaustauschfunktion aufrechtzuerhalten.

Weiters führt die Obstruktion zu „*einem plötzlichen Anstieg des Lungengefäßwiderstandes (Nachlast) und Abfall des HZV und Hypotonie sowie zu einer Erhöhung des funktionellen Totraums (Ventilation oder Perfusion)*“.[4]

Demnach kommt es akut zu einer rechtsventrikulären Druckbelastung und einer pulmonalen Hypertonie, die gegebenenfalls zu einem Cor Pulmonale führen kann – einer konsekutiven Herzhypertrophie – und bei angehender Insuffizienz auch zu einer Herzdilatation. Bei einer fulminanten PAE kommt es zu einem akuten Herzversagen, der Ausfluss aus dem rechten Herzen funktioniert nicht mehr und der Kreislauf bricht zusammen, was mit dem Tod endet.

Infarkte des Lungengewebes hingegen kommen laut Herold in nur 10 % aller Fälle vor; eher kommt es aufgrund der Okklusion zu Atelektasen, welche aufgrund des Surfactant-Mangels auftreten, der durch die Hypoxämie weniger oder gar nicht mehr erzeugt werden kann.

So hängt die Prognose einer Pulmonalarterienembolie von folgenden Faktoren ab: Schweregrad, Alter, Rezidive, Komplikationen, Vorerkrankungen, Zeitpunkt der Diagnose und Therapie. Eine medikamentöse Prophylaxe ist obligat, „*denn die Rezidivquote beträgt mindestens 30 %*“.[4]

## 1.6. Risikofaktoren für eine VTE

Um eine VTE zu diagnostizieren, ist im Vorhinein die Tatsache nötig, dass sich eine Thrombose bildet. Daraus lässt sich schließen, dass als Risikofaktor für eine PAE alle Risikofaktoren für eine Thrombose ebenfalls in Frage kommen.

### I. Angeborene Risikofaktoren

#### **Alter**

Das erhöhte Alter als Ursache und Risikofaktor für eine VTE ist nicht völlig geklärt. Eine Theorie geht von der Kombination aus wenig körperlicher Bewegung und einer altersbedingten Veränderung der Gefäßwand aus.

#### **Thrombophilie**

Bezeichnet die genetische Neigung zur Thrombosebildung; nachweisbar ist in diesem Fall eine Erhöhung gerinnungsfördernder oder eine Erniedrigung gerinnungshemmender Faktoren. Zu finden ist diese Konstellation vor allem bei folgenden Ursachen:

- ▶ APC-Resistenz (Faktor v Leiden)
- ▶ Prothrombin-Mutation (Faktor II)
- ▶ Protein-C- bzw. S-Mangel
- ▶ AT-III-(Antithrombin-)Mangel

## II. erworbene Risikofaktoren

### **Operation**

Durch die nicht vollends vermeidbare Beschädigung von Gefäßen während größerer oder kleinerer Operationen wird die Kaskade der Blutgerinnung gestartet. Aus diesem Grund ist eine perioperative Thromboseprophylaxe mittels Heparin unumgänglich. Diese ist zumindest bis zum Erlangen des vollen Bewegungsumfanges anzuordnen.

### **Immobilität/Gipsverbände**

Bei immobilen Patienten oder ggf. auch bei Patienten, die Körperteile teilweise eingegipst haben, kommt es zum Erliegen der Muskelpumpe, somit zu einem verlangsamten Blutfluss und einem erhöhten Thrombosierisiko.

### **Hormontherapie/„Pille“**

Das Hormon Östrogen wirkt auf die Gerinnung des Blutes mit einer leichten Steigerung derselben.

### **Schwangerschaft**

Sowohl die Änderung des Hormonhaushaltes als auch die Erhöhung des intraabdominellen Drucks und die daraus entstehende Verengung der Beckenvenen und relative Bewegungseinschränkung führen zu einer thrombogenen Situation für den menschlichen Körper.

### **Übergewicht**

Mit zunehmendem Gewicht steigt auch das Risiko für eine Thrombembolie. Auf eine OR von beinahe 3 kommt man bei einem BMI, der 4 Stufen über dem für Größe und Alter passenden liegt. Eine additive Wirkung, die das Risiko für eine Thrombose beinahe auf das Zehnfache steigert, haben Ovulationshemmer und andere Hormonersatztherapien. „Das Risiko ist im ersten Jahr der Therapie mit einer OR von 3.5 deutlich, danach nur mehr gering erhöht.“[5]

### **Varicositas**

Die pathologische Erweiterung der Venen führt zum verlangsamten Blutfluss und somit (nach der Thesis von Virchow) zu einer erhöhten Thromboseneigung.

## „paraneoplastisch“

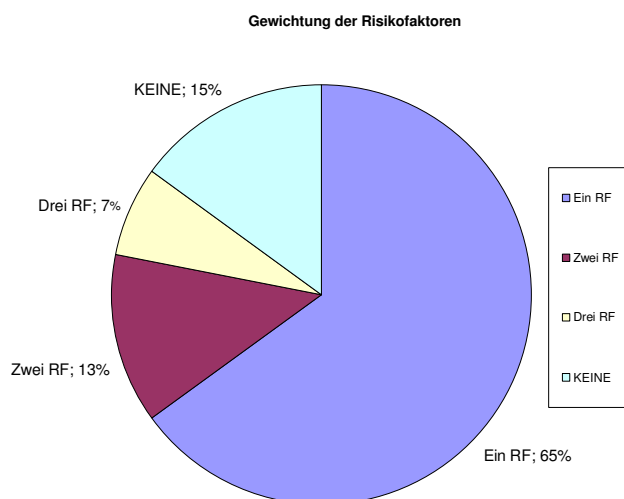
### VTE in der Vorgeschichte

Obwohl nach einer VTE sofort eine Antikoagulationstherapie eingeleitet wird, kommt es zu einer erneuten VTE in 7 % aller Fälle in den ersten 6 Monaten [28].

### Exsikose

Durch die Abnahme des Körperwassers kommt es zu einem relativen Anstieg des Hämatokrits und somit zu einer erhöhten Thromboseneigung.

Im Fall einer VTE gilt: Je mehr Risikofaktoren ein Patient aufweisen kann, desto größer auch die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Patient eine VTE erleiden wird; die Risikofaktoren wirken



somit additiv. Abb. 2 zeigt, wie schwerwiegend ein Risikofaktor auf eine folgende VTE wirkt.

**Abb. 2: Gewichtung der Risikofaktorenanzahl bei Diagnose einer VTE.**

Dennoch sieht man auch, dass

anscheinend gewisse Risikofaktoren bis jetzt noch nicht als solche definiert wurden, denn es ist wohl nicht möglich, dass 15 % [35] aller VTE-Fälle in Irland ohne erkennbares Risiko eine VTE erlitten. Und auf genau dieses Phänomen wollen wir in den nächsten Kapiteln eingehen und uns auf die Suche nach den fehlenden Risikofaktoren machen.

## 2. Fragestellung

---

Eine Thrombose – und ihre Komplikation in Form einer Pulmonalarterienembolie – ist in der europäischen Bevölkerung eine gehäufte und zum Teil auch tödliche Erkrankung.

Trotz des Wissens über viele bis heute bekannt gewordene Risikofaktoren für venöse Thrombembolien und deren Vermeidung als auch durch die Einführung der Prophylaxe mittels niedermolekularen Heparins gibt es noch immer eine enorm hohe Anzahl an VTE-Fällen, in denen man keinen eindeutigen Risikofaktor finden oder die Kausalität nicht erklären kann.

Amerikanische Statistiken sagen, dass es in den letzten 20 Jahren zu einer Zunahme um 50 % an diagnostisch verifizierbaren „thrombembolic events“ gekommen ist. Sicherlich muss in diesem Zusammenhang auch auf die Tatsache hingewiesen werden, dass es in den letzten 20 Jahren enorme technische Fortschritte gab, die uns heute die Möglichkeit liefern, solche Pathologien schnell, effizient und effektiv zu diagnostizieren und zu behandeln, wodurch sicher auch die Prävalenz einer VTE gesteigert wurde.

In diesen Studien findet sich die Hypothese, dass es noch unbekannte Risikofaktoren gibt, die die Entstehung einer VTE triggern können.

Aus der Tatsache, dass sich bis zu 50 % aller VTE-Ereignisse ohne sicher bekannte Risikoexposition ereignen, wird die Hypothese abgeleitet, dass es noch mehr Risikofaktoren für die Entstehung einer VTE gibt.

Die vorliegende Diplomarbeit soll daher klären, ob es in der Kohorte aus dem LKH Univ.-Klinikum Graz Indizien für weitere Risikofaktoren gibt, und ob eventuell Tendenzen ersichtlich sind, die sich in einem Risikoprofil für diese Ereignisse zusammenfassen, kategorisieren und bewerten lassen.

Anhand des Vergleichs repräsentativer internationaler Studien soll diese Diplomarbeit die Basis für die Identifikation „neuer“ Risikofaktoren bzw. für eine eventuelle Neubewertung bekannter Risikofaktoren darstellen.

### 3. Material und Methode

---

#### 3.1. Datenerhebung

Anhand des elektronischen Dokumentationssystem, welches im LKH Univ.-Klinikum Graz verwendet wird (MeDocs: lokales Informatik-Projekt der steirischen KAGes-Betriebe, dessen Ziel eine vollständige Patienten-Datenerfassung, ein Datenaustausch und eine breite Kommunikationsmöglichkeit ist), wurden alle Patienten, die die Diagnose *VTE, PAE, Thrombose (bzw. die ICD 10-Codierung I80\*)*, *tiefe Beinvenenthrombose, Lungeninfarkt, Pulmonalarterienembolie (bzw. die ICD 10-Codierung I26\*)*, *Pulmonalembolie* in ihrer (MeDocs-)Patienten-Akte aufwiesen und im Zeitraum von 1. Jänner 2000 bis 31. September 2008 auf der Angiologischen Abteilung der Univ.-Klinik für Interne Medizin Graz stationär waren, identifiziert und in diese primäre Kohorte eingeschlossen.

Die elektronische Krankengeschichte der Klinischen Abteilung für Angiologie erlaubt neben den biometrischen Daten, der Anamnese, dem physikalischen Status und der aktuellen Symptomatik auch die einschlägige Dokumentation von Risikofaktoren für das arterielle Gefäßsystem und auch für die venösen Thromboembolien. Die Erhebung der Daten erfolgte in erster Linie über ein elektronisches Suchprogramm. Bei Bedarf wurde zusätzlich durch manuelle Recherchen eine Vervollständigung der jeweiligen Krankengeschichte angestrebt. Patient/inn/en mit einem Rezidivereignis sowie mit einem unvollständigen Dokumentationssatz wurden in weiterer Folge von der Endauswertung ausgeschlossen.

Zusammengefasst wurden folgende Daten erfasst:

- ▶ Biometrische Daten
- ▶ Etablierte RF für eine VTE
- ▶ Potentielle RF für eine VTE
  - Begleiterkrankungen
  - RF für eine AVK
  - Medikamentöse Therapie

#### **A. beeinflussbare Risikofaktoren:**

<i>Hypertonus</i>	RR über 140/90 bzw. Einnahme von Antihypertensiva
<i>Diabetes Mellitus</i>	I oder II, unabhängig von der Dauer
<i>Dyslipidämie</i>	LDL/Cholesterin/Triglyzerid Erhöhung und HDL-Senkung

BMI unter 25 BMI 25 – 30 BMI > 30	
AVK	zAVK, pAVK, KHK
Immobilität	anamnestisch oder krankheitsbedingt; Patient ohne körperliche Bewegung – aufgrund eines Infektes, einer OP, wegen Bettlägerigkeit oder Paraparesen – unter Ausschaltung der Muskelpumpe
Exsikose	anamnestisch, Labor: erhöhtes Na (hypertone Exsikose), erniedrigtes Na (hypotone), verminderte GFR
Hyperurikämie Hyperhomocysteinämie	
Operativer Eingriff	jeder Eingriff, der zu einer Blutung führte – sowohl offen chirurgisch, laparoskopisch als auch eine simple Zahnextraktion
Nikotin/Rauchen	unabhängig von Dauer oder py (= pack/years)
Trauma	Sturz, Unfall, Kollaps etc. (ohne operativen Eingriff)
Protein-S-Mangel Protein-C-Mangel Plasminogen Lupus Ak Antiphospholipid Ak (= Cardiolipin Ak) Hyperfibrinogenämie AT-III-Mangel APC-Resistenz Faktor-II-Mutation (= Prothrombin Mutat) F.XIII-Mangel	durch Thrombophiliescreening bestätigt, möglichst im Therapie- und Symptom-freien Intervall, mindestens zweimal positiv – führt zur „Positivität“ in der Auswertung; nicht inkludiert wurden einmalige positive Proben, nur zweimal grenzwertige Proben und Proben, die in einer akuten Phase hochpositiv waren;
Maligne Erkrankung	jegliche Art von Malignität (aktuell oder anamnestisch), unabhängig von Histologie, „paraneoplastisch“
COPD	aktuell oder anamnestisch
VHFA	aktuell oder anamnestisch
Varizen	zum Ausschluss führt nur ein PTS, wenn es nicht die Ätiologie einer Rethrombose darstellt
Angina Pectoris /KHK	aktuell oder anamnestisch
NINS	vorbekannt oder als akutes Nierenversagen, erhöhtes

(Niereninsuffizienz)/nephrotisches Syndrom	Crea über 1,1 oder GFR unter altersbezogenem Normwert
--	---

**B. nicht beeinflussbare Risikofaktoren**

Geburtsdatum	
Geschlecht	
Stattgehabte VTE	anamnestisch oder diagnostisch verifiziert bereits stattgehabte VTE (TVT und/oder PAE)

**C. Medikamente:**

Psychopharmaka und Sedativa	Einnahme von Medika, die sich als psychomotorisch beeinflussend herausstellten: Unterteilung in: Antidepressiva (AD), Benzodiazepine (kurz- oder langwirksam), Neuroleptika, Antikonvulsiva, Hypnotika bzw. Anti-Psychotika jeglicher pharmakologischer Gruppierung
Hormontherapie	gezielte Hormontherapien bei Mama Ca oder Prostata Ca als auch Verhütung mittels Pille, Klimakterium, Osteoporose Therapie, Nuva® Ring etc.
Beta Blocker Diuretika Cortison	unabhängig von Dauer der vorbestehenden Einnahme

Nach der Ausarbeitung dieser Risikofaktoren an der Kohorte an Patienten mit erstmaliger VTE wurde die Gruppe wiederum reduziert; Patienten mit folgenden (kausalen) Risikofaktoren wurden in diesem letzten Schritt aus der Kohorte ausgeschlossen:

- ▶ VTE bei laufender Hormontherapie
- ▶ Perioperatives bzw. posttraumatisches VTE-Event
- ▶ Paraneoplastische VTE
- ▶ VTE bei Immobilisation
- ▶ Thrombophilie

Ziel dieser erneuten Dezimierung der Kohorte war die Tatsache, dass nach neuen Risikofaktoren gesucht wurde, die diese oben erwähnten RF nicht aufwiesen, weil diese einen gewissen Grad an Kausalität zeigten. Diese nun letztlich entstehende Gruppe gab uns die Basis für die statistische Erhebung über die Fragestellung neuer Risikofaktoren in einer Kohorte an Patienten, die ein idiopathisches Risikoprofil aufwiesen.

