

Diplomarbeit

**Unterschiede der Lipidparameter in Abhängigkeit
von Ausmaß und Manifestationsform einer
venösen Thromboembolie**

Eingereicht von

Klara Belaj

Matrikelnummer

0433672

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung der Betreuer

Dr. med. univ. Thomas Gary

Ao. Univ. Prof. Dr. med. univ. Marianne Brodmann

Graz, am.....

Unterschrift

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.

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wurde auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung, wie zum Beispiel Patient/in, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

Graz, am

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Abstract in English	2
1 Venöse Thromboembolie	3
1.1 Definition.....	3
1.2 Epidemiologie.....	3
1.3 Pathogenese.....	4
1.3.1 Virchow´ Trias.....	4
1.3.2 Thrombusformen	5
1.4 Tiefe Venenthrombose (TVT)	6
1.4.1 Lokalisation.....	6
1.4.2 Klinik der tiefen Beinvenenthrombose	7
1.4.3 Komplikationen der tiefen Beinvenenthrombose.....	7
1.4.4 Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose	8
1.4.5 Therapie der TVT	12
1.5 Pulmonale arterielle Embolie (PAE)	16
1.5.1 Definition.....	16
1.5.2 Pathogenese.....	16
1.5.3 Klinik der PAE	17
1.5.4 Diagnostik der PAE	18
1.5.5 Schweregrad der PAE	22
1.5.6 Therapie der PAE.....	23
2 Risikofaktoren der venösen Thromboembolie	25
2.1 Erworbene Risikofaktoren.....	25
2.2 Genetische Risikofaktoren	30

3 Lipide.....	32
3.1 Triglyceride.....	32
3.2 Cholesterin	32
3.3 HDL-Cholesterin	33
3.4 LDL-Cholesterin	33
4 Zusammenhang zwischen venösen Thromboembolien und Lipidstoffwechselstörungen	34
4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und VTE	34
4.2 VTE und das metabolische Syndrom.....	34
4.3 VTE und Statine	35
4.4 VTE und Lipide.....	37
4.4.1 VTE und Triglyceride.....	37
4.4.2 VTE und Cholesterin	37
4.4.3 VTE und HDL-Cholesterin	38
4.4.4 VTE und LDL-Cholesterin	39
5 Unterschiede der Lipidparameter in Abhängigkeit von Ausmaß und Manifestationsform einer venösen Thromboembolie	40
5.1 Einführung.....	40
5.2 Methode.....	41
5.3 Ergebnisse	43
5.4 Diskussion.....	46
6 Literaturverzeichnis	51

Abkürzungen

ADP:	Adenosindiphosphat
APC:	aktiviertes Protein C
APS:	Antiphospholipid- Antikörper Syndrom
aPTT:	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT:	Antithrombin
BMI:	Body Mass Index
BNP:	Brain Natriuretic Peptide
bzw.:	beziehungsweise
cm:	Zentimeter
CT:	Computertomographie
CTPA:	Computertomographie- Pulmonalangiographie
CUS:	Kompressionssonographie
d.h.:	das heißt
EKG:	Elektrokardiogramm
etc.:	et cetera
FV:	Gerinnungsfaktor V
FVa:	aktivierter Gerinnungsfaktor V
FCDS:	farbcodierte Duplexsonographie
HDL:	High Density Lipoprotein
HDL-C:	HDL- Cholesterin
HHC:	Hyperhomocysteinämie
HIT:	Heparin- induzierte Thrombozytopenie
HMG- CoA:	Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A
HRT:	Hormonersatztherapie
IDL:	Intermediate Density Lipoprotein
IE:	Internationale Einheit
i.e.S:	im engeren Sinn
INR:	International Normalized Ratio
i.v.:	intravenös
kg:	Kilogramm
KHK:	koronare Herzkrankheit
KM:	Kontrastmittel
LDL:	Low Density Lipoprotein
LDL-C:	LDL- Cholesterin
Lp(a):	Lipoprotein(a)
LV:	linker Ventrikel
m:	Meter
m ² :	Quadratmeter
mg/dl:	Milligramm pro Deziliter
min:	Minute

mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
MR:	Magnetresonanztomographie
MRA:	Magnetresonanz- Angiographie
ng/ml:	Nanogramm pro Milliliter
NMH:	niedermolekulares Heparin
NT-pro BNP:	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
OAK:	orale Antikoagulation
PaCO ₂ :	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAE:	pulmonale arterielle Embolie
PAI-1:	Plasminogenaktivator Inhibitor- 1
PaO ₂ :	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP:	pulmonaler arterieller Druck
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPSB:	Prothrombinkonzentrat
PTS:	postthrombotisches Syndrom
PV:	Polyzythämia vera
RF:	Risikofaktor
rt-PA:	recombinant tissue plasminogen activator
RV:	rechter Ventrikel
RVD:	rechtsventrikuläre Dysfunktion
s.c.:	subkutan
SLE:	systemischer Lupus erythematodes
SS:	Schwangerschaft
TEE:	transösophageale Echokardiographie
tPA:	tissue plasminogen activator
TTE:	transthorakale Echokardiographie
TVT:	tiefe Venenthrombose
UFH:	unfraktioniertes Heparin
v.a.:	vor allem
VKA:	Vitamin K Antagonisten
VLDL:	Very low density lipoprotein
V/Q:	Ventilations- Perfusions- Verhältnis
VTE:	venöse Thromboembolie
z.B.:	zum Beispiel
ZVK:	zentraler Venenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Vortestwahrscheinlichkeit bei Verdacht auf eine TVT	9
Tabelle 2: Klinischen Vortestwahrscheinlichkeit bei Verdacht auf eine PAE	18
Tabelle 3: Risikostratifizierung einer PAE.....	22
Tabelle 4: Patientencharakteristika	42
Tabelle 5: Vergleich von Patienten mit PAE und Patienten mit TVT	44
Tabelle 6: Vergleich von Patienten mit zentraler PAE und Patienten mit peripherer PAE.....	45

Zusammenfassung

Hintergrund: Tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien sind häufige, multikausale Erkrankungen, zu deren Entstehung eine Vielzahl erworbener und genetischer Risikofaktoren beitragen kann. Störungen des Lipidstoffwechsels gelten nicht als Risikofaktor einer venösen Thromboembolie (VTE), wobei ein Zusammenhang zwischen venösen Thrombosen und dem metabolischen Syndrom, eine negative Korrelation mit einer Statintherapie und eine Assoziation mit Veränderungen des Fettstoffwechsels in der Literatur beschrieben wurden. Das Ziel unserer retrospektiven Studie war, den Zusammenhang zwischen der Höhe von Lipidparametern und der Lokalisation einer venösen Thrombose zu untersuchen.

Methodik: In unsere Studie wurden 178 Patienten mit VTE eingeschlossen. Davon hatten 59 Patienten eine isolierte Lungenembolie (PAE), 39 eine isolierte tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und 80 sowohl eine TVT als auch eine PAE, wobei wir zwischen zentraler und peripherer PAE differenzierten. Wir bestimmten die Lipidwerte im Plasma und verglichen diese von TVT- Patienten mit jenen von PAE- Patienten, sowie von Patienten mit zentraler und jenen mit peripherer PAE. Die p-Werte wurden an Alter, Geschlecht, Gesamttriglyceride, HDL-C, LDL-C und lipidsenkende Therapie adaptiert.

Ergebnisse: Zwischen Patienten mit TVT und jenen mit PAE zeigten sich signifikante Unterschiede in der Höhe des HDL-C und der Plasma Triglyceride. Patienten mit PAE hatten signifikant höhere Werte an Triglyceriden (162(109-254)mg/dl versus 136.5(96.5-162)mg/dl, $p=0.047$) und niedrigere Spiegel an HDL-C (52.1 ± 17.2 mg/dl versus 63.9 ± 22.7 mg/dl, $p=0.004$) im Vergleich zu TVT-Patienten. Patienten mit PAE waren um durchschnittlich 7.4 Jahre älter als Patienten mit TVT ($p=0.02$). Zwischen Patienten mit zentraler und Patienten mit peripherer PAE zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Lipidparameter. Patienten mit zentraler PAE waren jedoch im Durchschnitt adipöser als Patienten mit peripherer PAE (BMI 29.1 ± 4.6 kg/m² versus 26.9 ± 4.9 kg/m², $p=0.012$).

Schlussfolgerung: Zwischen Patienten mit PAE und jenen mit TVT bestehen Unterschiede im Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel. Personen mit Dyslipidämie scheinen eher zur Entwicklung einer PAE als zur Entwicklung einer TVT zu neigen. Patienten mit höherem BMI entwickeln eher eine zentrale als eine periphere PAE.

Abstract in English

Background: Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) are common diseases with a vast number of acquired and congenital risk factors. Disorders of the lipid metabolism are not established risk factors for venous thromboembolism (VTE) so far. However, in recent literature associations of VTE with the metabolic syndrome, especially with elevated lipid parameters, have been described. The aim of our study was to investigate the association between the extension of VTE and changes in the lipid profile.

Methods: We included 178 VTE- patients in our study, 59 patients had isolated PE, 39 patients had isolated DVT of the leg and 80 patients had both (DVT and PE). Concerning PE we divided in central and peripheral PE- patients. We compared plasma lipids and lipoproteins between PE- and DVT- patients as well as between central and peripheral PE- patients.

Results: PE- patients had higher levels of plasma triglycerides (162(109-254)mg/dl versus 136.5(96.5-162)mg/dl, $p=0.047$) and lower levels of HDL- cholesterol (52.1 ± 17.2 mg/dl versus 63.9 ± 22.7 mg/dl, $p=0.004$) than DVT- patients. Furthermore PE- patients were significantly older than DVT- patients (59.6 ± 16.9 years versus 52.2 ± 15.5 years, $p=0.02$). We were not able to find differences in lipid parameters in patients with central PE and those with peripheral PE. However, patients with central PE were more obese than patients with peripheral PE (BMI 29.1 ± 4.6 kg/m² versus 26.9 ± 4.9 kg/m², $p=0.012$).

Conclusion: Lipid parameters and lipoproteins differ between DVT- and PE- patients. PE- patients had higher triglycerid and lower HDL- cholesterol levels compared with DVT- patients. Patients with a higher BMI have an increased risk of developing central PE.

1 Venöse Thromboembolie

1.1 Definition

Der Begriff venöse Thromboembolie beschreibt die teilweise oder vollständige Okklusion einer Vene durch Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose) und/oder dessen Ablösung und Verschleppung des thrombotischen Materials über das venöse Strömungsgebiet (Embolie). Die beiden Krankheitsbilder tiefe Venenthrombose und pulmonale arterielle Embolie werden als VTE zusammengefasst¹.