### **3.2. Statistische Datenverarbeitung**

Zur Erhebung der Daten, welche vorerst in einer Excel-Datei gesammelt wurden, wurde das Statistikprogramm SPSS (Statistics 7) verwendet.

Die hauptsächliche Arbeit wurde auf Basis der deskriptiven Statistik durchgeführt. So wurden großteils die deskriptiv und explorative Datenanalyse verwendet. Zusätzlich verwendet wurden Häufigkeitsverteilungen und sämtliche individuell gestaltbaren Tabellenbausätze der deskriptiven Statistik.

## 4. Ergebnisse

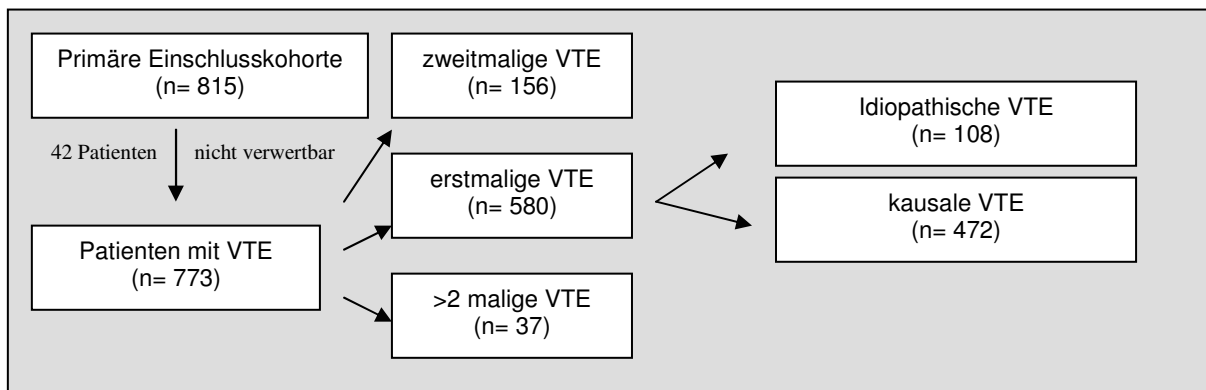


Abb. 3: Aufteilung der Patienten mit VTE nach Eventhäufigkeit und Risikoprofil.

### 4.1. Datenausgangslage; Patienten mit VTE-Ereignis

Ausgegangen wurde in dieser deskriptiven Studie von einer Kohorte mit 773 Patienten, die ein- oder mehrmalig eine venöse Thromboembolie (VTE) im Zeitraum von 1. Jänner 2000 bis 31. September 2008 erlitten hatten.

Diese Patienten teilten sich in 351 männliche und 422 weibliche Patienten, deren Altersdurchschnitt bei 67 Jahren lag (Tab. 1).

	Mean	Maximum	Minimum	Median	Standard Deviation
Alter	67	101	16	70	19

Tab. 1: Altersverteilung der gesamten Patientenkohorte mit VTE.

Bei einer geschlechtsspezifischen Trennung der gesamten Kohorte ergab sich für die männlichen Patienten ein Alters-Mittelwert von 66,7 Jahren ( $\pm 16,6$ ), bei den Frauen ein Mittelwert von 67,3 Jahren ( $\pm 20,5$ ). Im weiteren Verlauf wurden nur mehr Patienten mit einer erstmalig diagnostizierten VTE untersucht.

VTE-Event-Anzahl	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
1	580	75,0	75,0
2	156	20,2	95,2
3	32	4,1	99,4
4	4	,5	99,9
5	1	,1	100,0
Gesamt	773	100,0	

Tab. 2: Häufigkeiten eines thromboembolischen Ereignisses der gesamten VTE-Patienten.

## 4.2. Endgültige Datenlage; Patienten mit erstmaligem VTE-Ereignis

Wie in Kapitel 4.1 sowie in Kapitel 3 bereits ausführlich besprochen, werden in allen weiteren Ausarbeitungen nur mehr Patienten mit Erstmanifestation einer VTE beschrieben und bearbeitet. Diese Kohorte besteht aus 580 Patienten – davon sind 266 männlich und 314 weiblich. Entsprechend der verifizierten VTE-Manifestation wurden diese Untergruppen gebildet (Tab. 3):

Gruppe 1 mit Patienten, die nur eine TVT erlitten hat (193 Patienten), Gruppe 2 mit Patienten mit ausschließlich diagnostizierter PAE (146 Patienten) und Gruppe 3, in der sowohl eine TVT als auch eine PAE diagnostiziert wurde (241 Patienten).

	<b>TVT (Gruppe 1)</b>	<b>PAE (Gruppe 2)</b>	<b>TVT und PAE (Gruppe3)</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Anzahl (%)</b>	193 (33,3%)	146 (25,2%)	241 (41,6%)	<b>580 (100%)</b>
<b>Alter (x̄, ±)</b>	66,6 (20,20)	65,8 (21,34)	68,6 (17,66)	<b>67,2 (19,72)</b>
<b>Männlich (%)</b>	81 (42%)	68 (46,6%)	117 (48,5%)	<b>266 (45,9%)</b>
<b>Weiblich (%)</b>	<b>112 (58%)</b>	<b>78 (53,4%)</b>	<b>124 (51,5%)</b>	<b>314 (54,1%)</b>

Tab. 3: Patienten mit VTE-Erstmanifestation im Bereich der Beinvene und/oder der Lunge.

### Risikofaktorenanalyse

			<b>männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Nikotin</b>	Nein	Anzahl (%)	169 (63,5%)	245 (78,0%)	414 (71,4%)
	Ja		97 (36,5%)	69 (22,0%)	166 (28,6%)
<b>Hypertonus</b>	Nein	Anzahl (%)	123 (46,2%)	138 (43,9%)	261 (45,0%)
	Ja		143 (53,8%)	176 (56,1%)	319 (55,0%)
<b>Diabetes</b>	Nein	Anzahl (%)	224 (84,2%)	260 (82,8%)	484 (83,4%)
	Ja		42 (25,8%)	54 (17,2%)	96 (16,6%)
<b>Dyslipidämie</b>	Nein	Anzahl (%)	166 (62,4%)	200 (63,7%)	366 (63,1%)
	Ja		100 (37,6%)	114 (36,3%)	214 (36,9%)
<b>Hyperuricämie</b>	Nein	Anzahl (%)	214 (80,5%)	271 (86,3%)	485 (83,6%)
	Ja		52 (19,5%)	43 (13,7%)	95 (16,4%)
<b>Vorbekannte AVK</b>	Nein	Anzahl (%)	163 (61,3%)	190 (60,5%)	353 (60,9%)
	Ja		103 (38,7%)	124 (39,5%)	227 (39,1%)
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>		<b>266</b>	<b>314</b>	<b>580</b>
	<b>%</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>

Tab. 4: Häufigkeitsverteilung der arteriellen RF Nikotin, Hypertonus, Diabetes, Dyslipidämie, Hyperuricämie und vorbekannte AVK in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.

#### ad Nikotinkonsum:

Ausgehend von den 166 Patienten mit anamnestischem Nikotinkonsum hatten 53 (27,5 %) Patienten eine TVT, 38 Patienten (26 %) wiesen eine PAE auf und 75 (31,1 %) Patienten hatten sowohl eine TVT als auch eine PAE. Die Geschlechterverteilung war in Gruppe 1 folgendermaßen: 28 Männer und 25 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 58

Jahren. In Gruppe 2 gab es 22 Männer und 16 Frauen, Durchschnittsalters 58 Jahre. Und in Gruppe 3 gab es 4 Männer und 28 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren.

#### ad Hypertonus:

Der Anteil der Patienten mit Hypertonus betrug in der Gruppe 1 54,9 %, in der Gruppe 2 52,7 % und in Gruppe 3 56,4 %. Von diesen 106 Patienten mit einer TVT und einem Hypertonus waren 46 männlich und 60 weiblich – ihr Durchschnittsalter belief sich auf 76 Jahre. Die Patientengruppe mit isolierter PAE und dem RF Hypertonus setzte sich aus 32 Männern und 45 Frauen zusammen, die im Durchschnitt 75 Jahre alt waren.

Die Gruppe mit 136 Patienten, die sowohl eine PAE als auch eine TVT aufwiesen und zusätzlich positiv für den RF Hypertonus waren, bestand aus 65 männlichen und 71 weiblichen Patienten, die einen Altersmittelwert von 73 Jahren aufwiesen.

#### ad Diabetes Mellitus:

Von den 96 Patienten mit Diabetes Mellitus und zeitgleich diagnostizierter erstmaliger VTE hatten 40 (20,7 %) eine isolierte TVT – diese Gruppe bestand aus 18 männlichen und 22 weiblichen Patienten, mit einem Durchschnittsalter von 79 Jahren. 19 (13 %) Patienten aus der Gruppe hatten eine isolierte PAE (7 Männer und 12 Frauen) und waren ebenfalls bei Diagnosestellung durchschnittlich 79 Jahre alt. Sowohl eine TVT als auch eine PAE bei zeitgleich bestehendem Diabetes Mellitus hatten 37 (15,4 %) Patienten. Diese 37 Patienten setzten sich aus 17 Männern und 20 Frauen zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 77 Jahren.

#### ad Dyslipidämie:

Bei den 214 Patienten mit einer Dyslipidämie waren 100 (46,7 %) männlich und 114 (53,3 %) weiblich. Dabei wiesen 73 (37,8 %) TVT, 43 (29,5 %) PAE und 98 (40,7 %) sowohl eine TVT als auch eine PAE auf. Der Altersdurchschnitt lag im Allgemeinen bei 67 Jahren.

Für den Fall einer diagnostizierten PAE bei gleichzeitig bestehendem positiven RF der Dyslipidämie verhielt sich die Verteilung folgendermaßen: es gab 21 Männer und 22 Frauen, der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung lag bei 68 Jahren. Für die gleichzeitige Diagnose TVT und PAE gab es 71 männliche und 72 weibliche Patienten, deren Altersdurchschnitt ebenfalls bei 68 Jahren lag.

#### ad Hyperuricämie:

Bezogen auf diese Diagnoseuntergruppen gab es 33 (17,1 %) TVT-Fälle, 27 (18,5 %) PAE-Fälle und 35 (14,5 %) Fälle, in denen sowohl eine PAE als auch eine TVT diagnostiziert wurde. In der Gruppe der TVT-Fälle war der Altersdurchschnitt 76 Jahre; die Gruppe setzte

sich aus 19 männlichen und 14 weiblichen Patienten zusammen. In der Gruppe, in der eine PAE diagnostiziert wurde, lag das durchschnittliche Alter bei 75 Jahren; diese Kohorte bestand aus 16 Männern und 11 Frauen. Die Gruppe der gleichzeitig diagnostizierten TVT und PAE bestand aus 17 männlichen und 18 weiblichen Patienten – das allgemeine Durchschnittsalter lag bei 71 Jahren.

#### ad AVK:

In der Gesamtkohorte wiesen 227 Patienten eine arterielle Verschlusskrankheit auf (39,1 %). Diese Patienten setzten sich aus 124 (54,6 %) Frauen und 103 Männern zusammen, deren Durchschnittsalter bei 76 Jahren lag.

Mit der Konstellation VTE und AVK konnten 76 Patienten (31 männliche und 45 weibliche Patienten) gefunden werden, mit einer TVT 59 (31 männliche und 28 weibliche Patienten), und bei 92 Patienten (41 Männer und 51 Frauen) wurde sowohl eine TVT als auch eine PAE diagnostiziert.