1.2 Epidemiologie

Die meisten Studien, die der Erhebung epidemiologischer Daten bezüglich VTE dienen, schließen nur Patienten mit symptomatischer Thrombose ein. Da jedoch sowohl tiefe Venenthrombosen als auch Lungenembolien häufig klinisch stumm verlaufen und deren Manifestation nicht selten fehldiagnostiziert wird, ist die genaue Abschätzung von Inzidenz und Prävalenz ohne Einschluss autopsischer Daten schwierig. In der Bevölkerung der USA tritt eine VTE bei etwa 71 bis 117 Personen/100 000/Jahr auf^{2, 3}. Dabei ist die Entwicklung einer Thrombose stark von Alter, Ethnizität und zugrundeliegenden Risikofaktoren abhängig. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einem exponentiellen Anstieg des VTE Risikos. So beträgt die Inzidenz einer VTE bei Kindern und Jugendlichen, die jünger als 15 Jahre sind, unter 5/100 000/Jahr und steigt danach auf 450-600 Personen über 80 Jahre/100 000/Jahr an (=0.5%)^{2, 3}. Kaukasier und Afroamerikaner haben dabei ein deutlich höheres Risiko als Asiaten und Hispanoamerikaner, was möglicherweise auf einen Unterschied in der Prävalenz genetischer Risikofaktoren zurückzuführen ist⁴. Eine Studie, die in sechs europäischen Ländern durchgeführt wurde und auch Autopsiedaten einschloss, zeigte in Europa eine noch höhere Inzidenz venöser Thromboembolien als in den USA. Demnach entwickeln etwa 148 Europäer von 100 000 pro Jahr eine TVT und 95/100 000/Jahr eine PAE, 63% aller VTE entstehen während eines stationären Krankenhausaufenthaltes⁵. Die häufigste Form einer VTE ist die TVT der

Beine, welche isoliert auftreten kann, jedoch in bis zu 50% mit einer szintigraphisch nachweisbaren, meist asymptomatischen Lungenembolie einhergeht⁶. Auch eine scheinbar isolierte PAE ist in 30% mit einer klinisch stumm verlaufenden TVT assoziiert⁷. Insgesamt sind etwa 12% aller Todesfälle durch eine VTE bedingt, wobei davon prä mortal nur 7% diagnostiziert und therapiert werden⁵. Doch auch bei adäquater Behandlung versterben mehr als 10% der über 65 jährigen Patienten mit PAE innerhalb von 30 Tagen, Männer haben dabei eine höhere Mortalitätsrate als Frauen⁸.

1.3 Pathogenese

1.3.1 Virchow´ Trias

Der Mediziner Rudolf Virchow beschrieb bereits 1856 die der venösen Thrombose zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen. Er nannte drei Faktoren als Ursache für die Entstehung eines Blutgerinnsels: Gefäßwandschäden, Störungen der Hämodynamik und Veränderung der Blutzusammensetzung. Diese Faktoren, die durch angeborene oder erworbene Störungen hervorgerufen werden, können einzeln oder in Kombination eine Thrombose verursachen und werden unter dem Begriff „Virchow´ Trias“ zusammengefasst⁹.

Gefäßwandschäden: Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Endothels und der Basalmembran begünstigen unabhängig von deren Ursache durch Aktivierung von Thrombozyten und nachfolgende Koagulation die Bildung eines Thrombus. Im venösen System entstehen solche Schäden vor allem aufgrund von Traumata (z.B. bei Frakturen, operativen Eingriffen, Weichteilverletzungen), aber auch durch Entzündungen, Hypoxie, immunologische Reaktionen oder exogene Substanzen (z.B. bakterielle Toxine, Chemotherapeutika)¹⁰.

Störungen der Hämodynamik: Sowohl eine Verlangsamung der Blutströmung (Stase) als auch Wirbelbildung und dadurch bedingte Stase in varikösen Venen sind mitbeteiligt an der Thrombogenese. Eine venöse Stase führt zur Hypoxie des Endothels und kann daher eine Aktivierung von Gerinnungsfaktoren bewirken. Häufigste Ursachen dafür können

Immobilisation, venöse Obstruktion (auch durch Kompression von außen) oder Dilatation der Venen, vor allem bei Rechtsherzinsuffizienz mit Verlangsamung des venösen Rückstroms, sein⁹.

Änderung der Blutzusammensetzung: Verschiedene myeloproliferative Erkrankungen führen zu einer Veränderung der Zellzahl oder Zellzusammensetzung im Blut und bewirken somit eine Erhöhung der Blutviskosität. Dies führt in weiterer Folge zu einer Erhöhung des Strömungswiderstands und zur Stase in kleinen Gefäßen¹⁰. So kommt es z.B. bei der Polyzythämia vera durch klonale Neoplasie der hämatopoetischen Stammzellen zur Hyperzellularität und daraus resultierend zu einer Hyperviskosität des Blutes. Auch bei der chronischen myeloischen Leukämie und essentiellen Thrombozythämie kommt es vermehrt zu thromboembolischen Komplikationen¹¹. Veränderungen des Blutplasmas mit einem Überwiegen von prokoagulatorischen Faktoren fördern ebenfalls die Thrombogenese. Diese sogenannten Thrombophilien sind in bis zu 60% hereditär bedingt¹² (siehe Kapitel 2 Risikofaktoren), in den restlichen Fällen kommt es durch erworbene Störungen zu einer gesteigerten Ausschüttung gerinnungsfördernder Substanzen (z.B. bei nephrotischem Syndrom oder Malignomen)¹⁰.

1.3.2 Thrombusformen

Je nach Entstehung unterscheidet man prinzipiell drei verschiedene Thrombusformen: Abscheidungsthrombus, Gerinnungsthrombus, gemischter Thrombus¹³.

Abscheidungsthrombus (Plättchenthrombus): Bei Verletzung der Gefäßwand mit Freilegung subendothelialer Strukturen (Kollagen) kommt es zur Freisetzung des von-Willebrand Faktors, der eine Thrombozytenadhäsion am Endothel vermittelt. In Folge dessen werden aus der Thrombozytenmembran und dem Endothel Substanzen wie Thromboxan A₂, ADP, Plättchenfaktor 3 und Fibrinogen freigesetzt, die eine Aggregation der Thrombozyten bewirken. Es entsteht ein grauweißer Plättchenthrombus mit rauer Oberfläche, der zu einer unterschiedlich ausgeprägten partiellen Gefäßobstruktion führen kann. Dieser Thrombus kommt vorwiegend in der arteriellen Strombahn vor.

Gerinnungsthrombus: Auch bei Strömungsverlangsamung kommt es zur Freisetzung gerinnungsaktivierender Stoffe aus geschädigten Thrombozyten und Endothelzellen. Der dadurch entstehende Thrombus setzt sich aus einem lockeren Fibrinnetz mit

dazwischenliegenden Leukozyten und Erythrozyten, die eine Rotfärbung bewirken, zusammen. Das Gerinnsel füllt das Gefäßlumen vollständig aus und haftet nicht an der Wand, weshalb erhöhte Emboliegefahr besteht. Dieser Thrombus entsteht vorwiegend in der venösen Strombahn.

Gemischter Thrombus: Der gemischte Thrombus beginnt als Plättchenthrombus (weißer Kopfteil) an den sich ein Gerinnungsthrombus (roter Schwanzteil) anlagert. Dieser Thrombus bildet sich vor allem in größeren Beinvenen¹³.

1.4 Tiefe Venenthrombose (TVT)

1.4.1 Lokalisation

Tiefe Venenthrombosen der unteren Extremität können anhand ihrer Lokalisation in distale und proximale Thrombosen eingeteilt werden, wobei die Vereinigung der Unterschenkelvenen die Grenze zwischen dem distalen und proximalen Venensegment darstellt. Demnach zählen Thrombosen der Unterschenkelvenen zu distalen und Thrombosen der Vena poplitea, der Vena femoralis superficialis und der Vena iliaca zu proximalen TVTs. Isolierte Unterschenkelthrombosen treten deutlich seltener als proximale TVTs auf, jedoch ist der Großteil der proximalen Venenthrombosen auch mit einer Thrombusbildung des distalen Venensegments vergesellschaftet^{14, 15}. Eine andere Einteilung anhand der vier venösen Segmente der unteren Extremität ist die in Etagen, wobei abhängig von der Ausdehnung der Thrombose zwischen Ein-, Zwei-, Drei- und Vieretagenthrombosen unterschieden wird. Die Venen des linken Beines sind aufgrund einer Abflussbehinderung an der Kreuzungsstelle zwischen der Vena iliaca communis sinistra und der Arteria iliaca communis dextra – dem sogenannten Venensporn – häufiger von einer Thrombose betroffen als die des rechten Beines¹⁶.

1.4.2 Klinik der tiefen Beinvenenthrombose

Die klinische Symptomatik von Bein- und Beckenvenenthrombosen kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein – vom asymptomatischen Verlauf bis zur Manifestation mit heftigem Schmerz, Schwellung, bis zu Gewebsuntergang. Die vorhandenen Symptome sind uncharakteristisch, können auch bei anderen Erkrankungen auftreten und reichen daher weder zum Nachweis, noch, bei fehlenden klinischen Zeichen, zum Ausschluss einer TVT aus¹⁷. Häufige Symptome sind¹²:

- Schwere- und Spannungsgefühl bei subfaszialem Ödem
- Ziehende Schmerzen im Bereich der Primärlokalisierung der Thrombose
- Muskelkrämpfe
- Unilaterale oder asymmetrische Schwellung (Umfangsdifferenz der Beine)
- Abnahme der Beschwerden in Horizontallage des Beins
- Zyanotische Glanzhaut
- Kollateralvenen an der Schienbeinkante (Pratt Warnvenen)
- Überwärmung
- Druckempfindlichkeit im Verlauf der tiefen Venen
- Meyer´ Zeichen: manueller Wadenkompressionsschmerz
- Homans´ Zeichen: Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes
- Payr´ Zeichen: Fußsohlenschmerz bei Druck auf mediale Fußsohle
- Generelle Symptome wie Fieber, BSG Erhöhung, Pulsanstieg, Leukozytose

1.4.3 Komplikationen der tiefen Beinvenenthrombose

PAE: Die schwerwiegendste und am meisten gefürchtete Komplikation der tiefen Beinvenenthrombose ist die Lungenembolie, die durch Verschleppung von thrombotischem Material in die Lungenstrombahn entsteht. Das größte Embolierisiko besteht bei proximalen Venenthrombosen der unteren Extremität (Oberschenkel- und/oder Beckenvenenthrombose) und bei bilateralen Unterschenkelvenenthrombosen¹⁸. Zwischen 40% und 50% aller Patienten mit proximaler TVT zeigen einen klinisch stummen, in der Lungenszintigraphie nachweisbaren, embolischen Verschluss von Lungenarterien. Der Schweregrad der zugrundeliegenden Beinvenenthrombose (partielle oder vollständige Venenokklusion) ist jedoch nicht entscheidend für die Entwicklung der PAE⁶.