			Männlich	Weiblich	Gesamt
<b>BMI</b>	< 25	Anzahl (%)	106 (39,8%)	152 (48,4%)	258 (44,5%)
	25 bis 30		118 (44,4%)	107 (43,1%)	225 (38,8%)
	>30		42 (15,8%)	55 (17,5%)	97 (16,7%)
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>		<b>266</b>	<b>314</b>	<b>580</b>
	<b>%</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>

**Tab. 5: Häufigkeitsverteilung des Körpergewichtes in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.**

#### ad Adipositas:

In die Gruppe Adipositas fallen Patienten mit einem BMI über 30 – die graduellen Untergruppierungen der Adipositas werden hier nicht weiter berücksichtigt. Der BMI von 18,5 – 24,9 definiert einen „normalgewichtigen“ Patienten und ein BMI von 25 bis 29,9 bezeichnet die Stufe der Präadipositas.

In unserer Kohorte fanden sich 97 (16,7 %) Patienten mit einer Adipositas, 225 (38,8 %) gehörten der Gruppe der Präadipositas an und 258 (44,5 %) Patienten – und somit die größte Gruppe – hatten einen BMI unter 25.

Mit der Diagnose TVT (193 Fälle) gab es 80 (41,5 %) Patienten mit einem BMI unter 25. 81 (42 %) Patienten hatten einen BMI zwischen 25 und 30, und 32 (16,6 %) Patienten hatten zeitgleich mit einer TVT eine Adipositas.

Patienten mit einer PAE (146 Fälle) waren zu 13,7 % adipös (dies entspricht einer absoluten Zahl von 20 Patienten), in 47,3 % der Fälle hatten sie einen BMI unter 25 (= 69 Fälle) und einen BMI zwischen 25 und 30 wiesen 39 % auf (= 57 Fälle).

18,7 % (45 Patienten) waren bei zeitgleicher PAE und Thrombose adipös. 45,2 % hatten einen BMI unter 25 (109 Patienten) und einen BMI zwischen 25 und 30 – also die Vorstufe zur Adipositas – wiesen 87 Patienten auf (36,1 %).

			TVT	PAE	TVT/PAE
<b>BMI</b>	< 25	Männlich	31	26	49
		Weiblich	49	43	60
	25 bis 30	Männlich	38	30	50
		Weiblich	43	27	37
	>30	Männlich	12	12	18
		Weiblich	20	8	27

**Tab. 6: Patienten mit erstmaligem VTE-Ereignis im Vergleich zu BMI-Gruppe und Geschlecht.**

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer TVT lag mit einem BMI unter 25 bei 69 Jahren, für eine PAE bei 65 Jahren und für die Diagnose TVT mit zeitgleicher PAE bei 69 Jahren.

Bei einem BMI über 30 lag das durchschnittliche Alter mit einer TVT bei 59 Jahren, für eine PAE bei 65 Jahren und für eine TVT und PAE bei ebenfalls 65 Jahren.

Bei einem BMI zwischen 25 und 30 lag der Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung einer TVT bei 67 Jahren, für eine PAE ebenfalls bei 67 Jahren und für eine TVT mit zeitgleicher PAE bei 70 Jahren.

Für die Geschlechterverteilung bezogen auf den BMI siehe auch Tabelle 6.

			männlich	Weiblich	Gesamt
<b>Immobilisation</b>	Nein	Anzahl (%)	151 (56,8%)	166 (52,9%)	317 (54,7%)
	Ja		115 (43,2%)	148 (47,1%)	263 (45,3%)
<b>OP</b>	Nein	Anzahl (%)	182 (68,4%)	223 (71,0%)	405 (69,8%)
	Ja		84 (31,6%)	91 (29,0%)	175 (30,2%)
<b>Trauma</b>	Nein	Anzahl (%)	212 (79,7%)	266 (84,7%)	478 (82,4%)
	Ja		54 (20,3%)	48 (15,3%)	102 (17,6%)
<b>Exsikose</b>	Nein	Anzahl (%)	241 (90,6%)	277 (88,2%)	405 (69,8%)
	Ja		25 (9,4%)	37 (11,8%)	175 (30,2%)
<b>Maligne Erkrankung</b>	Nein	Anzahl (%)	185 (69,5%)	227 (72,3%)	412 (71,0%)
	Ja		81 (30,5%)	87 (27,7%)	168 (29,0%)
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>		<b>266</b>	<b>314</b>	<b>580</b>
	<b>%</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>

**Tab. 7: Häufigkeitsverteilung der venösen RF Immobilisation, Trauma, OP, Exsikose und maligne Erkrankung („paraneoplastisch“) in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaligem VTE-Event.**

#### ad Immobilisation:

In der Gruppe der Patienten, bei denen eine VTE diagnostiziert wurde, waren 263 Patienten zumindest vor dem Erstereignis immobil. Das sind 45,3 % der Gesamtkohorte. Im Speziellen sind das 88 (45,6 %) TVT-, 70 (47,9 %) PAE-Fälle und 105 Fälle, in denen sowohl eine PAE als auch eine TVT diagnostiziert wurde.

Die 88 TVT-Fälle setzten sich aus 35 Männern und 53 Frauen zusammen. Das durchschnittliche Alter lag in dieser Gruppe bei 65 Jahren. Die bereits erwähnten PAE-Fälle bestanden aus 30 Männern und 40 Frauen, deren Altersdurchschnitt im Allgemeinen bei 62 Jahren lag.

Für den Fall, dass sowohl eine PAE als auch eine TVT in der Diagnose vorlag und zumindest anamnestisch eine Immobilisationsphase erhoben werden konnte, lag das Durchschnittsalter bei 67 Jahren – die Kohorte setzte sich aus 50 männlichen und 55 weiblichen Patienten zusammen.

#### ad Trauma:

In der Gruppe der Patienten mit vorangegangenem Trauma wurde 40 Mal die Diagnose der TVT und 24 Mal die Diagnose der PAE gestellt. 38 Mal konnte sowohl eine TVT als auch eine PAE diagnostiziert werden.

Bezogen auf die Geschlechterverteilung gab es auch in dieser Gruppe (54 Männer und 48 Frauen) keine weitreichenden Unterschiede. Auch im Falle einer TVT-Diagnose bei vorangegangenem Trauma gab es keine Unterschiede in der Verteilung der Fälle bezogen auf das Geschlecht: es waren 20 Frauen und 20 Männer. Bei 13 Männern und 11 Frauen wurde eine PAE diagnostiziert und sowohl eine TVT als auch eine PAE hatten 21 Männer und 17 Frauen.

Bezogen auf das Alter gibt es zwischen den TVT-Fällen (durchschnittliches Alter von 59 Jahren) und den PAE-Fällen (Durchschnittsalter von 69 Jahren) eine Altersdifferenz von im Durchschnitt 10 Jahren. Das durchschnittliche Alter mit einem Trauma in der Anamnese, sowohl eine PAE als auch eine TVT zu bekommen, lag in dieser Patientengruppe bei 65 Jahren.

#### ad Operativer Eingriff:

30,2 % der Patienten mit einer VTE-Erstmanifestation hatten innerhalb der vorangegangenen 6 Monate eine Operation: in absoluten Zahlen handelte es sich um insgesamt 175 Patienten. 60 (31,1 %) von diesen wiesen eine TVT, 47 (32,2 %) eine PAE und 68 (28,2 %) sowohl eine TVT als auch eine PAE auf. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe lag bei 66 Jahren. Auch spezifischer gesehen gab es keine weiten Schwankungen bezogen auf den Altersmittelwert: so lag das Durchschnittsalter für eine TVT (Kohorte bestehend aus 26 Männern und 34 Frauen) bei 66 Jahren, für eine PAE (24 Männer und 34 Frauen) bei 61 Jahren und für das Erleiden einer TVT zeitgleich mit einer PAE (jeweils 34 Frauen und Männer) bei 69 Jahren.

### ad Exsikose:

62 Patienten (10,7 %) (37 Frauen und 25 Männer) der Gesamtpatientenanzahl hatten bei Diagnosestellung einer TVT und/oder einer PAE eine objektivierte Exsikose. Der Altersdurchschnitt bei positivem RF der Exsikose und diagnostizierter VTE belief sich auf 71 Jahre. Bei diesen 62 Patienten wurden 14 TVT-, 15 PAE- und 33 TVT-Fälle mit zeitgleicher PAE bestätigt.

Die TVT-Fälle bestanden aus 4 männlichen und 10 weiblichen Patienten, die Gruppe der PAE-Fälle aus 7 Männern und 8 Frauen. 14 männliche und 19 weibliche Patienten bildeten die Gruppe der Patienten, bei denen sowohl eine PAE als auch eine TVT diagnostisch bestätigt wurde.

### ad maligne Erkrankung („paraneoplastisch“):

Von 580 VTE-Patienten wiesen 29 % eine maligne Erkrankung auf; 57 hatten TVT-, 36 PAE-Fälle und 75 Fälle, die sowohl eine TVT als auch eine PAE aufwiesen.

Die Fälle der TVT stellten sich aus 25 männlichen Patienten und 32 weiblichen Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter, eine TVT mit einem zusätzlichen RF der Malignität zu bekommen, liegt in dieser Kohorte bei 75 Jahren. 19 männliche und 17 weibliche Patienten bildeten die Kohorte der Patienten mit maligner Erkrankung, die eine PAE in ihrer Diagnose aufwiesen (Durchschnittsalter: 74 Jahre). Die Gruppe der Patienten, die sowohl eine TVT als auch eine PAE aufwiesen, bestand aus 37 Männern und 38 Frauen. Das Durchschnittsalter lag hier bei 75 Jahren.

			Männlich	Weiblich	Gesamt
<b>Thrombophilie</b>	Nein	Anzahl (%)	209 (78,6%)	259 (82,5%)	468 (79,7%)
	Ja		57 (21,4%)	55 (17,5%)	112 (20,3%)
<b>COPD</b>	Nein	Anzahl (%)	238 (89,5%)	290 (92,4%)	528 (91,1%)
	Ja		28 (10,5%)	24 (7,6%)	52 (8,9%)
<b>NINS</b>	Nein	Anzahl (%)	201 (75,6%)	253 (80,6%)	454 (78,3%)
	Ja		65 (24,4%)	61 (19,4%)	126 (21,7%)
<b>VHFA</b>	Nein	Anzahl (%)	231 (86,8%)	279 (88,9%)	510 (87,9%)
	Ja		35 (13,2%)	35 (11,1%)	70 (12,1%)
<b>Gesamt</b>	Anzahl		266	314	580
	%		100%	100%	100,0%

Tab. 8: Häufigkeitsverteilung der RF Thrombophilie, COPD, NINS und VHFA in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.

### ad Thrombophilie:

Insgesamt hatten in der Kohorte 112 Patienten (57 männliche und 55 weibliche Patienten) eine genetisch bedingte Neigung zur Bildung venöser Blutgerinnsel.

Diese Gruppe hatte indes 44 Fälle mit einer TVT, 24 Fälle mit einer PAE und 44 Fälle, in denen sowohl eine TVT als auch eine PAE diagnostiziert wurde.

Von diesen 112 Patienten gab es 53 Fälle (5,1 %) (23 Männer und 30 Frauen) von heterozygoter APC-Resistenz, 30 Patienten (5,2 %) (11 Männer und 19 Frauen) wiesen einen Antiphospholipid-Antikörper auf, davon hatten 19 Patienten (3,3 %) (14 männliche und 5 weibliche Patienten) einen persistierend positiven Lupus-Antikörper.

16 Patienten (2,9 %) (9 Männer und 7 Frauen) wiesen eine Prothrombin-Mutation (= Faktor II) auf, 6 Patienten (1,0 %) (4 männliche und 2 weibliche Patienten) zeigten eine homozygote Form der APC-Resistenz. 4 Patienten (0,7 %) (2 männliche und 2 weibliche Patienten) wiesen einen Mangel an AT III (Antithrombin-Mangel) auf.

In dieser Gruppe gab es jeweils nur einen Fall von Protein-S-Mangel und persistent erhöhtem Faktor VIII c.

#### *ad Hyperhomocysteinämie:*

Von 580 Patienten, bei denen erstmalig ein VTE-Ereignis diagnostiziert wurde, hatten 24 Patienten (4,1 %) eine Hyperhomocysteinämie. Diese 24 Patienten bestanden aus 9 Frauen und 15 Männern, deren Altersdurchschnitt bei 71 Jahren lag; im Speziellen lag der Altersdurchschnitt für eine TVT bei 69 Jahren, für ein PAE bei 70 Jahren und für eine PAE und TVT bei wiederum 67 Jahren.

Das Durchschnittsalter für eine VTE mit einer endogenen Thrombophilie lag im Allgemeinen bei 57 Jahren. Für eine homozygote APC-Resistenz lag das Durchschnittsalter bei 53,3 Jahren, für die heterozygote APC-Resistenz bei 51,7 Jahren, für den Antiphospholipid AK bei 65,6 Jahren, für den Prothrombin-Mangel bei 67 Jahren.

#### ad COPD:

52 der 580 Patienten (9 %) mit erstmaliger VTE-Diagnose hatten eine COPD und wiesen ein durchschnittliches Alter von 74 Jahren auf. Im Detail war das durchschnittliche Alter bei Eventeintritt 76 Jahre für eine TVT, 73 Jahre für eine PAE und für den Fall, dass sowohl eine TVT als auch eine PAE diagnostiziert wurde, war das durchschnittliche Alter 76 Jahre.

Diese 52 Patienten hatten zusammen 14 TVT-, 18 PAE-Fälle und 20 Fälle, in denen sowohl eine TVT als auch eine PAE diagnostiziert wurde. Die Gruppe der TVT-Patienten bestand aus 6 Männern und 8 Frauen. 10 Männer und 8 Frauen bildeten die Gruppe der isolierten PAE. Sowohl eine PAE als auch eine TVT wiesen 12 Männer und 8 Frauen auf.