Postthrombotisches Syndrom: Das PTS ist die häufigste Komplikation der tiefen Beinvenenthrombose. Es tritt trotz adäquater Therapie bei 20-40% der Patienten innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach einer TVT auf^{19, 20}; etwa 3% entwickeln sogar ein schwerwiegendes PTS mit Bildung eines Ulcus cruris venosum. Das Risiko ein postthrombotisches Syndrom zu entwickeln ist erhöht nach rezidivierenden Thrombosen desselben Beins, proximalen und Mehretagenthrombosen, bei fortgeschrittenem Alter, höherem BMI und bei Frauen²⁰. Es manifestiert sich vor allem im Unterschenkel- und Fußbereich mit einer Vielzahl von Symptomen und klinischen Zeichen wie Schmerzen, ödematöser Schwellung und Schweregefühl der Beine, Muskelkrämpfen, sekundärer Varicosis cruris, Hyperpigmentierung durch Hämosiderineinlagerung, Stauungsekzem mit Juckreiz, perimalleoläre Teleangiektasien und Hautatrophie bis zum venösen Ulcus. Die Diagnose wird klinisch gestellt, morphologisch findet sich der Nachweis insuffizienter Venenklappen mittels Duplexsonographie. Die symptomatische Therapie besteht aus Kompression der Venen mithilfe von Strümpfen oder Wechselverband²¹.

Thromboserezidiv: Das Risiko nach einem Thromboseereignis neuerlich eine VTE zu entwickeln ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. So besteht eine erhöhte Rezidivneigung bei proximaler Beinvenenthrombose, bei Patienten mit Malignom, idiopathischer VTE oder bei zu kurzer antikoagulatorischer Therapie. Eine schwedische Studie zeigte ein Rezidivrisiko bis zu 21.5% nach dem ersten und bis zu 28% nach dem zweiten Thromboseereignis innerhalb von fünf Jahren²².

1.4.4 Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose

Anamnese, Klinik: Die Erhebung der Anamnese und die klinische Untersuchung dienen hauptsächlich der Risikoabschätzung und sind nie für eine Diagnosestellung ausreichend. Bei der Anamnese sollte vor allem nach einem vorausgegangenen thrombotischen Ereignis, kurz zurückliegenden Risikofaktoren wie Operationen, bekanntem Malignom, Immobilisierung, Trauma, Hormontherapie, etc., sowie nach einer familiären Vorbelastung als Hinweis für eine genetische Thrombophilie gefragt werden. Zusammen mit der klinischen Untersuchung des betroffenen Beins, die immer im Vergleich zur kontralateralen Seite erfolgen soll, kann die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer TVT der unteren Extremität (Vortestwahrscheinlichkeit) ermittelt werden (siehe Tabelle 1²³).

Table 1: Abschätzung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose (nach Wells)

	Punkte
Aktiver Tumor (Patient erhielt Tumorthherapie innerhalb der letzten 6 Monate oder aktuelle palliative Behandlung)	1
Paralyse, Parese oder Gipsimmobilisation der unteren Extremität	1
Kurz zurückliegende Bettlägerigkeit für ≥ 3 Tage oder große Operation innerhalb der letzten 12 Wochen mit genereller oder regionaler Anästhesie	1
Lokaler Druckschmerz entlang der tiefen Venen	1
Schwellung des gesamten Beines	1
Unterschenkelschwellung von mehr als 3cm im Vergleich zur asymptomatischen Gegenseite (10cm unterhalb der Tuberositas tibiae gemessen)	1
Auf das symptomatische Bein begrenztes eindrückbares Ödem	1
Oberflächliche Kollateralvenen (keine Varicosis)	1
Dokumentierte stattgehabte tiefe Beinvenenthrombose in der Anamnese	1
Alternative Diagnose ebenso wahrscheinlich wie eine Thrombose	-2
Punktwert	
<2: TVT unwahrscheinlich	
≥ 2 : TVT wahrscheinlich	

D-Dimer: D-Dimer ist ein Fibrinabbauprodukt und gilt als wichtigster Labormarker für die intravaskuläre Fibrinolyse. Bei einer akuten VTE, insbesondere bei Lungenembolie und proximaler tiefer Beinvenenthrombose kommt es durch den erhöhten Fibrinumsatz zu einem starken D-Dimer Anstieg, der mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) bestimmt werden kann²⁴. Die Sensitivität dieses Tests ist mit etwa 97% bei einem cut-off Wert von 500ng/ml sehr hoch, die Spezifität allerdings relativ niedrig²⁵, da D-Dimer auch bei vielen anderen Erkrankungen wie Infektionen, Herz- oder Niereninsuffizienz, bei Krebserkrankungen oder nach operativen Eingriffen und in der Schwangerschaft erhöht sein kann. Somit ist die Bestimmung des quantitativen D-Dimer Plasmaspiegels bei Verdacht auf das Vorliegen einer VTE gut als Ausschlusstest geeignet, da negative D-Dimere bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit eine Thrombose fast immer ausschließen. Falsch negative Ergebnisse sind selten, können aber bei geringer Thrombuslast oder einem zu langen Zeitintervall zwischen Auftreten der ersten Symptome und Bestimmung des D-Dimer Spiegels vorkommen²⁴. Auch gesunde Personen können, v.a. im fortgeschrittenen Alter, erhöhte D-Dimer Plasmaspiegel aufweisen²⁶. Deshalb

sollten bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit trotz eines negativen D-Dimer Plasmaspiegels ergänzende bildgebende Verfahren durchgeführt werden.

Ultraschall: Die Sonographie gilt derzeit als Goldstandard zur Diagnosestellung einer tiefen Venenthrombose des Beins. Hierbei können verschiedenen Methoden angewandt werden, am häufigsten die Kompressionssonographie (CUS) und die farbcodierte Duplexsonographie (FCDS). Bei der CUS wird mithilfe des Ultraschall-Transducers leichter Druck auf die Beinvenen, wie die Vena femoralis oder Vena poplitea, ausgeübt und somit deren Komprimierbarkeit überprüft. Normalerweise kommt es dadurch zu einem vollständigen Kollaps des im Querschnitt dargestellten Venenlumens. Bei Vorliegen einer TVT im sonographisch sichtbaren Gefäßabschnitt ist eine Kompression der Vene auch bei stärkerem Druck nicht möglich. Der Thrombus selbst ist dabei nicht darstellbar, zur Diagnosestellung genügt der Nachweis des offenen Venenlumens unter Kompression. Die FCDS gibt Auskunft über Strömungsgeschwindigkeit und Flussrichtung des venösen Bluts und kann als Alternative oder ergänzend zur CUS angewandt werden. Den Nachweis einer TVT liefert hier das Fehlen des farbcodierten Flusses als Zeichen einer vollständigen Okklusion oder eine partielle Strömungsaussparung im Venenlumen durch einen blutumspülten Thrombus. Beide sonographischen Methoden sind gut geeignet zum Nachweis proximaler Beinvenenthrombosen, haben aber im Bereich der Unterschenkelvenen speziell bei starkem Ödem und geringer Compliance des Patienten nur eingeschränkte Genauigkeit. Da die Ultraschalluntersuchung eine einfache, genaue und nichtinvasive Methode ist, um thrombotische Venenverschlüsse nachzuweisen, wurde sie zum Mittel der ersten Wahl bei der TVT Diagnostik²⁷. Die Duplexsonographie hat gegenüber der CUS höhere Sensitivität. Diese liegt bei der FCDS bei 96% für proximale TVT und 71% für distale TVT im Vergleich zu einer Sensitivität von 94% für proximale und nur 57% für distale TVT bei der CUS. Dafür weist die Kompressionssonographie mit 98% die höhere Spezifität auf²⁸. Nachteile des sonographischen Thrombosenachweises sind die vom durchführenden Untersucher abhängige Befundinterpretation, eine schwierige Darstellung von Thromben im Bereich der Beckenvenen sowie Schwierigkeiten der Durchführung bei Patienten mit schwerer Adipositas oder massiven Beinödemen²⁹.

Aszendierende Phlebographie: Die Phlebographie ist eine Röntgenuntersuchung venöser Gefäße und kann zum Nachweis oder Ausschluss einer TVT durchgeführt werden, vor allem wenn der Befund der vorangegangenen Ultraschalluntersuchung unklar ist. Dazu wird eine Vene am Fußrücken kanüliert, ein Kontrastmittel eingespritzt und durch

oberflächliche Stauung ein Abfluss des KM über die oberflächlichen Beinvenen verhindert und über die tiefen Beinvenen bewirkt. Mittels Röntgenaufnahmen kann der gesamte Venenverlauf des Beins inklusive der Beckenvenen beurteilt und eine TVT bei Kontrastmittelaussparung diagnostiziert werden. Die Phlebographie wurde erstmals 1923 beschrieben und blieb über 60 Jahre lang der Goldstandard in der TVT Diagnostik³⁰. Vorteile dieser Röntgenuntersuchung im Vergleich zur Sonographie sind die gute Darstellbarkeit von Thrombosen der Unterschenkelvenen und mögliche Darstellung der Beckenvenen unabhängig von Faktoren wie Adipositas und Beinschwellung³¹. Aufgrund der vielen Nachteile wie Invasivität, mögliche KM- Komplikationen, Probleme bei der Durchführung und häufige Unstimmigkeiten zwischen den Untersuchern bei der Befundinterpretation³² wurde die ascendierende Phlebographie allerdings in den letzten Jahren von der Sonographie als primäre Untersuchung zur TVT Diagnostik abgelöst.

Magnetresonanztomographie, Computertomographie: MR und CT können ergänzend zur Sonographie durchgeführt werden, spielen in der TVT Diagnostik aber eine untergeordnete Rolle. Beide Untersuchungen können auch bei Patienten durchgeführt werden, bei denen eine sonographische Diagnosestellung nicht oder schwer möglich ist (massive Adipositas, Gipsverband) und sind gut geeignet um eine Beckenvenenthrombose nachzuweisen. Vorteil der Magnetresonanztomographie gegenüber der Computertomographie ist die nicht vorhandene Strahlenbelastung. Bei bisher unklarer Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungsmethoden werden diese Bildgebungen bisher zurecht nur in Einzelfällen verwendet²⁷.

1.4.5 Therapie der TVT

Das Hauptziel der Thrombose­therapie ist das Vermeiden von möglichen Früh- und Spät­komplika­tionen und somit die Reduktion von thrombose­asso­ziierter Morbidität und Mortalität. Dabei wird zwischen einem primären und sekundären Therapieansatz unterschieden. Der primäre Therapieansatz beinhaltet die Auflösung des Gerinnsels durch Thrombolys­e oder dessen Entfer­nung mittels Thrombektomie und kommt nur in wenigen ausgewählten Fällen zum Einsatz. Der sekundäre Therapieansatz, wozu auch die klassische Antikoagulation mit Heparin zählt, führt selbst nicht zur Beseitigung des Thrombus, sondern dient hauptsächlich der Prävention weiterer Schäden, wie der Progression der Thrombose. Denn ohne Antikoagulation würde es bedingt durch das Einströmungs­hindernis in der Blutbahn laufend zu frischen thrombotischen Anlagerungen an das Thrombusmaterial kommen, was wiederum ein erhöhtes Embolierisiko mit sich bringt³³.

Allgemeinmaßnahmen: Zu den Allgemeinmaßnahmen der TVT Therapie zählen Kompressionsbehandlung und möglichst frühe Mobilisation. Die Kompression erfolgt zu Beginn mit einer elastischen Binde, später nach Anschwellen des Beins je nach Ausdehnung der Thrombose mit einem Oberschenkel­langen oder Unterschenkel­langen Kompressionsstrumpf der Klasse II, wodurch es zu einer Besserung des venösen und lymphatischen Rückstroms und der Wandadhärenz des Thrombus kommt. Kontraindikationen für eine Kompression sind Störungen der arteriellen Durchblutung der unteren Extremität wie bei pAVK oder Phlegmasia coerulea dolens³⁴. Eine effizient durchgeführte langfristige Kompressionstherapie kann zu einer Reduktion des Auftretens eines PTS von 50% führen³⁵. Unter adäquater Antikoagulation und Kompression sollte bei zuvor mobilen Patienten eine frühzeitige Mobilisierung erfolgen. Die seltenen Indikationen zur Bettruhe sind eine ausgeprägte Thrombose mit massivem schmerzhaften Beinödem und die Durchführung einer thrombolytischen Therapie, da hier erhöhtes PAE Risiko besteht³⁴.

Antikoagulation mit Heparin: Antikoagulanzen sind die Mittel der Wahl in der Akut- und Langzeittherapie der VTE. An erster Stelle steht dabei die Anwendung von Heparin, das durch die Bindung an Antithrombin III dessen Wirkung potenziert und beschleunigt und so zu einer raschen Inaktivierung von Thrombin und Gerinnungsfaktoren, wie Faktor Xa, führt. Es gibt zwei Möglichkeiten der Heparintherapie: die intravenöse Gabe von unfractioniertem Heparin (UFH) oder die subkutane Applikation von niedermolekularem

Heparin (NMH). UFH wird initial nach Diagnosestellung einer TVT als Bolus von 5000IE i.v. verabreicht; anschließend wird die Therapie mit UFH als intermittierende parenterale Gabe oder Dauerinfusion für fünf bis sieben Tage fortgeführt. Wichtig sind dabei ein Monitoring und gegebenenfalls eine Dosisanpassung über Bestimmung der aPTT. Überlappend kann am ersten oder zweiten Tag eine orale Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten eingeleitet werden, wobei die Heparintherapie erst beendet werden darf, wenn der INR- Wert an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich (üblicherweise >2) ist. NMH hat im Vergleich zum UFH eine längere Plasmahalbwertszeit und muss deshalb je nach Dosierung nur ein bis zwei Mal täglich, ohne anfängliche Bolusgabe, verabreicht werden. Die Gabe von NMH führt zu kürzerer Hospitalisierung der Patienten und zu geringeren Kosten, da es s.c. appliziert werden kann, ein Monitoring, außer bei eingeschränkter Nierenfunktion, nicht nötig ist und die Therapie auch vom Patienten selbst oder seinen Angehörigen zu Hause weitergeführt werden kann³⁶. Die Therapie mit NMH ist im Vergleich zu der mit UFH nicht nur zumindest gleich gut wirksam in der Prävention eines Thromboserezidivs und gleich sicher hinsichtlich Blutungskomplikationen, sondern führt auch zu einer stärkeren Reduktion der Gesamtmortalität, vor allem bei Malignompatienten³⁷. Nebenwirkungen der Heparintherapie können Blutungen, ein reversibler Transaminasenanstieg, Osteoporose bei Langzeitgabe und die Heparin- induzierte Thrombozytopenie sein. Bei der HIT Typ 1, die bei bis zu 25% aller Patienten unter Therapie mit UFH auftritt, kommt es innerhalb der ersten zwei Tage zu einem nichtimmunologisch bedingten Thrombozytenabfall von bis zu 30%, der sich wieder spontan normalisiert. Beim Typ 2 kommt es bei nicht sensibilisierten Personen zwischen dem fünften und 14. Therapietag durch Bildung von Plättchenantikörpern (gerichtet gegen Plättchenfaktor 4) zur Ausbildung des sogenannten „white clot syndrome“ mit häufig lebensbedrohlichen Thrombosen. Diese Form tritt bei der Therapie mit UFH in bis zu 3%, bei NMH in nur etwa 0.1% auf und muss sofort mit anderen Antithrombotika wie Hirudin behandelt werden³⁸. Um eine HIT möglichst früh zu erkennen sollte unter Heparintherapie in der ersten Therapiewoche die Thrombozytenzahl bestimmt werden, bei längerer Therapiedauer auch mehrmals³⁶.

Orale Antikoagulation: Im Falle der Notwendigkeit einer längerfristigen Antikoagulation zur Rezidivprophylaxe einer VTE werden derzeit Vitamin K Antagonisten, Cumarine, eingesetzt. Diese hemmen in der Leber die Vitamin K abhängige Synthese von Faktoren des Prothrombinkomplexes, Protein C und Protein S. Die Wirkung der Cumarine tritt mit

einer Verzögerung von einigen Tagen ein, da der volle Effekt erst erreicht wird, wenn die noch bestehenden Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren aus dem Plasma eliminiert sind³⁶. Da die Plasmahalbwertszeit von Protein C kürzer als die der Hämostasefaktoren ist, kann es zu Beginn der OAK durch temporäres Überwiegen von prokoagulatorischen Substanzen zu einem Zustand der Hyperkoagulabilität mit Bildung von Thrombosen und schweren Hautnekrosen kommen³⁹. Aus diesem Grund muss die anfängliche Heparintherapie solange fortgeführt werden, bis der Kontrollparameter der OAK, die International Normalized Ratio (INR), an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im therapeutischen Bereich ist (2.0-3.0). Weitere Nebenwirkungen der Cumarintherapie können Blutungen, die mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 11% sehr häufig sind und vor allem zu Therapiebeginn auftreten⁴⁰, Haarausfall, gastrointestinale Beschwerden und selten eine Hepatitis sein⁴¹. Bei Überdosierung der OAK oder um präoperativ eine normalisierte Gerinnung zu erzielen, sollten die Medikamente vorübergehend abgesetzt und eine Vitamin K Substitution erwogen werden. Manche Studien zeigten sogar, dass die orale Gabe von niedrigdosiertem Vitamin K (1mg oder 2mg) ausreicht, um innerhalb von 24 Stunden bei normaler Leberfunktion eine weitestgehende Normalisierung der Gerinnung, sogar bei deutlich erhöhter INR, zu erzielen^{42, 43}. Bei bestehenden Blutungen oder dringlicher Operation sollte aber in erster Linie eine Infusion mit Prothrombinkonzentrat (PPSB) erfolgen⁴¹, wodurch die Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren Prothrombin, FVII, FIX und FX, sowie andere Faktoren des Gerinnungssystems parenteral substituiert werden⁴⁴. Die Entscheidung über die Dauer der Cumarintherapie nach einer VTE muss für jeden Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiko individuell gestellt werden und ist abhängig von der Lokalisation der TVT, dem Vorhandensein einer PAE, dem geschätzten Rezidiv- und Blutungsrisiko und bestehenden RF⁴⁵. Bei einer isolierten Unterschenkelvenenthrombose ist meist eine OAK von drei Monaten ausreichend, bei proximaler TVT und/oder PAE sollte sie bei Vorhandensein von temporären RF (Operation, kurzzeitige Immobilisierung, etc.) für zumindest drei Monate und bei anhaltenden RF (Immobilisation nach Insult, etc.) oder idiopathischer Thrombose langfristig fortgeführt werden. Sowohl das rezidivierende Auftreten venöser Thromboembolien als auch das Vorliegen einer aktiven Krebserkrankung erfordern ebenso eine langfristige Antikoagulation⁴⁶.

Rekanalisation mittels fibrinolytischer Therapie: Eine Lyse- Therapie ist bei venösen Thrombosen der unteren Extremität in den seltensten Fällen indiziert. Nur bei spezieller

Indikation, wie dem Vorliegen einer massiven PAE mit ausgeprägter Rechtsherzbelastung und/oder vitaler Bedrohung, sowie geringem Blutungsrisiko sollte eine Thrombolyse durchgeführt werden⁴⁶. Vorteil dieser Behandlung ist eine gute und schnelle Thrombusauflösung mit rascher Besserung der Beschwerden. Im Vergleich zur Antikoagulation mit Heparin ist die Lyse- Therapie allerdings mit einem deutlich höheren Blutungsrisiko, vor allem gastrointestinal, retroperitoneal und intrakraniell, assoziiert. Deshalb müssen vor Therapiebeginn eine akute Blutung und das Vorliegen von Faktoren, die zu einer Risikosteigerung führen, ausgeschlossen werden⁴⁷. Dazu zählen unter anderem eine große Operation oder gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 10 Tage, ein großes Trauma innerhalb der vorangegangenen 15 Tage, ein ischämischer Insult innerhalb der letzten zwei Monate, unkontrollierbarer Hypertonus, Thrombopenie und Schwangerschaft⁴⁸. In einer amerikanischen Studie wurden über 200 Patienten mit TVT auf das Vorliegen dieser Kontraindikationen geprüft, wobei sich zeigte, dass insgesamt nur 7% für eine Thrombolyse geeignet waren⁴⁹. Die Lyse- Therapie kann systemisch oder bei ausgesuchten TVT- Patienten mit einem Katheter lokal durchgeführt werden, wobei diese Therapieart möglicherweise zu einer Reduktion des PTS- Risikos führt, im klinischen Alltag jedoch kaum zum Einsatz kommt. In jedem Fall sollte eine Lysetherapie nur bei Thromben die weniger als eine Woche alt sind angewandt werden. Die am häufigsten verwendeten Fibrinolytika sind Streptokinase, Urokinase und rt-PA. Im Anschluss an die Lyse, die bei zu kurzer Anwendung das PAE Risiko steigern kann und bei zu langer Infusionsdauer vermehrt zu hämorrhagischen Komplikationen führt, sollte eine Heparin- und überlappende Cumarintherapie begonnen werden⁴⁷.

Thrombektomie: Die direkte Entfernung eines venösen Thrombus erfolgt üblicherweise über eine offene Operation. Indikationen sind das Vorliegen einer Phlegmasia coerulea dolens oder einer ausgeprägten iliofemorale TVT. Bei der operativen Thrombektomie wird das betroffene Gefäß freigelegt und das Gerinnsel mit Hilfe eines Fogarty Katheters entfernt. Danach wird eine temporäre arteriovenöse Fistel angelegt, die der Prophylaxe einer Rethrombose dient und später embolisiert wird⁵⁰. In den letzten Jahren wurden auch perkutanen Methoden entwickelt. Bei diesen erfolgt eine sonographisch gezielte Punktion der Vene mit Einführen eines Katheters und anschließender Aspiration des Thrombus oder dessen Lyse mit Ultraschall. Die Thrombektomie kann nach Ausschluss von Kontraindikationen auch mit einer pharmakologischen regionalen Fibrinolyse kombiniert werden³⁶.

1.5 Pulmonale arterielle Embolie (PAE)

1.5.1 Definition

Einschwemmung eines venösen Embolus (hauptsächlich abgelöster Thrombus, selten Gasbläschen, Fettembolus, Fruchtwasser, Tumorgewebe, etc.) über die untere oder obere Hohlvene und nachfolgend das rechte Herz in das pulmonale arterielle Strömungsgebiet mit Verschluss einer Lungenarterie⁵¹.