#### ad NINS:

126 (21,7 %) aller Patienten mit einer VTE (n = 580) hatten zusätzlich eine NINS unbestimmten Grades. Die 65 Männer (51,6 %) und 51 Frauen (40,4 %) hatten bei Eintritt

der VTE ein Durchschnittsalter von 78 Jahren (TVT: 80 Jahre, PAE: 80 Jahre, PAE und TVT: 77 Jahre).

Bei diesen 126 Patienten traten 38 Fälle (18 Männer, 20 Frauen) mit einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT), 36 Fälle (20 männliche und 16 weibliche Patienten) mit einer PAE ein und 52 Fälle (27 männliche und 25 weibliche Patienten), die sowohl eine TVT als auch eine PAE aufwiesen.

#### ad VHFA:

70 Patienten (12,1 %) hatten eine VHFA bei Erstevent. Das durchschnittliche Alter bei Eintritt einer erstmaligen VTE in Kombination mit einer VHFA lag bei 81 Jahren – für die TVT im Speziellen bei 80 Jahren, für eine PAE bei 81 Jahren und für eine TVT in Kombination mit einer PAE bei 80 Jahren.

Insgesamt hatten wir 19 TVT-Fälle (8 männliche und 11 weibliche Patienten), 28 Fälle (16 männliche und 12 weibliche Patienten) mit einer PAE und 23 Fälle (11 Männer und 12 Frauen), in denen sowohl eine TVT als auch eine PAE diagnostiziert wurde.

#### Medikamente als potenzielle Risikofaktoren

			Männlich	Weiblich	Gesamt
<b>Beta Blocker</b>	Nein	Anzahl (%)	202 (75,9%)	247 (78,7%)	449 (77,4%)
	Ja		64 (24,1%)	67 (21,3%)	131 (22,6%)
<b>Hormon Therapie</b>	Nein	Anzahl (%)	257 (96,6%)	239 (76,1%)	496 (85,5%)
	Ja		9 (3,4%)	75 (23,9%)	84 (14,5%)
<b>Psychopharmaka/ Sedativa</b>	Nein	Anzahl (%)	194 (72,9%)	219 (69,7%)	413 (71,2%)
	Ja		72 (27,1%)	95 (30,3%)	167 (28,8%)
<b>Cortison</b>	Nein	Anzahl (%)	224 (84,2%)	281 (89,5%)	505 (87,1%)
	Ja		42 (15,8%)	33 (10,5%)	75 (12,9%)
<b>Diuretika</b>	Nein	Anzahl (%)	228 (85,7%)	257 (81,8%)	485 (83,6%)
	Ja		38 (14,3%)	57 (18,2%)	95 (16,4%)
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>		<b>266</b>	<b>314</b>	<b>580</b>
	<b>%</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>

**Tab. 9: Häufigkeitsverteilung der potentiellen medikamentösen RF Beta Blocker, Hormontherapie, Cortison, Tranquilizer und Diuretika in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger VTE.**

#### ad Beta Blocker:

131 Patienten (22,6 %) standen zum Zeitpunkt der VTE unter einer Beta-Blocker-Therapie. Davon gab es 46 (23,8 %) TVT-Fälle, 37 (25,3 %) PAE-Fälle und 48 Fälle, in denen sowohl eine TVT als auch eine PAE diagnostiziert werden konnte. Bezogen auf das Alter lag auch die Aufteilung hinsichtlich der Fallgruppen relativ ähnlich und relativ hoch: für die TVT-Fälle gab es einen Altersmittelwert von 73 Jahren, für die Fälle einer PAE lag dieser um vier Jahre

höher – bei 77 Jahren – und für die TVT-/PAE-Fälle ergab sich ein Altersmittelwert von 76 Jahren.

Die Patientengruppe teilte sich in 64 Männer und 67 Frauen – was hinsichtlich des Geschlechtes eine sehr ausgeglichene Aufteilung darstellt. Bezogen auf die Fallgruppen konnten die 46 TVT-Fälle auf 21 Männer und 25 Frauen aufgeteilt werden. Die PAE-Fälle (37 Fälle) bestanden aus 20 männlichen und 17 weiblichen Patienten und die TVT-/PAE-Fälle bestanden aus 23 Männern und 25 Frauen. Auch hier zeigte sich bezogen auf die Geschlechterverteilung ein relativ ausgeglichenes Bild.

#### ad Diuretika:

95 Patienten (16,4 %) standen bei ihrem ersten VTE-Ereignis unter einer Diuretikatherapie. Diese 95 Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 80 Jahren und teilten sich in 57 weibliche und 38 männliche Patienten, was einen leichten Überhang zum weiblichen Geschlecht aufzeigt. Diese 95 Patienten waren zu 15,5 % (30 Patienten) TVT-, zu 18,5 % (27 Patienten) PAE- und zu 15,8 % (38 Patienten) PAE- und TVT-Patienten.

Hinsichtlich des Geschlechtes ergab sich folgende Aufteilung: die 30 TVT-Fälle bestanden aus 11 Männern und 19 Frauen und die 27 PAE-Fälle teilten sich auf 15 männliche und 12 weibliche Patienten auf. Nur in der Gruppe der Patienten, die sowohl eine PAE als auch eine TVT bei Diuretikagabe aufweisen konnten, gab es zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht eine höhere Verteilungsdifferenz: so bestanden diese 38 Patienten zu 68,4 % (26) aus weiblichen Patienten und zu 31,6 % (12) aus männlichen Patienten.

Bezogen auf das Geschlecht gab es weit weniger Differenzen in den unterschiedlichen VTE-Gruppen: für die TVT-Fälle unter Diuretikagabe gab es einen Altersmittelwert von 80 Jahren, für die Gruppe der PAE-Fälle von 81 Jahren und für die TVT-/PAE-Fälle ein durchschnittliches Alter von 79 Jahren.

#### ad Cortisontherapie:

75 Patienten (12,9 %) mit einer VTE in der Diagnose standen bei Eventeintritt unter einer Cortisontherapie. Diese teilten sich in 18 (9,3 %) TVT-Fälle, in 23 (15,8 %) PAE-Fälle und in 34 (14,1 %) TVT-/PAE-Fälle. Das Durchschnittsalter lag im Allgemeinen bei 72 Jahren; das Durchschnittsalter für eine TVT lag bei 75 Jahren, für eine PAE bei 74 Jahren und für den Fall sowohl einer TVT als auch einer PAE bei 69 Jahren. Das Durchschnittsalter in den jeweiligen VTE-Gruppen ergab somit keine deutlichen Schwankungen.

Die 18 TVT-Fälle teilten sich in 7 männliche und 11 weibliche Patienten, die 23 PAE-Fälle wiesen 14 Männer und 9 Frauen auf und die Gruppe mit TVT und PAE hatte 21 männliche und 13 weibliche Patienten und ergab somit die größte VTE-Gruppe bei laufender Cortisontherapie bei Eventeintritt.

#### ad Hormontherapie:

Eine weibliche Dominanz in dieser Gruppe beweist die Tatsache, dass sich diese 84 Patienten aus 75 Frauen und 9 Männern zusammensetzten. Das Durchschnittsalter lag bei 50 Jahren (TVT: 49 Jahre, PAE: 45 Jahre, TVT/PAE: 53 Jahre). Insgesamt gab es 27 TVT-Fälle (2 männliche und 25 weibliche Patienten), 22 PAE-Fälle (2 männliche und 20 weibliche Patienten) und 35 Fälle (5 männliche und 30 weibliche Patienten) mit diagnostizierter TVT und PAE.

#### ad Psychopharmaka/Sedativa:

Unter 580 Patienten mit erstmaliger TVT und/oder PAE gab es 167 Patienten, die zusätzlich einen oder mehrere Tranquilizer einnahmen.

Diese Gruppe setzte sich aus 95 Frauen (56,9 %) und 72 Männern (43,1 %) zusammen, deren Durchschnittsalter sich auf 72 Jahre belief. Diese Aufteilung spricht für einen leichten Überhang an Frauen mit einer VTE und Tranquilizer-Therapie. Spezifischer gesehen lag das Durchschnittsalter für die Therapie mit einem Antiepileptikum bei 63,3 Jahren, für Antidepressiva bei 72,3 Jahren, für Benzodiazepinen bei 71,7 Jahren, für Hypnotika bei 69 Jahren und für Neuroleptika bei 74,7 Jahren. Das mittlere Alter, eine TVT zu erleiden, lag bei 73 Jahren, eine PAE zu erleiden bei 70 Jahren und für den Fall, sowohl eine PAE als auch eine TVT diagnostiziert zu bekommen (bei Tranquilizer-Gabe), bei 73 Jahren.

Die Gruppe der Patienten mit einer TVT unter Tranquilizer-Therapie setzte sich aus 19 männlichen und 34 weiblichen Patienten zusammen. Die Geschlechterverteilung bei den zwei anderen Gruppen ergab eine homogenere Aufteilung: so setzte sich die Gruppe der PAE-Fälle aus 20 Männern und 23 Frauen zusammen, die Gruppe der TVT-/PAE-Patienten aus 33 männlichen und 38 weiblichen Patienten. Auch in diesen VTE-Gruppen gibt es einen Überhang an weiblichen Patienten. Unter Einnahme von Tranquilizern ereigneten sich 53 (27,5 %) TVT-Fälle, 43 (29,5 %) Fälle, in denen eine PAE diagnostiziert werden konnte, und es gab 71 (29,5 %) Fälle mit einer diagnostizierten TVT als auch PAE.

Die 167 Patienten mit erstmaligem VTE-Event unter Tranquilizer-Therapie nahmen 34-mal Neuroleptiker, Hypnotika wurden 7-mal eingenommen, 62-mal wurden Benzodiazepine genommen, Antiepileptiker wurden 15-mal genommen und 89-mal standen Patienten unter einer Therapie mit Antidepressiva.

### **4.3. Patienten ohne klassische Risikofaktoren für eine VTE**

Um auf die Fragestellung, ob es weitere Risikofaktoren gibt, besser eingehen zu können, wurde eine neue Patientengruppe aus der Kohorte entnommen und näher betrachtet – so

waren dies jene Patienten, die keine der wichtigsten Risikofaktoren für die Pathogenese einer VTE aufwiesen; zu diesem sogenannten „kausalen Risikoprofil“ gehörten die Faktoren:

- ▶ Hormontherapie
- ▶ perioperativ bzw. posttraumatisch
- ▶ paraneoplastisch
- ▶ Immobilisation
- ▶ Thrombophilie

Nachdem diese neue Gruppe herausgefiltert wurde, in der keiner der Patienten einen „main risk factor“ aufwies und somit ein idiopathisches Risikoprofil hatte, konnte man wiederholt einen Blick auf die übrigen Risikofaktoren machen und diese neu analysieren.

Die neue Gruppe an Patienten mit idiopathischem Risikoprofil bestand aus 108 Patienten (18,6 % der Patienten in der Ausgangskohorte), die sich in 55 Männer und 53 Frauen aufteilten. Das Durchschnittsalter belief sich auf 74 Jahre (männliche Patienten: 71 Jahre, weibliche Patienten: 77 Jahre). Bezogen auf die verschiedenen VTE-Events ergaben sich in dieser Gruppe 32 TVT- (15 Männer und 17 Frauen), 33 PAE-Fälle (17 Männer und 16 Frauen) und 43 Fälle (23 männliche und 20 weibliche Patienten), in denen sowohl eine PAE als auch eine TVT diagnostiziert wurde.

In folgendem Kapitel wird nun (wie in Kapitel 4.2.1.) eine Unterteilung der Risikofaktoren unternommen und es werden die wichtigsten Zahlen im Zusammenhang mit einer idiopathischen VTE erwähnt.

## 1. Erworbene Risikofaktoren

			Männlich	Weiblich	Gesamt
<b>Hypertonus</b>	Nein	Anzahl (%)	17 (30,9%)	18 (34,0%)	35 (32,4%)
	Ja		38 (69,1%)	35 (66,0%)	73 (67,6%)
<b>Dyslipidämie</b>	Nein	Anzahl (%)	32 (58,2%)	27 (50,9%)	59 (54,6%)
	Ja		23 (41,8%)	26 (49,1%)	49 (45,4%)
<b>Diabetes Mellitus</b>	Nein	Anzahl (%)	44 (80,0%)	36 (67,9%)	80 (74,1%)
	Ja		11 (20,0%)	17 (32,1%)	28 (25,9%)
<b>Nikotin</b>	Nein	Anzahl (%)	37 (67,3%)	45 (84,9%)	82 (75,9%)
	Ja		18 (32,7%)	8 (15,1%)	26 (24,1%)
<b>bekannte AVK</b>	Nein	Anzahl (%)	24 (43,6%)	27 (50,9%)	51 (47,2%)
	Ja		31 (56,4%)	26 (49,1%)	57 (52,8%)
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>		<b>55</b>	<b>53</b>	<b>108</b>
	<b>%</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>

Tab. 10: Häufigkeitsverteilung der arteriellen RF Hypertonus, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus, Nikotin und bekannte AVK in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger, idiopathischer VTE.

Hinsichtlich der beeinflussbaren Risikofaktoren bei idiopathischer VTE ist die Tatsache herauszuheben, dass 73 von 108 Patienten (67,6 % aller Patienten mit idiopathischem RP) einen Hypertonus bei VTE-Erstdiagnose aufwiesen. Mit 38 männlichen und 35 weiblichen Patienten mit Hypertonus ist die geschlechterbezogene Verteilung relativ ausgeglichen.