1.5.2 Pathogenese

In über 90% aller Lungenembolien stammt der Embolus aus dem Einzugsbereich der Vena cava inferior bei zugrundeliegender TVT der Bein- oder Beckenvenen. Selten hat der verschleppte Thrombus seinen Ursprung in den tiefen Armvenen oder dem rechten Herzen und gelangt über die Vena cava superior in die Lungengefäße. Je nach Größe des Embolus kommt es zur Obstruktion des Pulmonalarterienhauptstammes oder seiner Äste⁵¹. Abhängig von dem betroffenen Gefäß, zugrundeliegenden kardiopulmonalen Erkrankungen und neurohumoralen Effekten, hat ein Lungenarterienverschluss mehr oder weniger stark ausgeprägte hämodynamische Folgen. Eine akute Obstruktion einer Lungenarterie führt zur Erhöhung des pulmonalen Widerstands, der durch die Ausschüttung vasokonstriktorisch wirkender neurohumoraler Mediatoren wie Serotonin und Histamin und eine hypoxisch bedingte Gefäßverengung zusätzlich verstärkt wird. Die erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast und Druckbelastung kann zur Dilatation und Hypokinesie des rechten Ventrikels, zur akuten Trikuspidalinsuffizienz durch Ringdilatation und schließlich zum Rechtsherzversagen führen. Dazu kommt, während der Diastole, eine durch den im rechten Ventrikel erhöhten Druck bedingte Vorwölbung des Septum interventrikulare nach links, wodurch die Dehnbarkeit und Füllung des linken Ventrikels stark beeinträchtigt werden⁵². Dies kann, zusammen mit einer kardialen Ischämie, die durch den erhöhten Sauerstoffbedarf des rechten Herzens, eine druckbedingte Kompression der rechten Koronararterie und eine verminderte Koronardurchblutung bei reduzierter Auswurfmenge des linken Ventrikels entsteht, zum Vorwärtsversagen des Herzens und zum Kreislaufschock führen⁵³. Der Verschluss einer Lungenarterie führt des Weiteren zur Umverteilung des pulmonalen Blutflusses, Störungen

des alveolären Gasaustausches und zur Hypoxämie. Durch Belüftung von Arealen, die aufgrund einer PAE nicht mehr durchblutet werden (Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion), nehmen der physiologische und anatomische Totraum zu, der Gasaustausch wird insuffizient und der arterielle Sauerstoffpartialdruck sinkt. Eine Hypoxämie entsteht, wenn venöses Blut nicht mit Sauerstoff angereichert wird sondern direkt in den systemischen arteriellen Kreislauf gelangt (Rechts- Links Shunt), wie bei im Rahmen einer PAE auftretenden Atelektasen⁵².

1.5.3 Klinik der PAE

Die bei einer PAE auftretenden Symptome und klinischen Zeichen sind uncharakteristisch und haben einzeln nur geringe Spezifität. Die „klassische Trias“ mit Dyspnoe, Thoraxschmerz und Husten ist nur selten vorhanden. Die detaillierte Erfassung der Beschwerden eines Patienten ist dennoch sehr wichtig, um die klinische Wahrscheinlichkeit einer PAE zu bestimmen und darauf basierend über weiterführende diagnostische Maßnahmen zu entscheiden. Symptome und klinische Zeichen, die bei einer Lungenembolie auftreten können, sind⁵⁴:

- Plötzlich auftretende Dyspnoe oder Tachypnoe
- Atemabhängiger, stechender pleuritischer Thoraxschmerz verstärkt bei Inspiration, seltener substernaler Schmerz
- Starke Unruhe, Angstzustände
- Palpitationen und Tachykardie mit einer Herzfrequenz > 100/min
- Husten, auskultatorische Rasselgeräusche oder Pleurareiben
- Schweißausbruch, subfebrile Temperatur
- Hämoptysen
- Kurzzeitige Synkope, Schwindel
- Zyanose
- Hypotonie, Schock

1.5.4 Diagnostik der PAE

Anamnese, Klinik: Ähnlich der Diagnostik einer TVT kann auch bei Verdacht auf Vorliegen einer PAE die Vortestwahrscheinlichkeit anhand anamnestisch erfragter Risikofaktoren und untersuchter klinischer Zeichen und Symptome bestimmt werden (siehe Tabelle 2²³). Die dabei im Wells Score ermittelte Wahrscheinlichkeit einer PAE dient allerdings nicht der Diagnosestellung sondern als Entscheidungshilfe für die weiterführende Diagnostik.

Tabelle 2: Abschätzung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit bei Verdacht auf eine PAE (Wells Score)

	Punkte
Klinische Symptome einer frischen tiefen Beinvenenthrombose	3.0
Alternative Diagnosen weniger wahrscheinlich als Lungenembolie	3.0
Herzfrequenz > 100/min	1.5
Operation oder Beinruhistellung innerhalb der letzten 4 Wochen	1.5
Zustand nach Beinvenenthrombose oder Lungenembolie	1.5
Hämoptysen	1.0
Maligne Grunderkrankung	1.0
Punktwert <2: geringe PAE Wahrscheinlichkeit 2-6: mittlere PAE Wahrscheinlichkeit >6: hohe PAE Wahrscheinlichkeit	

Laborparameter: Ähnlich wie bei der Diagnostik einer TVT kann auch bei Verdacht auf eine bestehende PAE der D- Dimer Plasmaspiegel bestimmt werden. Dabei kann ein erhöhter D- Dimer Wert eine Lungenembolie nicht beweisen, allerdings ein normaler Test das Vorliegen einer PAE mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen²⁴. Die Messung kardialer Biomarker wie Troponin T, Troponin I, BNP oder NT-pro-BNP, die von Herzmuskelzellen bei deren Schädigung vermehrt freigesetzt werden, dient nicht der Diagnosestellung einer Lungenembolie, sondern der Einschätzung des Schweregrads und des Outcomes. Eine Erhöhung von Troponin T und I ist ein Hinweis auf eine ischämische Schädigung des Myokards, die bei einer PAE durch Bildung von Mikroinfarkten, infolge

des erhöhten PAP und der gesteigerten rechtsventrikulären Wandspannung, auftreten kann. Die Sekretion von BNP und NT-pro-BNP wird durch eine Dehnung der ventrikulären Myozyten bei vermehrter Myokardbelastung stimuliert, weshalb ein BNP Anstieg früher als der von Troponin gemessen werden kann⁵⁵. Eine Erhöhung der kardialen Biomarker im Rahmen einer PAE korreliert meist mit elektro- und echokardiographischen Zeichen einer RVD und ist mit erhöhter Mortalität und einem ungünstigeren Outcome (kardiogener Schock, Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung oder inotropen Therapie, etc.) assoziiert⁵⁶.

Arterielle Blutgasanalyse: Bei einer Störung des pulmonalen Gasaustauschs im Rahmen einer PAE kann es zu einem Abfall von PaO₂ und PaCO₂ und zu einem Anstieg des alveolären- arteriellen Sauerstoffgradienten kommen. Da diese Parameter allerdings auch bei vielen anderen kardiopulmonalen Erkrankungen in derselben Weise verändert sein können und somit ihre Spezifität gering ist, ist deren Messung von eingeschränktem diagnostischen Nutzen. Eine Studie zeigte, dass zwischen Patienten mit und jenen ohne PAE kein signifikanter Unterschied der arteriellen Blutgase besteht⁵⁷. Somit ist über die PaO₂ und PaCO₂ Bestimmung eine Einschätzung der PAE Wahrscheinlichkeit nicht möglich, und auch bei normalen Werten kann eine Lungenembolie nicht ausgeschlossen werden⁵⁸.

EKG: Die Durchführung eines 12-Kanal Elektrokardiogramms ist oft der erste diagnostische Schritt bei Patienten, die mit Symptomen einer PAE vorstellig werden. Dabei kann das EKG vollkommen normal sein oder, meist transiente, Veränderungen zeigen, die durch die rasche Dehnung und Dilatation des rechten Ventrikels infolge der erhöhten rechtsventrikulären Nachlast entstehen. Zeichen einer PAE können sein: Sinustachykardie, T- Negativierung in rechtspräkordialen Ableitungen, inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock, S1Q3 (S Zacke in Ableitung I, Q Zacke in Ableitung III) oder S1Q3T3 Typ (wie S1Q3 mit flacher T- Negativierung in III), ST- Strecken Anhebung oder Abflachung, Vorhoffarrhythmien, P- pulmonale, etc⁵⁹. Diese unspezifischen EKG Veränderungen können hilfreich bei der Diagnosestellung und bei der Beurteilung des Schweregrads und des Therapieansprechens sein. So ist z.B. das Auftreten von negativen T-Wellen mit einem hohen PAP und dem Vorliegen einer massiven PAE assoziiert⁶⁰.

Thoraxröntgen: Auch im Lungenröntgen können Zeichen einer PAE, die allerdings sehr unsicher sind und auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten können, objektiviert

werden: dies sind Atelektasen, Parenchymverdichtungen (vereinbar mit Vorliegen eines Lungeninfarkts), ein Pleuraerguss, einseitiger Zwerchfellhochstand, Gefäßabbruch am Hilus und Rechtsherzvergrößerung⁵⁴.

Echokardiographie: Die transthorakale Echokardiographie ist ein schnelles, reproduzierbares und kosteneffizientes diagnostisches Verfahren, das jedoch in den meisten Fällen nur einen indirekten PAE Nachweis bei Vorliegen einer RVD oder pulmonalen Hypertension liefern kann. Dabei sind die häufigsten echokardiographischen Zeichen einer Lungenembolie das McConnell- Zeichen (Hypokinesie der freien Wand des RV bei normaler Kontraktilität der Apexregion⁶¹), eine Dilatation des RV, eine Septumverlagerung zum LV und das Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz. Nur wenn der direkte Nachweis des Thrombus im RV oder (mittels TEE) in der Arteria pulmonalis gelingt, was in weniger als 10% der Fälle ist, kann die Diagnose PAE anhand der Echokardiographie gestellt werden. Vor allem bei Patienten im Schockzustand ist die TTE zur Diagnosesstellung einer PAE indiziert, da mittels Echokardiographie eine wahrscheinliche Alternativdiagnose ausgeschlossen werden kann. In seltenen Fällen, in denen eine weiterführende Diagnostik nicht mehr durchgeführt werden kann, da der Patient so instabil ist, ist die TTE die Diagnostik der Wahl für die weitere Therapieentscheidung⁶².

CT- Angiographie: Die Computer Tomographie hat in den letzten Jahren mit fortschreitender technischer Entwicklung in der Diagnosesstellung der PAE an Bedeutung gewonnen. Heute ist die Multislice Spiral CT mit Kontrastmittel das Mittel der ersten Wahl bei Verdacht auf Lungenembolie. Dabei ist die direkte Darstellung eines Embolus in den pulmonalen Arterien, als partieller oder vollständiger Füllungsdefekt distaler Gefäße, möglich. Die Thoraxaufnahme erfolgt nach Kontrastmittelinjektion während einer kurzen Atempause. Eine besonders gute Darstellung ist bei einer Thrombuslokalisation im Hauptstamm sowie in lobären und segmentalen pulmonalen Arterien möglich. Bei subsegmentalen und weiter peripher liegenden Thromben ist die Sensitivität der Bildgebung geringer, jedoch aufgrund der modernen Gerätetechnologie auch für die Segment und Subsegmentarterien mittlerweile aussagekräftig. Das Ergebnis dieser Untersuchung sollte aber immer im Zusammenhang mit der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit interpretiert werden und auch bei negativem Befund aber hohem PAE Verdacht weitere Bildgebungen nach sich ziehen⁶³. Nachteile der CTPA sind die hohe Belastung an ionisierender Strahlung und die fehlende Anwendbarkeit bei bestehenden Kontraindikationen für die Applikation des Kontrastmittels, wie Allergien,

Hyperthyreose oder Niereninsuffizienz²⁷. Bei stillenden Müttern gilt, obwohl nur ein geringer Anteil des Kontrastmittels in die Muttermilch übergeht und die Datenlage dahingehend nicht eindeutig ist, die Empfehlung, nach Durchführung der Bildgebung das Stillen für 24 Stunden zu unterbrechen⁶⁴. Als Alternative zur CTPA kann auch eine MR-Angiographie mit Gadolinium- haltigem Kontrastmittel durchgeführt werden. Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit und der immer größer werdenden Bedeutung der mit der Applikation von gadoliniumbasierten Kontrastmittel assoziierten nephrogenen systemischen Fibrose⁶⁵ wird die MRA allerdings nur selten angewendet²⁷.

Lungenszintigraphie: Bei der Ventilations- Perfusions Szintigraphie (V/Q Scan) werden Albuminaggregate, die mit 99m-Technetium markiert sind, intravenös injiziert und ein radioaktiv markiertes Gas, meist Xenon oder Technetium, inhaliert. Die Albuminpartikel verteilen sich in den Lungengefäßen, wobei bei Vorliegen eines okkludierenden Thrombus eine periphere Perfusionsstörung dieser Partikel sichtbar ist. Bei einer PAE zeigen sich einzelne oder mehrere hypoperfundierte Areale bei normaler Ventilation (Ventilations-Perfusions Missverhältnis). Die Kombination der beiden Untersuchungen dient der Erhöhung der Spezifität. So können andere Erkrankungen, bei denen aufgrund einer reaktiven Vasokonstriktion bei verminderter Ventilation auch minderperfundierte Lungenabschnitte vorliegen, ausgeschlossen werden. Anhand des bestehenden V/Q Verhältnisses kann die Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie bestimmt werden⁶³.

Pulmonalisangiographie: Die pulmonale Angiographie galt lange Zeit als Goldstandard in der PAE Diagnostik. Über einen Rechtsherzkatheter wird dabei Kontrastmittel direkt in die Lungenarterien injiziert um Füllungsdefekte oder Abbrüche pulmonaler Arterienäste, bedingt durch einen okkludierenden Thrombus, darzustellen. Auch sehr kleine Thromben in subsegmentalen Arterien können mit der klassischen Angiographie oder der digitalen Subtraktionsangiographie nachgewiesen werden. Zusätzlich können indirekte Zeichen wie langsamer Kontrastmittelfluss, regionale Hypoperfusion und verzögerte Darstellung der venösen Lungengefäße einen Hinweis auf einen embolischen Arterienverschluss liefern. Bei jeder Angiographie sollte der PAP gemessen werden, um die hämodynamischen Auswirkungen der PAE besser einschätzen zu können. Da es sich um eine invasive Methode mit erhöhter Komplikationsrate handelt, wurde die Angiographie weitgehend durch die CTPA verdrängt und wird heute nur noch selten durchgeführt. Die Hauptindikationen für eine Angiographie ist heute die Abklärung einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTPH)⁶³.

1.5.5 Schweregrad der PAE

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) empfiehlt die Bestimmung des Schweregrads einer PAE durch Abschätzung des individuellen Risikos für frühzeitige Lungenembolie- assoziierte Mortalität (letaler Ausgang im Rahmen des Krankenhausaufenthalts oder innerhalb von 30 Tagen). Anstatt der überholten Einteilung einer PAE in „massiv“, „submassiv“ und „nicht-massiv“ (reine Morphologie), sollte anhand weniger Parameter eine individuelle Risikoabschätzung erfolgen und zwischen einem hohen, mittleren und geringen Mortalitätsrisiko unterschieden werden (Tabelle 3). Die frühzeitige Bestimmung des Schweregrads ist auch für die Entscheidung über weiterführende Diagnostik und therapeutische Maßnahmen wichtig⁶³.

Tabelle 3: Risikostratifizierung einer PAE

PAE assoziiertes frühes Mortalitätsrisiko	Risikomarker			Mögliche Therapie
	Schock oder Hypotension	RVD	Myokard-schädigung	
Hoch >15%	+	(+)	(+)	Thrombolyse oder Embolektomie
Mittel 3-15%	-	+	+	Stationärer Krankenhausaufenthalt
		+	-	
		-	+	
Gering <1%	-	-	-	Frühe Entlassung oder Behandlung Zuhause

(+) bei bestehenden Schockzeichen oder Hypotension besteht immer ein hohes Mortalitätsrisiko; der Nachweis einer RV- Dysfunktion oder Schädigung ist dabei nicht notwendig

1.5.6 Therapie der PAE

Die Therapie der PAE richtet sich in erster Linie nach dem vorliegenden Schweregrad und dem damit verbundenen Mortalitätsrisiko. Je höher die Gefahr eines letalen Ausgangs, desto aggressiver muss die Therapie erfolgen. Zur Verfügung stehen dabei, ähnlich wie bei der Behandlung einer TVT, die initiale Antikoagulation mit Heparin und nachfolgender Gabe von Vitamin K Antagonisten, die Fibrinolysetherapie und in seltenen Fällen die chirurgische oder perkutane Embolektomie. Für die Therapieentscheidung erfolgt die Einteilung in Risiko- und Nicht- Risikopatienten für eine erhöhte Mortalität im Rahmen eines Rechtsherzversagens⁶³.

Hochrisikopatienten: Bei Patienten mit kardiogenem Schock oder persistierender arterieller Hypotonie ist die Therapie der ersten Wahl die systemische intravenöse Thrombolyse mit anschließender Antikoagulation mit Heparin. Wichtig ist zuvor der Ausschluss absoluter Kontraindikationen, da eine Lysetherapie mit erhöhtem Blutungsrisiko verbunden ist und in fast 2% zu einer intrakraniellen Hämorrhagie führt⁶³. Durchgeführte Studien, die die Anwendung einer Lyse mit einer reinen Heparintherapie verglichen, zeigten selbst bei Einschluss von Hochrisikopatienten eine signifikante Reduktion der Mortalität und des Rezidivrisikos durch die Thrombolyse⁶⁶. Bei etwa 8% der Patienten kommt es nach der initialen Lysetherapie zu keiner hämodynamischen Besserung. Da ein wiederholter Lyseversuch die Mortalitäts- und Rezidivrate erhöht, sollte daher bei Therapieversagen und auch bei bestehenden Kontraindikationen für eine Lyse eine chirurgische Embolektomie durchgeführt werden⁶⁷. Dabei werden nach einer medianen Sternotomie, mit oder ohne Einsatz einer Herz- Lungen- Maschine, der Truncus pulmonalis und eine abgehende Pulmonalarterie nach Trendelenburg eröffnet und der Embolus unter Sicht entfernt. Ist dieser Eingriff, der mit einem hohen Mortalitätsrisiko verbunden ist, nicht möglich, kann alternativ eine perkutane Embolektomie gemacht werden. Über einen in die Vena femoralis eingeführten Rechtsherzkatheter kann dabei der Thrombus vollständig oder nach Fragmentierung entfernt werden. Wichtig ist bei jedem Hochrisikopatienten die hämodynamische Stabilisierung, die mit Hilfe von vasopressiven Medikamenten, einer moderaten Flüssigkeitszufuhr, Sauerstoffgabe bei Hypoxämie und der Verabreichung von Dobutamin und Dopamin erreicht werden kann⁶³.

Nicht- Hochrisikopatienten: Bei normotensiven Patienten mit hoher klinischen Vorhersagewahrscheinlichkeit einer PAE sollte bereits während der Diagnosestellung eine parenterale Antikoagulation mit Heparin in Erwägung gezogen und spätestens nach Verdachtsbestätigung ohne Verzögerung durchgeführt werden. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wird dabei aufgrund des bereits oben ausgeführten geringeren HIT 2 Risikos die subkutane Gabe von NMH der intravenösen Applikation von UFH vorgezogen. Die Heparintherapie sollte mindestens fünf Tage erfolgen und von einer möglichst früh und überlappend eingeleiteten, oralen Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten gefolgt werden⁶³. Eine Lysetherapie nach gesicherter PAE führt im Vergleich zur Heparingabe zwar zur sofortigen Verbesserung der Kreislaufsituation über Steigerung des cardiac index und Senkung des PAP bei rascher Auflösung der vaskularen Obstruktion⁶⁸, da die Thrombolyse jedoch mit einer hohen Nebenwirkungsrate (v.a. Blutungen) verbunden ist, wird sie bei hämodynamisch stabilen Patienten nicht als Standardtherapie empfohlen. Die Lysetherapie sollte daher nur bei ausgewählten Patienten mit mittlerem Mortalitätsrisiko nach Abwägung von Nutzen und Risiko durchgeführt werden⁶³.

Vena cava Filter: Um das Rezidivrisiko einer Lungenembolie zu reduzieren oder die Entwicklung einer PAE bei bestehender proximaler Beinvenenthrombose zu verhindern, kann ein Filter in die Vena cava inferior implantiert werden. Eine Studie (PREPIC Studie) an 400 Patienten mit proximaler Venenthrombose mit oder ohne PAE zeigte nach perkutanem Einsatz eines permanenten Vena cava Filters eine signifikante Reduktion des Auftretens von Lungenembolien sowohl in der Frühphase als auch im Verlauf von acht Jahren, mit dem Nachteil einer gesteigerten Rate an rezidivierenden Bein- und Beckenvenenthrombosen. In der Gesamtmortalität bestand kein Unterschied zwischen Patienten die nur eine Antikoagulation erhielten und jenen, denen ein Filter implantiert wurde. Daher wird der systematische Einsatz eines Vena cava Filters nicht empfohlen, und sollte nur bei spezieller Indikation, wie einem stark erhöhten PAE- Rezidivrisiko oder bei bestehenden Kontraindikationen für eine Antikoagulation durchgeführt werden^{69,70}.

2 Risikofaktoren der venösen Thromboembolie

Man unterscheidet genetische und erworbene thromboembolische Risikofaktoren, die einzeln oder multipel vorhanden sein können.