Bezogen auf die Dyslipidämie als beeinflussbaren Risikofaktor wiesen 49 Patienten (45,4 %) eine ebensolche auf. 25,9 % – also mehr als ein Viertel aller Patienten (11 männliche und 17 weibliche Patienten) – hatten mit nicht kausaler Pathogenese einer VTE Diabetes Mellitus.

Beinahe ein Viertel aller Patienten mit idiopathischem RP (24,1 %) war bei Erstdiagnose einer TVT und/oder PAE Raucher. In diesem Fall zeigte sich eine relativ hohe Tendenz zum männlichen Geschlecht; von allen 26 Patienten waren 18 Patienten männlich und nur 8 Patienten weiblich.

Eine Exsikose wiesen 12 % dieser Patienten auf. Hinsichtlich des Geschlechtes gab es 5 männliche und 8 weibliche Patienten.

In unserer Gruppe an Patienten, die keine Kausalität für die Pathogenese einer VTE aufweisen konnten, zeigte mehr als die Hälfte (52,8 %) eine diagnostizierte AVK bei Erstdiagnose einer VTE. Hinsichtlich der geschlechterspezifischen Trennung zeigte sich ein relativ homogenes Äquivalent: 31 männliche und 26 weibliche Patienten.

29,6 % (32 Patienten) hatten bei Erstdiagnose eine primäre Varicositas – bei diesem Risikofaktor zeigte sich eine minimale Tendenz zum weiblichen Geschlecht mit 20 Fällen bei 12 männlichen Fällen.

Eine Niereninsuffizienz unbestimmten Grades wiesen 27,8 % (30 Patienten) auf. Auch hier zeigte sich mit 16 männlichen und 14 weiblichen Patienten ein relativ homogen geschlechtergetrenntes Äquivalent.

## 2. Medikamente als potenzielle Risikofaktoren

			Männlich	Weiblich	Gesamt
<b>Psychopharm./Sedativa</b>	Nein	Anzahl (%)	43 (78,2%)	37 (69,8%)	80 (74,1%)
	Ja		12 (21,8%)	16 (30,2%)	28 (25,9)
<b>Beta Blocker</b>	Nein	Anzahl (%)	37 (67,3%)	44 (83,0%)	81 (75,0%)
	Ja		18 (32,7%)	9 (17,0%)	27 (25,0%)
<b>Gesamt</b>	<b>Anzahl</b>		<b>55</b>	<b>53</b>	<b>108</b>
	<b>%</b>		<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100,0%</b>

Tab. 11: Häufigkeitsverteilung der RF Tranquilizer und Beta Blocker in Abhängigkeit zum Geschlecht bei Patienten mit erstmaliger, idiopathischer VTE.

Tranquilizer als potenzielle Risikofaktoren bei idiopathischem Risikoprofil zeigten sich mit 25,9 % als relativ häufig aufscheinender Risikofaktor; bei Patienten mit idiopathischem RP nahmen 12 männliche und 16 weibliche Patienten einen oder mehrere Tranquilizer ein. Am

häufigsten wurden in diesem Fall Antidepressiva genommen (6 männliche und 10 weibliche Patienten) und beinahe ebenso viel Benzodiazepine (4 männliche und 9 weibliche Patienten). Antiepileptika und Neuroleptika wurden jeweils nur zweimal eingenommen.

Eine Beta-Blocker-Therapie erhielten 25 % der Patienten dieser Kohorte bei Erstdiagnose einer Thrombembolie; von diesen Patienten waren 18 männlich und 9 weiblich, was so viel heißt, als dass doppelt so viel Männer mit idiopathischem Risikoprofil einen Beta Blocker einnahmen wie Frauen.

16,7 % aller Patienten mit idiopathischer VTE standen bei Diagnosestellung unter einer Cortisontherapie: von diesen waren 12 Patienten männlich und 6 Patienten weiblich (hier beweist sich die männliche Dominanz bei Cortisontherapie, wie sie schon im allgemeinen Teil der Risikofaktorenanalyse zu finden ist).

Eine idiopathische VTE ohne Medikamenteneinnahme hatten insgesamt 43 Patienten (22 Männer und 21 Frauen, 39,8 % der Patienten mit idiopathischer VTE).

## 5. Diskussion

---

Um das Verständnis hinsichtlich der Unterteilungen aller Risikofaktoren aus den vorangehenden Kapiteln zu bewahren, werden auch in diesem letzten Kapitel die Unterteilungen der Risikofaktoren für deren Besprechung beibehalten.

### 5.1. Angeborene Risikofaktoren

Mit einem Durchschnittsalter von  $67,2 \pm 19,4$  Jahren bei Erstevent siedelt sich unsere Kohorte höher als in vielen international vergleichbaren Studien berichtet an. So weist die Patientengruppe der „Sirius Studie“ rund um Meyer Michel Samama [32] mit einem Durchschnittsalter von  $59,1 \pm 17,3$  Jahren eine im Durchschnitt um beinahe 8 Jahre jüngere Kohorte an ambulanten Patienten auf. In der Studie nach Tan et al. [33] ist das Durchschnittsalter mit  $66,1 \pm 16,8$  Jahren etwas höher angesetzt. Sie rekrutierten für ihre Studie sowohl ambulant als auch stationär behandelte Patienten. Dieser Unterschied beruht am ehesten auf der Tatsache, dass die meisten verwendeten Studien ihre Fallstudien aus den ambulanten und/oder stationären Patienten nehmen, unsere Kohorte jedoch ausschließlich aus stationär aufgenommenen Patienten besteht. Weiters bestätigen diese statistischen Aussagen aber auch die weithin angenommene Aussage, dass ein Hauptrisikofaktor für einen VTE-Eintritt das hohe Alter ist.

Unserer Studiengruppe ist eine sehr ausgeglichene Zusammensetzung aus männlichen (266; 46 %) und weiblichen (314; 54 %) Patienten. Diese homogene Aufteilung ist in vielen anderen vergleichbaren Studien nicht zu finden; so besteht die irische Kohorte in S. Timmons Studie [35] zu 84 % aus Frauen (die Follow-up-Zeit betrug hier drei Jahre, das Einschlusskriterium in diese Studie war eine CT-verifizierte PAE). Auch in der Tan-Studie [33] war die Gruppe inhomogen – auf das Geschlecht bezogen – aufgeteilt; 38,4 % männliche und 61,6 % weibliche Patienten. In diesen wie auch in vielen anderen Studien gibt es eine Tendenz zum weiblichen Geschlecht. Die Frage, die sich hier stellen muss, ist, ob das weibliche Geschlecht häufiger betroffen ist als das männliche. Unsere Daten sprechen sich für ein deutliches „Nein“ aus. In unseren Ergebnissen gibt es – bis auf die individuell angesprochenen Fälle – keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Überlegen muss man sich jedoch in solchen Studien, die Patienten von 18 bis 80 Jahren einschließen, dass es möglicherweise bei einem Alter bis 50 Jahre eine weibliche Dominanz geben könnte, da in dieser Zeit nur Frauen mit den Risikofaktoren „Schwangerschaft“, „Wochenbett“ und „Einnahme von hormoneller Schwangerschaftsverhütung“ ein erhöhtes Risiko für eine VTE aufweisen. Immer mehr Publikationen scheinen aber in die Richtung der

Annahme zu gehen, dass es keinen beweisbaren geschlechterspezifischen Unterschied für das Risiko, eine VTE zu erleiden, gibt.[39]

## 5.2. Erworbene Risikofaktoren

Die Meinungen zum Einfluss des Hypertonus auf die Pathogenese einer TVT oder PAE sind, wie man in den folgenden Beispielen erahnen kann, sehr divergent. Der Hypertonus gilt im Allgemeinen als „main risk factor“ im Zusammenhang mit einer AVK und ist „das“ große Standbein in Bezug auf die Definition des „Metabolischen Syndroms“. Diese zwei Ätiologien stellen ebenfalls zwei international anerkannte Risikofaktoren dar und werden noch in diesem Kapitel behandelt.

So findet sich in unserer retrospektiven Anschauung der Patientengruppe mit erstmalig diagnostizierter VTE zu 55 % ein Hypertonus. Im Fall der Patienten mit idiopathischem Risikoprofil erhöht sich der Prozentwert sogar auf 67,6 %. Dies lässt auf den ersten Blick eine Trendabzeichnung erwarten, dass ein Blutdruck über 140/90 als Risikofaktor einen Einfluss auf die Entstehung einer venösen Thrombembolie hat.

Dennoch zeigt W. Agno in seiner Metaanalyse aus dem Jahr 2008 anhand einer Vielzahl an Studien, dass es keine Korrelation zwischen einem Hypertonus und einer VTE- Entstehung gibt.[10] Man muss aber hier die Tatsache erwähnen, dass in jeder einzelnen Studie ein Einschlusswert von einem Blutdruck über 160/90 verwendet wurde. Einzig in der Studie von Tsai et al. aus dem Jahre 2002 wurden Patienten ab einem Blutdruck von über 140/90 in diese Studie eingeschlossen – auch in unserer Kohorte wurden Patienten mit einem Blutdruck von über 140/90 für den Risikofaktor Hypertonus positiv markiert. So kam Tsai auch zu dieser Schlussfolgerung, dass ein Blutdruck über 140/90 statistisch gesehen einen signifikanten Einfluss auf die Pathogenese einer VTE hat.

Um unsere Daten besser bewerten zu können, muss man diese sicherlich mit einer adäquaten Kontrollgruppe vergleichen. Wichtig in diesem Fall ist eine weitere Unterteilung in eigene Untergruppierungen des Hypertonus, damit es auch möglich wird, unsere Daten mit jenen aus internationalen Studien zu vergleichen. Weiters sollte man auch einen Blick auf die Koexistenz zwischen Hypertonus und Beta Blockern werfen und dies mit den Ergebnissen einer Kontrollgruppe vergleichen – vor allem aus dem Grund, da hier der Faktor Beta-Blocker-Einnahme als eigenständiger Risikofaktor angenommen wird und eine mögliche Clusteranalyse in diesem Zusammenhang interessant wäre.

Dennoch muss man im Hinterkopf behalten, dass in dieser Kohorte mehr als die Hälfte der Patienten mit einer VTE einen Hypertonus aufwiesen und die Prävalenz in der Gruppe der Patienten mit idiopathischer VTE vergleichsweise anstieg.

In einigen Studien findet man auch den Faktor „Übergewicht“ als einen Faktor, der die Entstehung einer TVT oder PAE triggern könnte. In unserer Kohorte gibt es insgesamt 97 (16,7 %) Patienten mit einem BMI über 30 und 225 (38,8 %) Patienten mit einem BMI über 25. Vergleichend dazu gibt es 258 (44,5 %) Patienten mit einem BMI unter 25; zusammengefasst heißt das, dass 44,5 % der Gesamtkohorte einen BMI unter 25 aufwiesen – der Rest hatte einen BMI über 25.

So ergab sich in der Framingham-Studie [17], dass übergewichtige Frauen weit eher an einer fatalen PAE starben als aus anderen Gründen (hier wurde ein BMI über 29 als „Adipositas“ etabliert). Auch in Caprinis „thrombosis risk factor assessment“ [12] wurde ein Körpergewicht über 20 % des kalkulierten Idealgewichtes als eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer VTE anerkannt.

Yang [41] hingegen untersuchte in seiner Studie einen BMI über 25 als potenziellen Risikofaktor. Als Ergebnis lag auch hier eine Signifikanz für den Faktor Übergewicht vor. Interessant wäre in diesem Fall für eine weitere Auswertung der eigenen Daten (natürlich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe), ob schon eine Präadipositas – also ein BMI über 25 – statistisch gesehen einen Einfluss auf den Endpunkt VTE hat.

Ray et al. [30] verwendeten in ihrer Studie nicht den BMI als entscheidenden Faktor für die Einteilung einer Adipositas, sondern den Taillenumfang; für übergewichtig wurden männliche Patienten mit einem Umfang von über 102 cm und weibliche Patienten mit über 88 cm eingestuft. Diese Daten sind natürlich nicht mit unseren Daten, in denen der BMI als zentrales Einteilungskriterium hergenommen wurde, vergleichbar. Dennoch zeigt sich auch hier mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,03, dass der Faktor „Adipositas“ im Vergleich zur verwendeten Kontrollgruppe in dieser Studie durchaus als eigenständiger Risikofaktor angesehen werden darf.

Weiters wiesen in der Sirius-Studie [32] 14,8 % der Patienten der Fallkohorte einen BMI über 30 auf – in der Kontrollgruppe waren es hingegen nur 7 % der Patienten mit einem BMI über 30. Diese Werte sind nun mit unseren erhobenen Daten vergleichbar, da wir auch für den Wert der Adipositas einen BMI von mindestens 30 vorausgesetzt hatten. Der Prozentsatz für Patienten mit einem BMI über 30 belief sich in unserer Fallkohorte auf 16,7 % und lag somit auch im Rahmen der Ergebnisse aus der Sirius-Studie.

Natürlich können wir aufgrund dieser Zahlen keinen Trend in unserer retrospektiven Kohorte ableiten, dass Adipositas ein eigenständiger Risikofaktor ist. Aber dennoch sprechen die Ergebnisse aus den internationalen Studien für sich und man kann somit annehmen, dass der Faktor „Adipositas“ bzw. „Übergewicht“ zumindest eine Triggerfunktion in der Pathogenese der VTE einnimmt.

Für den potenziellen Risikofaktor „Diabetes Mellitus“ waren 96 (16,6 %) Patienten unserer Gesamtkohorte von 580 Patienten positiv. Diabetes stellt einen kardiovaskulären Haupt-

Risikofaktor dar – ob dieser einen Einfluss auf die Pathogenese einer Thrombose hat, machten sich einige Studien zur Diskussionsgrundlage und brachten verschiedene Ergebnisse hervor.