2.1 Erworbene Risikofaktoren

Chirurgische Eingriffe: Das Risiko nach einem allgemeinchirurgischen Eingriff eine VTE zu entwickeln ist trotz Thromboseprophylaxe insgesamt auf das Sechsfache erhöht⁷¹. Massive Gewebeschädigungen führen während der Operation zur Ausschüttung prokoagulatorischer Substanzen. Hinzu kommen prä-, peri- und postoperative Immobilität, sowie eine postoperative Reduktion der fibrinolytischen Aktivität⁷². Das absolute Risiko für eine VTE ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig. In erster Linie wird es von der Art und der Dauer der Intervention bestimmt. Besonders hoch ist das Risiko bei orthopädischen Eingriffen: hierbei würden ohne Thromboseprophylaxe bis zu 80% der Patienten eine TVT und bis zu 10% eine PAE entwickeln. Mittleres Risiko besteht bei allgemeinchirurgischen, gynäkologischen und urologischen Operationen, niedriges Risiko bei kurzen Eingriffen unter 30 Minuten sowie bei Patienten jünger als 40 Jahre⁷³. Auch individuelle Risikofaktoren des Patienten, wie das Vorhandensein bestimmter internistischer Erkrankungen (z.B. Malignom, Herzinsuffizienz), fortgeschrittenes Alter, Adipositas oder bereits durchgemachte TVT oder PAE, tragen stark zur Erhöhung des postoperativen Thromboserisikos bei. Obwohl durch prophylaktische Heparinabgabe eine Risikoreduktion von 75% erzielt werden kann, sind nach wie vor etwa 18% aller Thrombosen auf eine vorangegangene chirurgische Intervention zurückzuführen⁷¹.

Traumata: Schon kleinere Verletzungen, wie eine Distorsion im Sprunggelenk, erhöhen das Risiko einer TVT auf das dreifache. Bei Vorliegen einer genetischen Thrombophilie, wie der Faktor V Leiden Mutation, wird das Risiko im Vergleich zu Personen ohne Thrombophilie und ohne Beinverletzung sogar um das 50 fache gesteigert⁷⁴. Zwei Drittel der posttraumatischen Thrombosen entstehen innerhalb von drei Wochen nach der Verletzung⁷⁵. Je größer das Trauma, desto höher ist die Thrombosegefahr: nach Erleiden eines Polytraumas entwickeln ohne Heparin- Prophylaxe bis zu 80% der Patienten eine TVT⁷³. Die nach einem schweren Trauma aufgetretenen Thrombosen verlängern nicht nur

die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, sondern steigern auch deutlich das Risiko einer Sepsis oder eines Multiorganversagens und erhöhen so die Mortalität⁷⁵.

Malignome: Patienten mit malignen Erkrankungen haben ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer VTE. Grund dafür sind die Ausschüttung prokoagulatorischer Substanzen durch den Tumor selbst, Therapiemaßnahmen (Gefäßschäden durch Chemotherapeutika, ionisierende Strahlung, invasive Eingriffe) und Immobilisierung⁷⁶. Insgesamt entwickeln etwa 15% aller Patienten mit Tumorleiden eine Thrombose, wobei die Spanne zwischen 3.8% und 31% liegt, abhängig von der Art des Malignoms und der angewandten Therapie⁷⁷. Hohes Risiko für die Entwicklung einer VTE besteht v.a. bei Vorliegen eines Malignoms des Knochens, eines Pankreaskarzinoms, eines malignen Gehirntumors, eines Ovarialkarzinoms oder eines Lymphoms. Das Vorhandensein von Fernmetastasen verdoppelt das Thromboserisiko nochmals⁷⁸. Das Auftreten einer VTE bei Karzinompatienten führt zu einem zwei- bis achtfach erhöhten Mortalitätsrisiko⁷⁹, einer höheren hämorrhagischen Komplikationsrate⁸⁰ und häufigeren thromboembolischen Rezidiven⁸¹ im Vergleich zu Patienten ohne Malignom mit VTE, abhängig von Alter, Geschlecht, Therapie, etc.. Bei etwa 10% aller Patienten mit idiopathischer VTE ist eine zugrunde liegende Malignomerkkrankung Ursache der Thrombose⁷⁶.

Immobilisation: Abhängig von Ursache und Dauer der Immobilisation steigt die Thrombosegefahr. Je länger und ausgeprägter eine Ruhigstellung der unteren Extremität besteht, desto eher kommt es durch Ausfall des normalerweise von der Wadenmuskulatur unterstützten Rücktransportes des venösen Blutes aus den Beinen zur Stase und somit zur Bildung einer TVT. Das höchste Risiko besteht bei Immobilisierung der Beine durch Gippschienung oder Paresen, gefolgt von genereller Immobilisierung⁸². Bei Ruhigstellung der unteren Extremität kann das Risiko einer VTE durch prophylaktische Gabe von NMH von 17% auf etwa 10% gesenkt werden⁸³. In den letzten Jahren hat sich der Begriff „Economy Class Syndrom“ etabliert, der das Auftreten einer VTE während einer längeren Flugreise beschreibt. Ein Langstreckenflug erhöht das Risiko einer VTE um das zwei- bis vierfache⁸⁴, im Zusammenspiel mit anderen RF (Einnahme von oralen Kontrazeptiva, Thrombophilie) wird dies noch um ein vielfaches erhöht⁸⁵. Insgesamt tritt bei bis zu 12% der Passagiere von Langstreckenflügen eine asymptomatische Venenthrombose auf⁸⁴.

Orale Kontrazeption und Hormonersatztherapie (HRT): Das Auftreten einer venösen Thrombose ist eine der am meisten gefürchteten Komplikationen bei der Einnahme von Hormonpräparaten. Orale Kontrazeptiva führen zu einem drei- bis sechsfach, HRT zu einem zwei- bis vierfach erhöhten VTE- Risiko. Das absolute Risiko zur Entwicklung einer Thrombose bei Einnahme der Pille ist aber relativ gering (1-3/10 000/Jahr). Die höchste Gefahr besteht in den ersten sechs bis zwölf Monaten, steigt danach nicht weiter an und verschwindet bis zum dritten Monat nach dem Absetzen. Ein höheres Risiko besteht dabei für Frauen über 40 Jahre und bei Präparaten mit hohem Östrogengehalt. Bei Frauen mit einer hereditären Thrombophilie führen jedoch sowohl eine orale Kontrazeption als auch eine HRT zu einem exponentiellen Anstieg der Thrombosegefahr⁸⁶. So ist z.B. das VTE- Risiko bei Trägerinnen der Faktor V Leiden Mutation in heterozygoter Ausprägung, die die Pille einnehmen, mehr als 30fach erhöht im Vergleich zu Frauen ohne Faktor V Leiden und ohne orale Kontrazeption⁸⁷. Bei einer HRT besteht das höchste Thromboserisiko ebenfalls innerhalb der ersten Monate bis zu einem Jahr nach Therapiebeginn und sinkt danach wieder ab. Da eine HRT das Thrombose- Rezidivrisiko erhöht wird bei Frauen, bei denen in der Vergangenheit bereits ein venöses thrombotisches Ereignis stattgefunden hat, die Indikation für eine Hormontherapie sehr streng gestellt⁸⁶.

Schwangerschaft und Puerperium: Venöse Thromboembolien während und nach der SS sind wichtige Ursachen mütterlicher Morbidität und Mortalität. Das Risiko einer VTE ist in der SS auf das Drei- bis Vierfache, postpartal auf das Zehn- bis Fünfzehnfache erhöht. Ursachen dafür sind eine während der Schwangerschaft bestehende Hyperkoagulabilität des Blutes, eine venöse Stase in den Beinen bedingt durch Druck des graviden Uterus auf die Beckenvenen, Endothelschäden im Rahmen der Geburt und gegebenenfalls prä- und postpartal bestehende Bettruhe. Da thrombotische Ereignisse häufig asymptomatisch bleiben bzw. deren Manifestationszeichen (Beinschwellung und –schmerzen, Dyspnoe, etc.) in der SS nicht ungewöhnlich sind, gibt es eine große Dunkelziffer⁸⁸. In mehreren Studien wurde eine Inzidenz von bis zu einer VTE pro 1000 Geburten beschrieben^{89, 90}, wovon 1% bis 2% tödlich enden. Besonders hohes Risiko besteht bei Frauen über 35 Jahren, längerer Immobilisation, positiver VTE- Anamnese, Adipositas und nach Sectio caesarea (v.a. nach einer Notfalls- Sectio)⁹¹. Zwei Drittel der Frauen, die in ihrer SS eine TVT erleiden, entwickeln danach ein postthrombotisches Syndrom⁸⁸.

Antiphospholipid- Antikörper Syndrom: Das APS ist eine Autoimmunerkrankung, die primär oder sekundär im Rahmen einer Kollagenose wie SLE oder bei Malignomen auftreten kann. Es kommt zur Bildung von Autoantikörpern (Lupus- Koagulans, Anti-Cardiolipin- Antikörper und Beta 2 Glykoprotein 1 Antikörper) gegen Plasmaproteine, die mit Phospholipiden Komplexe bilden (Prothrombin, Cardiolipin, Protein C, Protein S, etc.). Dadurch kommt es zur Hyperkoagulabilität des Blutes mit venösen und/oder arteriellen Thromboembolien. Thrombotische Ereignisse betreffen vor allem tiefe Beinvenen, aber auch Nierengefäße, Pfortader oder auch Augengefäße. Des Weiteren kommt es zu gehäuftem Spontanaborten und auch eine Thrombozytopenie (in erster Linie durch Verbrauch der Blutplättchen bedingt) ist möglich. Bei 2% bis 5% der Bevölkerung können Antiphospholipid- Antikörper nachgewiesen werden, wobei nur ein geringer Anteil davon symptomatisch wird. Trotzdem ist das Vorhandensein des Lupus- Koagulans ein starker und unabhängiger RF für das Auftreten einer VTE⁹².

Adipositas: Übergewicht und Adipositas, definiert als BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ ⁹³, sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer TVT oder PAE, wobei die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose proportional zum BMI ansteigt. Im Vergleich zu normalgewichtigen Thrombosepatienten sind adipöse Personen mit VTE jünger, wobei für übergewichtige Frauen ein höheres Thromboserisiko als für übergewichtige Männer besteht. Den stärksten Einfluss auf das VTE- Risiko hat Fettleibigkeit bei Patienten unter 40 Jahren⁹⁴. Starkes Übergewicht begünstigt nicht nur das Auftreten einer spontanen Thrombose, sondern erhöht auch die Rezidivwahrscheinlichkeit eines thrombotischen Ereignisses⁹⁵ und führt vermehrt zum Auftreten einer perioperativen VTE⁹⁶.

Myeloproliferative Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen gehen durch Veränderung der Blutzusammensetzung mit einem erhöhten Thromboserisiko einher. Bei der Polyzythämia vera kommt es zu einer vermehrten Bildung von Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten aus multipotenten hämatopoetischen Stammzellen. Die Erythrozytose führt durch Steigerung des Hämatokrits zu einer erhöhten Blutviskosität, wodurch häufig venöse und arterielle Thrombosen entstehen. Dabei können alle Gefäße betroffen sein, vor allem sind aber zerebrale, kardiale und mesenteriale Gefäße involviert. Eine besonders schwerwiegende Komplikation der PV ist das Budd-Chiari-Syndrom. Die ebenfalls erhöhte Thrombozytenzahl korreliert hierbei jedoch nicht mit der Thromboseneigung. Die essentielle Thrombozythämie führt einerseits zu massiver Thrombozytose und damit verbundenen thromboembolischen Ereignissen, andererseits

aufgrund des mit der Erkrankung häufig einhergehenden erworbenen von-Willebrand-Syndroms aber auch zu Blutungen. Eine weitere Erkrankung, die mit erhöhtem Thromboserisiko assoziiert ist, ist die chronisch myeloische Leukämie⁹⁷.