In der Sirius-Studie nach Meyer Michel Samama [32] wiesen 9,1 % aller Patienten aus der Fallgruppenkohorte, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, Diabetes auf. In der Kontrollgruppe waren es allerdings mit 8,9 % – in Relation gesehen – beinahe ebenso viel Patienten: dies ergibt eine odds ratio von 1,02 und stellt somit keine Signifikanz für den RF Diabetes Mellitus als eigenständigen RF für eine VTE dar. Wichtig im Zusammenhang mit dieser Studie ist zu erwähnen, dass ausschließlich ambulante Patienten eingeschlossen werden konnten: dies entspricht nicht unserer Kohorte, die ausschließlich aus stationär versorgten Patienten bestand. Dies könnte eine Begründung für den enormen Unterschied in der Prävalenz der Diabetiker sein.

In der Studie nach Ray et al. aus dem Jahre 2007 [30] wiesen 40 % aller Patienten mit einer VTE-Diagnose einen Diabetes Mellitus auf. Aufgrund der geringen Patientenzahl von 88 VTE-Erstevents, bei denen aber jede provozierte bzw. kausale VTE-Entstehung ausgeschlossen werden konnte, ergab sich eine Wahrscheinlichkeit von 0,81 (0,43 vs. 0,27). Dies ergibt somit einen statistischen Hinweis, dass eine Diabetes-Vorgeschichte in der Anamnese einen eventuellen Einfluss auf die Ätiologie haben kann. Diabetes konnte aber in dieser Studie nicht als eigenständiger Risikofaktor etabliert werden. Wichtig für unsere Betrachtung ist die Tatsache, dass in dieser Studie kausale VTE-Fälle ausgeschlossen werden konnten und somit nur eine Betrachtung von idiopathischen Fällen durchgeführt wurde.

Aus der Studie nach Yang et al. [41], einer Unicenter-Studie aus Taipeh, geht ein Prozentsatz von Patienten mit Diabetes Mellitus von 17,4 % hervor. Die Kontrollgruppe weist mit 16,3 % einen sehr ähnlichen Prozentwert im Vergleich zur Fallgruppe auf. Auch in dieser Gruppe ist keine starke Tendenz für die Definition des RF Diabetes Mellitus als eigenständiger RF abzulesen.

Die Stärke unserer Studie liegt in diesen Fällen der Risikofaktorenanalyse sicher in der hohen Anzahl unserer VTE-Ersteignisse. Die hohe Anzahl an Patientin mit Diabetes Mellitus sagt nicht unbedingt aus, dass Diabetes Mellitus als eigenständiger RF betrachtet werden kann, legt aber die Hypothese nahe, dass es sich um einen beeinflussenden Risikofaktor handelt. Die Tatsache, dass auch Diabetes Mellitus ein Pathogenese-Faktor für eine AVK darstellt und die Prävalenzen für die weiteren Faktoren sehr hoch sind, erhärtet den Verdacht, dass arterielle Verschlusskrankheiten direkt oder indirekt einen Einfluss auf die Pathogenese einer VTE darstellen.

Unter anderem stellte sich auch die Frage, ob der Faktor „Dyslipidämie“ als eigenständiger RF für eine VTE betrachtet werden kann.

Die Studie von Yang et al. [41] aus dem Jahre 2007 fand zumindest eine Assoziation der Faktoren Dyslipidämie und Erstevent einer VTE statt; in der Fallgruppe dieser Studie wiesen 22 % der Patienten eine Dyslipidämie (im Sinne der hier verwendeten Definition) auf. Im Vergleich zur Kontrollgruppe von 8,4 % ergibt dies eine odds ratio von 1,1.

Keine Assoziation des RF Dyslipidämie mit dem Event einer VTE fand man in der Studie von Albert Tsai et al. [36] aus dem Jahr 2002; diese Studie verwendet im Gegensatz zu dem hier verwendeten Dualsystem eine sehr detailgetreue und vertiefte Anschauung der verschiedensten Klassifikationen einer Dyslipidämie. Es gibt in dieser Studie nicht nur die Anschauung über die normierten Erhöhungen der Werte des LDL, Cholesterin oder den Mangel an HDL, sondern werden hier auch die einzelnen Vorstufen betrachtet. Hinsichtlich dieser tiefgehenden Betrachtung der Thematik der Dyslipidämie gibt es kaum Vergleichsmöglichkeiten zu unserer Studie, die das Vorhandensein einer Dyslipidämie zu oberflächlich betrachtet. In einer weiteren Aufschlüsselung könnte man durchaus zumindest die einzelnen Klassifikationen berücksichtigen und auf zumindest diese eingehen.

Die Studie von Ageno et al. [10] repräsentiert wiederum eine Studie, die eine eindeutige Assoziation zwischen dem Faktor Dyslipidämie und VTE-Event aufzeigen kann.

In unserer Kohorte hatten 36,9 % der Patienten eine Dyslipidämie zum Zeitpunkt der VTE-Diagnose; Patienten mit einem sog. idiopathischen Risikoprofil hatten diese sogar zu 45,4 %. Dieser hohe Prozentsatz erhärtet wiederum – da auch eine Dyslipidämie ein Risikofaktor für eine AVK ist – die These, dass eine AVK die VTE-Pathogenese beeinflusst.

Was aber allen Studien [10,12,17,30,32,39,41] gemeinsam ist, ist die Tatsache, dass in diesen Studien zwar nicht immer einzelne RF mit einer VTE in Zusammenhang gebracht werden konnten, dass aber dennoch der Faktor des „Metabolischen Syndroms“ eindeutig und in jeder einzelnen Studie als Risikofaktor für eine TVT und/oder PAE definiert werden konnte. Auch war in allen Studien die Definition des metabolischen Syndroms (= Adipositas, Hypertonus, Dyslipidämie, Diabetes Mellitus) gleich und somit auch vergleichbar.

Übergewicht im Allgemeinen – und Viszeralfett im Speziellen – weist einen Zusammenhang mit einer nachweisbaren und statistisch belegbaren Minderung der endogenen Fibrinolyseaktivität [13] im Plasma auf, was in der Physiologie und vor allem auch in der Ätiologie einer Thrombose eine wichtige Rolle spielt und ein möglicher RF ist.

Weiters weist ein BMI über 30 offensichtlich einen gewissen Grad an Immobilität auf, der an sich schon einen definierten RF für eine Thrombose bzw. eine PAE darstellt.

Auch Diabetes Mellitus wird nachgesagt, dass er die endogene Fibrinolyse hemmt [20] und zusätzlich mit einer Erhöhung von prothrombotischen Faktoren einhergeht [16] (wie auch der Faktor „Adipositas“).

Dem potenziellen Risikofaktor „Dyslipidämie“ wird unterdes nachgesagt, mit einer Hyperkoagulabilität assoziiert zu sein [15].

Diese belegten Aussagen bilden zusammen eine Theorie über den Einfluss des metabolischen Syndroms auf die Entstehung einer VTE und bestärken die Idee des Summationsrisikos in der Ätiologie einer TVT (und in weiterer Folge einer PAE) dahingehend, dass mehrere potenzielle RF einen addierenden Effekt aufweisen können und zusammen einen gebundenen Risikofaktor bilden können – so wie man es im Fall der Einzelfaktoren Adipositas, Diabetes Mellitus und Dyslipidämie erahnen kann; sie bilden nur im gegenseitigen Zusammenhang eine Assoziation zur Pathogenese VTE – allein hingegen sind die Daten der Einflüsse eines jeden Faktors eher nur tendenziell zu sehen.

Der Nikotinabusus stellt einen der massivsten Risikofaktoren für eine arterielle Verschlusskrankheit dar, weil er durch seine toxischen Reize die Arterienwände irritiert und zerstört und so einen bedeutenden Schrittmacher für die Pathogenese von arteriosklerotischen Plaques mimt. Haben diese Noxen aber auch eine Auswirkung auf das Niederdrucksystem des Körpers? Kann der Konsum von Nikotin auch das Risiko für die Entstehung von Thrombosen erhöhen, indem die Gerinnungskaskade durch Wandzerstörungen durch Zigarettennoxen aktiviert wird? Für eine negative Beantwortung dieser Frage spricht sich die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie in ihrem Forumband 36 aus; so meinte U. Platz über die Ergebnisse seiner Studie mit männlichen und weiblichen Ratten, dass Nikotin weder auf die Bildung von mikrovaskulären Thromben noch auf die Thrombozytenfunktion einen Einfluss habe.[6]

Die Studie von Elisabeth R. Pomp will dies mit einem deutlichen „Ja“ beantworten wollen, und auch die Zahlen aus unserer Kohorte sprechen ein klares Wort: 28,6 % der Patienten mit einem erstmaligen VTE-Event waren zum Zeitpunkt der Diagnose Raucher und immerhin 24,1 % der Patienten waren Raucher bei Vorliegen eines idiopathischen Risikoprofils. Das heißt, dass beinahe ein Viertel aller Patienten, die kein Risiko für eine VTE aufweisen konnten, Raucher war.

Laut Elisabeth R. Pomp [27], die den Einfluss des Rauchens auf ein VTE-Event bei beinahe 4000 Patienten evaluierte, haben Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein 1,43-fach höheres Risiko, eine TVT und/oder PAE zu erleiden. Zusätzlich zum Nikotinabusus wird das Risiko für eine erstmalige VTE dann um das 8,8-Fache erhöht, wenn man als Frau orale Kontrazeptiva verwendet. Einen ebenfalls hohen Prozentanteil an Rauchern wies die Sirius-Studie [32] auf (14,5 %). Dennoch wurde der Faktor Rauchen aufgrund der extrem hohen

Anzahl an gesunden Rauchern in der Kontrollgruppe als potenziell protektiver Faktor eingeschätzt. Auch die Framingham-Langzeitstudie kam in ihrer Untersuchung über den Einfluss von Zigarettenkonsum auf die Ätiologie der venösen Thrombembolie zu dem Schluss, dass es eine „grenzwertige“ Beziehung zwischen Zigarettenrauch und auftauchender PAE gibt.[17]

Auch hinsichtlich des Nikotinkonsums kann man die Idee bestärken, dass eine arterielle Verschlusskrankheit die Pathogenese einer VTE fördert. In unserer Kohorte wies eine hohe Anzahl an Patienten (53; 27,5 %) nicht nur einen Nikotinkonsum auf, sondern sie hatte bei erstmaliger VTE auch ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter verglichen mit anderen potenziellen RF. Dass Zigarettenkonsum einer der entscheidenden Faktoren für die Entstehung einer AVK ist, legt wiederum nahe, dass die AVK die Entstehung einer VTE deutlich beeinflussen kann.

Ein weiterer beeinflussbarer Risikofaktor, der in unserer Suche nach Risikofaktoren verwendet wurde, ist der Faktor „Dehydration“ oder „Exsikose“. Natürlich handelt es sich bei diesem Faktor um einen sehr subjektiv gestellten, weshalb ein anamnestisch am Patienten erhobener Faktor immer zu einem gewissen Grad ein Ein- bzw. Ausschluss-Bias darstellen kann. Allein die indirekten laborchemischen Zeichen – durch eine Hypernatriämie in Kombination mit einer minimalen Reduktion der GFR, einem leichten Creatinin-Anstieg und einem eventuell erhöhten Hämatokrit definiert (wie es auch in dieser retrospektiven Studie angewendet wurde) – stets in Verbindung zu einer gezielten Anamnese – sind die objektiven Zeichen dieses Risikofaktors. Vielleicht gibt es gerade aus diesem Grund sehr wenige Fall-Kontroll-Studien zu diesem Thema.

In der prospektiven Studie nach J. Kelly [23] liefert der Faktor Dehydration – bestimmt durch eben diese Laborparameter – eine Kausalität zum Endpunkt VTE. Im Fall dieser Kohorte wiesen 62,5 % aller stationären Patienten nach einem Schlaganfall eine VTE bei laborchemisch objektivierter Exsikose auf.

Auch in unserer Kohorte hatten 10,7 % aller Patienten eine objektivierter Exsikose. Im Fall der Patienten ohne kausales Risikoprofil waren es sogar 12 %.

Wieso bei unseren Patienten eine deutlich niedrigere Prozentzahl an eventuell Dehydrationsbedingten VTE-Fällen aufscheint, ist zu hinterfragen. Angemerkt bleibe hier die Tatsache, dass unsere Patientengruppe mit erstmaliger VTE eine vielfach größere darstellt als die in der Studie nach Kelly. Weiters ist auch die Frage zu stellen, ob der Faktor „Schlaganfall innerhalb eines Monats“ nicht auch als eigenständiger Risikofaktor geltend zu machen ist. Zumindest sieht man dies im „Risk Factor Assessment“ nach Tara Kay Race [28], die in dieser Risikowahrscheinlichkeitskalkulation für das Erleiden einer VTE dem Einzel-Faktor Schlaganfall mit 5 Risikopunkten die höchste mögliche Risiko-Punkteanzahl gibt. Tara Kay

Race hat ihre Risikofaktoren-Evaluierung von Caprini et al. übernommen – auch diese gehen auf den Faktor Schlaganfall in der gleichen Weise ein. Jedoch weder in der Risikostratifizierung von Tara Kay Race noch in der ursprünglichen von Caprini [12] wird auf den Faktor der Dehydration eingegangen.

Eventuell muss man auch die Tatsache betrachten, dass in unserer Kohorte 10,7 % der Patienten mit erstmaliger VTE unter längerfristiger Diuretika-Therapie bei Objektivierung der TVT und/oder PAE standen, und somit durch ein laborchemisches Profil bei Diuretikagabe gewisse Fälle von Dehydration nicht eingeschlossen wurden bzw. nicht als solche eingestuft werden konnten. Um solche Ausschluss-Bias zu vermeiden, muss man sich klare Definitionen vor Beginn einer Studie machen, damit nicht auf Fälle vergessen wird, die eventuell dehydriert sind, aber unter Diuretika-Therapie ein falsches negatives Labor aufweisen.

Nicht zuletzt aufgrund dieser Ergebnisse sollte man den Faktor „Dehydration“ noch einmal in den Blickpunkt des Interesses setzen und sich erneut evidenzbasiert mit diesem auseinandersetzen.

Geht man von den Ergebnissen der 2008 entstandenen Studie von Wattanakit et al. [37] aus, so gilt der Faktor Niereninsuffizienz als eigenständiger Risikofaktor. In dieser Studie untersuchte man über 19.000 Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad einer Niereninsuffizienz, von denen 41 % innerhalb von knapp 12 Jahren eine idiopathische VTE entwickelten. Das RR (relative Risiko) im Vergleich zur verwendeten Kontrollgruppe lag für den Risikofaktor NINS zwischen 1,28 (milde NINS) und 2,09 (für schwere NINS).

Weiters untersuchte man in dieser Studie den Faktor „Erhöhtes Kreatinin“ und dessen Risiko für die Entstehung einer VTE: vor allem bleibt das Ergebnis zu erwähnen, dass ein Kreatininwert über 2,2 das relative Risiko, eine VTE zu erleiden, auf 1,86 erhöht. Natürlich ist der Faktor der erhöhten Kreatininwerte ein indirekter Parameter für die Fortgeschrittenheit der NINS, dennoch wäre dies eine sehr viel objektivere Einteilung für die NINS und viel einfacher gebräuchlich für den Vergleich zwischen den einzelnen Studien.

Auch in unserer Studie spiegelten sich durch eine hohe Prävalenz an Patienten mit diagnostizierter NINS ähnliche Zahlen wider: 21,7 % unserer Patienten mit erstmaliger VTE und 27,8 % aller Patienten mit idiopathischem Risikoprofil bei erstmaligem VTE-Event wiesen zusätzlich eine NINS unbestimmten Grades auf. Die mangelnde Beachtung der internationalen Klassifikationen der NINS während Datenerhebung – die auf Grund der schlechten Dokumentationslage für diese Einteilungen während der Datenerhebungen eingestellt wurde – macht es auch beinahe unmöglich, die Prävalenzen zwischen diesen Studienergebnissen und anderen zu vergleichen. Tatsache bleibt nur, dass bei mehr als einem Viertel aller Patienten unserer Studie, die keinen der anerkannten Risikofaktoren

aufweisen konnten, eine Niereninsuffizienz vorlag und somit der potenzielle RF Niereninsuffizienz möglicherweise auch in unserer Kohorte einen eigenständigen RF für eine VTE darstellen kann.

Aufgrund der unterschiedlich verwendeten Klassifizierungsmethoden innerhalb der einzelnen Studien wäre es unter Umständen sogar sinnvoller, sich auf den Prozentsatz der GFR und der Höhe des Kreatinins zu konzentrieren, um einen adäquaten Vergleich möglich zu machen. In diesem Fall müssen eventuelle Kausalitäten, die ebenfalls zu einer GFR-Erniedrigung bei zeitgleicher Kreatininerhöhung und Proteinurie führen, aber eine NINS ausschließen, eliminiert werden.

Besonders wichtig wäre das Wissen über den Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Pathogenese einer VTE aufgrund des angepassten Risikomanagements bei Patienten mit Niereninsuffizienz – sehr oft wird die NMH-Dosis aufgrund der eingeschränkten GFR suboptimal reduziert, sodass eine qualitative Prophylaxe aufgrund der Dosisreduktion – wegen einer Kumulationsgefahr des NMH – unmöglich gemacht wird. Diese Kenntnis wird sowohl für ambulante als auch für stationäre Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entscheidend – vor allem in den Fällen, in denen sie auch andere Risikofaktoren aufweisen und diese additiv auf das Ätiologie-Risiko einer VTE wirken könnten.

### *5.2.1. Medikamente als potenzielle Risikofaktoren*

Tranquilizer gelten in vielen Studien als potenzielle Risikofaktoren und auch unsere Studie weist eine enorm hohe Anzahl an Patienten auf, die zum Zeitpunkt des VTE-Ereignisses Tranquilizer oder ähnliche Subgruppen zu sich nahmen: insgesamt nahmen in unserer Kohorte 28,8 % aller Patienten mit erstmaliger VTE einen Tranquilizer (davon mehrheitlich weibliche Patienten). In der Gruppe der Patienten mit idiopathischem Risikoprofil waren es 25,9 % – also mehr als jeder vierte Patient in dieser Gruppe nahm zumindest einen Tranquilizer ein.

Verglichen mit internationalen Studien gab es sehr oft signifikante Ergebnisse: so ergab die Studie nach Zornberg et al. [42], dass das höchste Risiko, eine VTE erstmalig zu erleiden, in den ersten paar Monaten nach erstmaliger Tranquilizer-Einnahme bestand. Diese Daten fehlen in unseren Ausarbeitungen gänzlich und waren bis dato nicht Gegenstand der Diskussion. Dennoch könnte man, um ein spezifischeres Bild zu bekommen, die Patienten, die positiv auf Tranquilizereinnahme waren, nochmals über die Dauer der Einnahme untersuchen. Diese Studie gibt den gängigen Tranquilizern den Status eines signifikant gewordenen Risikofaktors für eine VTE, beschränkt auf die Gruppe der Patienten unter 60 Jahre.

Eine weitere Studie unterstützt die These von Zornberg: In der Studie nach Jick et al. [21] wurde auch die These der kürzlich begonnenen Tranquilizereinnahme (in dieser Studie wurden vor allem Antidepressiva verschiedenster Klassen betrachtet) übernommen und konnte als positiv und signifikant dargestellt werden. Es wurde aber ein um zehn Jahre älteres Patientenbild betrachtet: hier kam es zu einer Signifikanz für männliche und weibliche Patienten unter 70 Jahren. Auch hier können wir keine Rückschlüsse auf unsere Kohorte ziehen, da uns sowohl die Kontrollgruppe fehlt als auch die eigentliche Aussage verloren gehen würde, da wir nicht die Dauer der Einnahme berücksichtigt haben.

Dennoch möchte ich hier die kritische Aussage von Liperoti [25] anführen, der in berechtigter Weise die Frage aufwirft, ob es in der Praxis vonnöten ist, diese, obwohl sich Tranquilizereinnahmen auch in seiner Studie als signifikant auf VTE-Events herausstellten, als Risikofaktoren zu betrachten, denn das Nutzen-Schaden-Verhältnis liegt bei vielen dieser Medika sicher auf der Seite des Nutzens. Diese Überlegung muss mit inkludiert werden in die Betrachtung des Risikofaktors Tranquilizer, da man auch zugeben muss, dass die alleinigen VTE-Fälle aufgrund einer Tranquilizereinnahme in allen drei genannten Studien von minimaler Anzahl waren.

Zudem gibt es auch die Negativstudie nach Ray et al. [29], die in ihrer Studie keinerlei Signifikanz hinsichtlich einer Tranquilizereinnahme und einem VTE-Event vorweisen konnten. Und in dieser Studie wurden ebenfalls Patienten über 65 Jahre inkludiert, was der Idee einer altersverteilten Gewichtung eine Absage erteilt.

Im Allgemeinen bleibt an dieser Stelle zu sagen, dass die Frage nach dem Risikofaktor „Tranquilizer“ in der Entstehung einer VTE noch zu wenig erforscht ist, dass noch immer zu wenig Daten und Studien vorliegen, um diesem RF eine Wertigkeit zuzuschreiben. Auch gibt es nur vereinzelte Thesen über die Entstehung einer VTE aufgrund von Tranquilizern. Thomassen et al. [34] versuchten es mit dem Ansatz der Blutstagnation durch die sedative Wirkung mancher Tranquilizer. Weiters warfen sie die These auf, dass mit Tranquilizereinnahme auch Cardiolipin AK erhöht werde und dies deshalb zu einer erhöhten Plättchenaggregation führen könne. Auch gehen sie auf den Hintergrund einer Tranquilizereinnahme ein: psychische Krankheiten sollen anscheinend die Adrenalin-Sekretion und somit die Koagulationsbereitschaft des Körpers fördern.

Interessant in diesem Fall wäre ein Vergleich zwischen Patienten mit therapierter psychischer Erkrankung und solchen ohne Therapie im Vergleich zum VTE-Erstereignis; die Idee dahinter wäre die Beantwortung der Frage, ob psychische Krankheiten durch ihre Adrenalin-Ausschüttung vermehrt zu VTE-Ereignissen führen können und ob eine Therapie im Vergleich sogar protektiv wirken kann, oder ob die Therapie an sich schon einen RF darstellt. Da dies in unserer Aufarbeitung in dieser Form nicht berücksichtigt wurde, können die Daten hinsichtlich dieser Fragestellung keine Information dazu liefern, aber eine erneute

Aufarbeitung der Kohorte bezogen auf Therapie, Dauer und Art der psychischen Erkrankung wäre sehr interessant.

In der Gruppe unserer Patienten mit erstmaligem VTE-Event standen bei Diagnosestellung 22,6 % dieser Patienten unter einer laufenden Beta-Blocker-Therapie. Im Falle der Patienten mit idiopathischem Risikoprofil waren es sogar 25 % der Kohorte. Dies zeigt zumindest an, dass in der Gruppe der Patienten ohne kausales Risikoprofil mehr Patienten Beta Blocker einnahmen als in der allgemeinen Gruppe der Patienten mit erstmaligem VTE-Event. Man muss aber darauf hinweisen, dass ein extrem hoher Prozentsatz (55 % der Patienten mit erstmaliger VTE und 67,6 % der Patienten mit idiopathischem Risikoprofil) der Patienten in unserer Kohorte einen Hypertonus aufweisen konnte. Da die Therapie des Hochdruckes unter anderem mit Beta Blockern erfolgen kann, kann und darf man auf Basis dieser Datenlage und ohne vergleichende Kontrollgruppe keine Rückschlüsse ziehen – man erinnere sich auch daran, dass der Faktor „Hypertonus“ in dieser Studie als potenziell eigenständiger Risikofaktor betrachtet wird und ebenfalls eine enorm hohe Prävalenz aufweist. Vor allem aber auch, wenn man sich den internationalen Tenor der Studien zum Thema über den Einfluss von Beta Blockern auf die Pathogenese einer VTE anhört.

So zeichnet sich in vielen Studien der Trend ab, dass der Faktor Beta-Blocker-Einnahme eher einen protektiven Faktor als einen Risikofaktor darstellt.

Michael Holinstad fand in seiner Studie mit humanem alpha-Thrombin heraus, dass der Beta Blocker Propranolol eine abschwächende Wirkung auf die Plättchenfunktion hat und somit einem VTE-Event gegenüber protektiv ist.[19] Propranolol soll laut dieser Studie indes auch die Thrombozytenaggregationsfestigkeit herabsetzen und somit die Thrombenbildung verhindern. Dies alles geschieht nicht durch die allgemein bekannte direkte Hemmung des Thrombins – um die Plättchen Aktivität zu hemmen –, sondern durch Hemmung des sogenannten PAR-(Protease-aktivierter Rezeptor-)medierten intrazellulären Signalweges. Somit kann – zumindest laut dieser Studie – die störende Nebenwirkung der massiven Blutungen, die vor allem bei Thrombozytenaggregationshemmern auftreten, reduziert werden. Die Studie zeigt aber auch, dass der Beta Blocker Nadolol keinen Effekt auf die Thrombozytenaggregation hat. Der Grund dafür ist bis jetzt unbekannt. Sotalol hingegen hat laut dieser Studie sogar eine fibrinolytische Eigenschaft bzw. Sotalol stimuliert das Fibrinolyse-System des Plasmas.

Den Effekt des Beta Blockers Propranolol machte man sich auch in der polnischen Studie von Gruszecki an Ratten zunutze. In dieser Studie wurde während Propranolol-Gabe ein VTE-Event durch Abklemmung der V.cava provoziert; als überraschendes Ergebnis wurde sowohl die Inzidenz der VTE-Events als auch die Thrombusgröße – im Vergleich zur Kontrollgruppe – reduziert.[18]

In der Studie von Gruszecki beruft man sich aber auch auf eine andere Studie (von Winther K. aus dem Jahre 1991[40]), die auch eine negative Seite des Beta Blockers Propranolol zeigt: so erkannte man in dieser Studie, dass die fibrinolytische Aktivität durch Propranolol gesenkt werden kann.

Aus diesem Grund wirft die Studie aus Polen eine berechtigte Frage auf: Überwiegt nun der Nutzen des Propranolols gegenüber seinem Nachteil der Suppression des Fibrinolyse-Systems? Diese Frage wird aber leider in dieser Studie nicht beantwortet.

Auch bleibt in beiden (Holinstad et al. und Gruszecki et al.) Studien die Frage unbeantwortet, ob diese Änderung im Verhalten der Thrombosebildung und VTE-Pathogenese einzig auf der Hemmung des PAR-Rezeptors beruht oder ob auch die Blockade der zentralen und peripheren „beta adrenergen“-Rezeptoren bei gleichzeitiger Unterdrückung des RAAS-Systems und Freisetzungen von NO und Prostazyklinen mit Senkung des Blutdruckes eine Rolle spielen.

Um den positiven oder negativen Einfluss des Beta Blockers in unserer Kohorte stratifizieren zu können, bedarf es auch hier wiederum einer Kontrollgruppe. Weiters bedarf es einer Differenzierung der verschiedenen verwendeten Beta Blocker, da aus den Studien die unterschiedlichen Wirkungen hervorgehen und somit auch differenziert betrachtet werden müssen. Und auch eine deutliche Auseinandersetzung mit dem Risikofaktor Hypertonus darf in einer dringend empfohlenen Neuanschauung der vorliegenden Daten nicht fehlen: Schwerpunkt soll in diesem Fall die Frage nach der Koexistenz beider potenzieller Risikofaktoren sein – dies vor allem in einer Gegenüberstellung mit einer Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Diplomarbeit wurden mit Hilfe der deskriptiven Statistik die Prävalenz von Risikofaktoren für eine arterielle Verschlusskrankheit, die bekannten klassischen Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie und häufige medikamentöse Therapieformen bei Patienten mit Erstmanifestation einer venösen Thromboembolie untersucht. Diese Untersuchungsergebnisse sollen die Basis für eine vergleichende statistische Analyse hinsichtlich der Gewichtung von einzelnen Faktoren und Parametern bzw. für die Identifizierung von Risikoprofilen, bestehend aus mehreren Faktoren und Parametern, sowie für die Identifizierung von Risikoprofilen, bestehend aus mehreren Faktoren und Parametern, mit unterschiedlicher Graduierung darstellen.

Die auffällig hohen Prävalenzen eines arteriellen Hypertonus bei einer begleiteten AVK bei Patient/inn/en mit VTE-Erstmanifestation einerseits sowie die eklatanten Altersunterschiede der VTE-Erstmanifestation in Abhängigkeit des Vorhandenseins bestimmter Risikofaktoren (vor allem bezüglich des Nikotinkonsums) bedürfen ebenso einer weiteren Analyse, insbesondere hinsichtlich pathogenetischer Zusammenhänge mit den genannten Begleiterkrankungen und der Entstehung einer venösen Thromboembolie.

## VI Literaturverzeichnis

---

### Buchbeiträge

- [1] **ABW Wissenschaftsverlag GmbH. Berlin (2005)** *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Sixteenth Edition. Deutsche Ausgabe.
- [2] **Böcker, Denk, Heintz (2004)** *Pathologie*. 3. Auflage. Elsevier GmbH. München.
- [3] **Henz BM, H. Kerl, T. Rosenbach, W. Sterry (1998)** *Dermatologie und Venerologie*. 2. Auflage. de Gruyter. Berlin; New York.
- [4] **Herold Gerd (2007)** *Innere Medizin*. Köln.
- [5] **Pilger Ernst (2004)** *Venöse Thromboembolie – Aktuelle Standards für die Praxis*. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.
- [6] **Steinau HU, H.K. Schackert, H. Bauer(2007)** *Chirurgisches Forum 2007*. Forumband 36. Springer Medizin Verlag. Heidelberg.
- [7] **Weber Jürgen, Robert May (1990)** *Funktionelle Phlebologie – Phlebografie, Funktionstests und interventionelle Radiologie*. 1. Auflage. Georg Thieme Verlag. Stuttgart.
- [8] **Weiss Christel (2005)** *Basiswissen Medizinische Statistik*. 3. Auflage. Springer Medizin Verlag. Heidelberg.

### Papers

- [9] **Aaron et al. (2007)** *Frailty and Risk of Venous Thromboembolism in Older Adults*. Medical Science; **1**:79-82.
- [10] **Agno W. et al. (2008)** *Cardiovascular Risk Factor and Venous Thromboembolism: A Meta Analysis*. Circulation; **117**:93-102.
- [11] **Barclay L et al. (2006)** *Risk Factors defined for perioperative acute thromboembolism Syndrome*. Medscape Medical News.
- [12] **Caprini JA et al. (1991)** *Clinical Assessment of Venous Thromboembolic Risk in Surgical Patients*. Seminars in Thrombosis and Hemostasis; **17**:3.
- [13] **Craig H. et al. (1996)** *Elaboration of Type 1 Plasminogen Activator Inhibitor From Adipocytes – A Potential Pathogenetic Link Between Obesity and Cardiovascular Disease*. Circulation; **93**:106-110.
- [14] **Eichinger S. et al. (2008)** *Overweight, Obesity, and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism*. Arch Intern Med; **168**(15):1678-1683.
- [15] **Gogia A. et al. (2006)** *Metabolic Syndrome*. Indian Journal of Medicine; **60**(2):72-81.
- [16] **Goichot B. et al. (2006)** *Circulating procoagulant microparticles in obesity*. Diabetes Metabolism; **32**(1):82-5.
- [17] **Goldhaber et al. (1983)** *Risk factors for pulmonary embolism: the Framingham Study*. American Journal of Medicine; **74**: 1023-1028.

- [18] **Gruszecki M. et al. (2001)** *Propranolol prevents the development of venous thrombosis in rats by a platelet dependent mechanism.* Polish Journal of Pharmacology; **53**:5-10.
- [19] **Holinstad M et al. (2006)** *Protease – activated receptors differentially regulate human platelet activation through a phosphatidic acid- dependant pathway.* Molecular Pharmacology; **71**:686-694.
- [20] **Hori Y. et al. (2002)** *Insulin resistance is associated with increased circulating level of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; **87**(2):660-5.
- [21] **Jick SS et.al. (2008)** *Antidepressant drug use and risk of venous thromboembolism.* Pharmacotherapy; **28**(2): 144-50.
- [22] **Kanaan AO et al. (2007)** *Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients.* Clinical Therapeutics; **29**(11):2395-2305.
- [23] **Kelly J et al. (2004)** *Dehydration and venous thromboembolism after acute stroke.* Oxford Journal of Medicine; **97**:293-296.
- [24] **Kruse L et al. (2006)** *Frequency of Thrombophilia – Related Genetic Variations in Patients with Idiopathic Pulmonary Embolism in an Urban Emergency Department.* Clinical Chemistry; **52**(6):1026-1032.
- [25] **Liperoti R.et al. (2005)** *Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents.* Arch Intern Med.; **165**(22):2677-82.
- [26] **ParKlaus SS et al. (2007)** *Venöse Thromboembolien: Risikofaktoren voller Rätsel.* Ärzteblatt; **40**(07):14.
- [27] **Pomp ER et al. (2008)** *Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use.* American Journal of Hematology; **83**:97-102.
- [28] **Race TK et al. (2007)** *The Hidden Risk of Deep Vein Thrombosis – The Need for Risk Factor Assessment.* Grit Care Nurs; **30**(3):245-254.
- [29] **Ray JG et al. (2002)** *Antipsychotic and antidepressant drug use in the elderly and the risk of venous thromboembolism.* Thrombosis and Hemostasis; **88**(2):205-9.
- [30] **Ray JG et al. (2007)** *Venous thromboembolism in association with features of the metabolic syndrome.* Oxford Journal of Medicine; **100**:679-684.
- [31] **Robert Y et al. (2006)** *Polymorphism in the beta 2 Adrenergic Receptor and Lipoprotein Lipase Genes as Risk Determinants for Idiopathic Venous Thromboembolism.* Circulation; **113**:2193-2200.
- [32] **Samama MM et al. (2000)** *An Epidemiologic Study of Risk Factors for Deep Vein Thrombosis in Medical Outpatients “The Sirius Study”.* Arch Intern Med.; **160**:3415-3420.
- [33] **Tan Ker Kan et al. (2007)** *Risk Factors an Presentation of Deep Venous Thrombosis among Asian Patients.* Annuals of Vascular Surgery Inc; **21**:490-495.
- [34] **Thomassen R et al. (2001)** *Antipsychotic Medication and Venous Thrombosis.* British Journal of Psychiatry; **179**:63-69.

[35] **Timmons S et al. (2005)** *Risk Factors for Pulmonary Embolism in an Irish Patient Cohort*. Irish Journal of Medical Science; **173**:2.

[36] **Tsai et al. (2002)** *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology*. Arch Intern Med; **162**:1182-1189.

[37] **Wattanakit K et al. (2007)** *Chronic Kidney Disease increases risk for venous thromboembolism*. Journal of American Society of Nephrology; **19**(1):135-140.

[38] **Watzke et al. (2007)** *Venöse Thromboembolie*. Universum Innerer Medizin; Facharztprüfung Innerer Medizin: 1-6.

[39] **White RH et al. (2003)** *The epidemiology of venous thromboembolism*. Circulation; **107**:14-18.

[40] **Winther K. et al. (1991)** *Platelet function and fibrinolytic activity in hypertension: differential effects of calcium antagonists and beta adrenergic receptor blockers*. Cardiovascular Pharmacology; **18**(9):41-44.

[41] **Yang et al. (2007)** *Cardiovascular Disease and the Risk of Venous Thromboembolism: A Hospital based Case-control Study*. Journal of Chinese Medicine Association; **70**:103-109.

[42] **Zornberg GL et al. (2000)** *Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case- control study*. Lancet; **356**(9237):1219-23.

### **Internetauftritte**

[43] [http://www.medaustria.at/f\\_icd10.html](http://www.medaustria.at/f_icd10.html) 3.7.2008

[44] <http://spss.com/corpinfo> 16.2.2009

# Katharina HENÖKL *curriculum vitae*

---

## Persönliche Informationen

- Familienstand: ledig
- Nationalität: Österr.
- Geburtsdatum: 13. November 1985
- Geburtsort: Graz-Österreich
- Eltern: Michaela Henökl (geb. Ferlitsch) selbstständig  
DBW Mag. Wolfgang Henökl pensioniert

## Ausbildung

- [ 1992 – 1994 ] Josef Krainer Waldschule (VS) Graz-Weinitzen
- [ 1994 – 1996 ] Viktor Kaplan (VS) Graz
- [ 1996 – 2004 ] B(R)G Carnerigasse Graz
  - 1999: Sprachreise; Manchester (Großbritannien)
  - 2003: Sprachreise: Cannes (Frankreich)

Reifeprüfung: Juni 2004 mit ausgezeichnetem Erfolg

- [ seit Oktober 2004 ] Studium an der Medizinischen Universität Graz

1. Diplomprüfung am 1. Juli 2005 bestanden

2. Diplomprüfung am 5. Mai 2009 bestanden

Voraussichtliches Studienende: Juni 2010

## Auszeichnungen/Spezielle Qualifikationen

- 2009: Weiterbildung: Notfallmedizin (AGN, Graz)
- 2008: Teilnahme „Benjamin Franklin Contest“ (Charité, Berlin)
- 2008: Weiterbildung: TVT-Diagnostik (ÖGIM, Graz)
- 2006: Weiterbildung: Medizinische Psychologie (Charité, Berlin)
- 2005: Weiterbildung: Akupunktur (Peking, China)
- 2004: Begabtenförderungszertifikat des B(R)G Carnerigasse
- 2003: Führerschein der Klassen A, B, C, E
- 2003: DELF Diplom: int. französisches Sprachendiplom
- 2002: österr. Vertreterin Socrates Comenius Meeting (Madrid)
- 2002: Begabtenförderungszertifikat des B(R)G Carnerigasse
- 2001: Begabtenförderungszertifikat des B(R)G Carnerigasse

## Sprachkenntnisse

- Deutsch (Muttersprache)
- Englisch (fließend in Schrift und Sprache)
- Französisch (sehr gut in Schrift und Sprache)
- Italienisch (Anfänger)

## Berufserfahrung

- August – September 2005: China Japan Friendship Hospital (Peking-China)
  - ▶ Famulatur auf der Neurologie, bei gleichzeitigem Besuch eines Akupunktur-Kurses
- Juli 2006: Innere Abteilung des LKH Weiz (allgemein)
- Juli 2006: Psychiatrie des LKH Graz
- September 2006: Ausbildung zur Tutorin der Med. Psych. an der Charité, Campus Mitte, Berlin
  - Feb. 2007: Innere Abteilung des LKH Weiz (allgemein)
  - Juli 2007: PVA St. Radegund, Innere Abteilung (Kardiologie)
  - Feb. 2008: Innere Abteilung des LKH Weiz (allgemein)
  - Juli – August 2008: Hiroshima, Japan: Cardiology
  - Juli 2009: Innere Abteilung des LKH Graz (Angiologie)
  - Juli 2009: LKH Graz EBA; internistische Notaufnahme
  - Okt. – Dez. 2009: LKH Graz: Unfallchirurgie
  - Dez. 09 – April 10: LKH Graz: Innere Abteilung (Angiologie)
  - April 10 – Mai 10: Allgemeinmediziner Dr. Georg Kurtz (Gleisdorf)

## Wahlfächer

- Anamnesegruppe, mit Supervision (Med. Psychologie)
- Akupunktur (Dr. Dorfer)
- Vom Krankenbett zum Mikroskop (Pathologie)
- Schleudertrauma (Gerichtsmedizin)
- Strahlenschutz (Radiologie)
- Sonografie-Kurs (Radiologie)
- Radiologische Diagnostik, Einführung (Radiologie)
- Pädiatrische Infektiologie (Pädiatrie)
- Arzneimittelreaktionen (Dermatologie)
- Biostatistik für Diplomand/inn/en (Med. Statistik)
- Kardiologie in der Praxis (Kardiologie)

Tätigkeiten neben dem Studium

Seit 2000 angestellt bei Hema Dienstleistungs GmbH, Graz

Seit 2009 beschäftigt bei Privatklinik Leech GesmbH, Graz