Nephrotisches Syndrom: Beim nephrotischen Syndrom kommt es unabhängig von der zugrundeliegenden Nierenerkrankung im Rahmen der starken Proteinurie auch zu einem renalen Verlust von Antithrombin III, wodurch thromboembolische Komplikationen begünstigt werden. Eine Antikoagulation könnte bei bereits vorausgegangenen Thromboseereignissen, starkem Albumin- oder AT III Abfall und bei anamnestisch erhöhtem Thromboserisiko nach individueller Abschätzung des begleitenden Blutungsrisikos bei bestimmten Patienten indiziert sein. Aufgrund des Antithrombin III Mangels besteht allerdings häufig ein nur eingeschränktes Ansprechen gegenüber Heparin, was den Einsatz einer oralen Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten erforderlich macht⁹⁸.

Zentralvenöse Katheter (ZVK): Zentralvenöse Zugänge erhöhen das Thromboserisiko, wobei dies stark abhängig von individuellen Risikofaktoren des Patienten sowie von katheter- und therapieassoziierten Faktoren geschieht. Die ZVK bedingten tiefen Thrombosen der oberen Extremität verlaufen in der Regel klinisch asymptomatisch und führen in etwa 15% zu einer PAE⁹⁹.

2.2 Genetische Risikofaktoren

Patienten mit hereditärer Thrombophilie erkranken in jüngerem Alter an einer VTE. Dabei wirken die autosomal dominant vererbten Gerinnungsstörungen in Kombination mit einem erworbenen Risikofaktor meist synergistisch, sodass das Gesamtrisiko einer Thrombose die Summe der einzelnen Risikoerhöhungen übersteigt. Deshalb sollte bei Patienten mit genetischen Gerinnungsstörungen möglichst keine orale Kontrazeption mit östrogenhaltigen Präparaten empfohlen, jedoch unbedingt eine prophylaktische Antikoagulation in Risikosituationen erwogen werden¹⁷. Verdachtshinweise auf das Vorliegen einer angeborenen Thrombophilie sind eine positive Familienanamnese, das Auftreten des ersten Thromboseereignisses in jüngeren Jahren, atypische TVT-Lokalisationen und rezidivierende TVTs¹².

Faktor V Leiden Mutation (APC Resistenz): Die Faktor V-G1691A- Mutation ist die häufigste Form der angeborenen Thrombophilien. Der zugrunde liegende Einzelnukleotid-Polymorphismus im Gen für Faktor V bewirkt eine Änderung in der Aminosäuresequenz des Gerinnungsfaktors. Dadurch wird dieser resistent gegen den Abbau durch aktiviertes Protein C (APC Resistenz); somit bleibt seine prokoagulatorische Wirkung bestehen. Die heterozygote Form führt zu einem fast 10fach erhöhten Thromboserisiko, ist für etwa 17% aller Thrombosen (mit)verantwortlich und hat in der Bevölkerung eine Prävalenz von 5%¹⁰⁰. Das Vorliegen der selteneren homozygoten Ausprägung der Faktor V Leiden Mutation führt im Vergleich zur Normalbevölkerung ohne Mutation zu einer Risikoerhöhung um das 80fache und zum erstmaligen Auftreten einer Thrombose um durchschnittlich 13 Jahre früher als bei der heterozygoten Form¹⁰¹.

Prothrombinmutation: Bei der Prothrombinmutation G20210A kommt es durch eine Punktmutation zur vermehrten Bildung von Prothrombin (Faktor II). Der erhöhte Plasmaspiegel an Prothrombin bewirkt über Umwandlung in Thrombin die Bildung von Fibrin und die Aktivierung weiterer Gerinnungsfaktoren. Die Prävalenz der Prothrombinmutation beträgt in der Bevölkerung durchschnittlich 2% mit starken geographischen Unterschieden¹⁰² und unter Thrombosepatienten etwa 6%. Das Risiko, als Träger dieser Mutation eine Thrombose zu entwickeln, ist gegenüber Personen, die diese genetische Veränderung nicht aufweisen, um das Dreifache erhöht¹⁰⁰.

Protein C Mangel, Protein S Mangel: Aktiviertes Protein C und dessen Kofaktor Protein S führen normalerweise zur Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und unterstützen die Fibrinolyse. Bei angeborenen Mangelzuständen dieser Proteine kommt es zu einer verminderten Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren und somit zur erhöhten Thromboseneigung. Es gibt zwei Formen des Protein C Mangels: eine verminderte Synthese des Proteins oder eine verminderte Aktivität bei normaler Expressionsmenge⁹⁶. Der Protein C Mangel findet sich bei 0.2% bis 0.4% der Bevölkerung und bei 3% bis 5% aller Thrombosepatienten. Die Prävalenz des Protein S Mangels ist nicht bekannt, sie wird auf 0.03% bis 0.1% geschätzt und auf 1% bis 3% bei Thrombosepatienten. Eine homozygote Form ist in beiden Fällen sehr selten und führt zum Auftreten einer neonatalen Purpura fulminans, die meist tödlich endet. Die heterozygoten Formen zeigen ein fast 10fach erhöhtes Thromboserisiko gegenüber der Normalbevölkerung¹⁰³.

Antithrombin Mangel: AT III ist der wichtigste Inhibitor von Thrombin und verschiedenen Gerinnungsfaktoren wie Faktor IXa, Xa, XIa und XIIa. Jede genetische Mutation, die zu einem erniedrigten Antithrombinspiegel oder zu verminderter AT- Aktivität führt, ist mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert. Während der homozygote AT III Mangel nicht mit dem Leben vereinbar ist, ist die heterozygote Form trotz der geringen Prävalenz von 0.02% in der Bevölkerung und 1% bis 3% bei Thrombosepatienten einer der wichtigsten genetischen Risikofaktoren¹⁰⁴. Das Vorliegen eines heterozygoten AT III Mangels führt zu einem bis zu 20fach erhöhten Thromboserisiko sowie zu einer hohen Rate rezidivierender VTE- Episoden. Aufgrund der hohen Penetranz der Erkrankung entwickeln die meisten Patienten mit AT Mangel eine venöse Thrombose noch vor dem 45. Lebensjahr¹⁰⁵. Im Falle einer Mutation der Heparininteraktionsstelle am AT III Molekül kann es beim Antithrombin Mangel zu einem verminderten Ansprechen mit nötiger Dosissteigerung der Heparintherapie kommen¹⁰⁶.

3 Lipide

3.1 Triglyceride

Triglyceride sind Ester von Glycerin mit drei Fettsäureresten und machen den Hauptbestandteil der in der Natur vorkommenden Fette aus. Da sie in wässrigem Milieu nur schlecht löslich sind werden sie, gleich wie Cholesterin, im Plasma an Apolipoproteinen gebunden transportiert. Triglyceridreiche Lipoproteine sind dabei Chylomikronen, die die exogenen, über die Nahrung aufgenommenen Triglyceride transportieren, und VLDL, das den Transport der endogenen Triglyceride übernimmt. Erhöhte Triglyceridwerte stellen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK dar, insbesondere bei gleichzeitig erhöhten Spiegeln von LDL-C, und sind Bestandteil des metabolischen Syndroms. Daher sollte der Triglyceridwert möglichst unter 150mg/dl liegen¹⁰⁷.

3.2 Cholesterin

Das im Körper ubiquitär synthetisierte, mit der Nahrung zugeführte und aus dem Darm resorbierte Cholesterin ist nicht nur ein wesentlicher Bestandteil von Zellmembranen und Lipoproteinen sondern auch das Ausgangsprodukt in der Synthese von Gallensäure und Steroidhormonen. Im Plasma liegt Cholesterin zu 25-40% in seiner freien, unveresterten Form vor, zu 60-75% ist es mit ungesättigten Fettsäuren verestert. Aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit wird Cholesterin im Plasma immer als Komplex mit Apolipoproteinen transportiert. Der größte Anteil wird dabei von LDL transportiert, der Rest von HDL und VLDL, nur ein geringer Teil in Chylomikronen. Da der Sterolring des Cholesterinmoleküls nicht abgebaut werden kann wird Cholesterin in der Leber in Gallensäure umgewandelt oder unverändert über die Galle in den Darm ausgeschieden. Die Höhe der Cholesterinkonzentration nimmt mit ansteigendem Alter zu und ist abhängig von individuellen Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Bewegung und Geschlecht. Je höher der Cholesterinspiegel, desto größer ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren

Herzkrankheit. Deshalb sollte das Gesamtcholesterin einen Wert von 200mg/dl nicht übersteigen. Für die Beurteilung des individuellen Lipidstoffwechsels ist die Bestimmung der Cholesterinkonzentration allerdings nicht ausreichend, wichtig sind dabei vor allem die Messung von HDL-C und LDL-C¹⁰⁸.

3.3 HDL-Cholesterin

HDL transportiert etwa 25% des Gesamtcholesterins im Serum als HDL-Cholesterin. Da das kleinste Lipoprotein einen reversen Cholesterintransport von den Plasmamembranen peripherer Zellen zur Leber bewirkt gilt HDL-C als nicht-atherogener Cholesterinanteil und ist negativ mit dem Risiko einer KHK assoziiert. Hohe Werte von HDL-C haben somit einen protektiven Effekt auf die Entstehung atherosklerotischer Erkrankungen. Daher ist die Bestimmung des HDL-Cholesterins essentiell zur richtigen Interpretation des Gesamtcholesterinwertes. Die Höhe des HDL-C ist abhängig von Geschlecht, Alter und individuellen Faktoren wie Bewegung, Rauchen und Hormonen¹⁰⁹. Bei Männern sollte der HDL-C Spiegel >40mg/dl und bei Frauen >50mg/dl liegen¹¹⁰.

3.4 LDL-Cholesterin

Zwei Drittel des zirkulierenden Cholesterins werden durch die LDL Fraktion transportiert. Da LDL-Partikel ein wichtiger Faktor in der Entstehung atherosklerotischer Plaques sind, weist LDL-C ein hohes atherogenes Potential und eine starke Assoziation zur Koronarmortalität auf. Die Höhe des LDL-Cholesterins kann direkt bestimmt oder näherungsweise mittels Friedewald-Formel aus den übrigen Lipidparametern rechnerisch ermittelt werden: $LDL-C = \text{Gesamtcholesterin} - (\text{Triglyceride}/5) - HDL-C$ (mg/dl). Die Zielwerte des LDL-C sind abhängig von weiteren vorhandenen atherosklerotischen Risikofaktoren und dem dadurch bedingten Gesamtrisiko. Je höher das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bzw. Komplikation, desto niedriger ist der therapeutische Zielwert für LDL-C¹¹¹.

4 Zusammenhang zwischen venösen Thromboembolien und Lipidstoffwechselstörungen

4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und VTE

Die einstige Annahme, dass bei der Entstehung einer VTE gänzlich andere Mechanismen wirken als bei der Entwicklung atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen, wurde in den letzten Jahren größtenteils widerlegt. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit idiopathischer TVT häufiger eine asymptomatische Atherosklerose, in Form von Plaques der Arteria carotis, vorliegt als bei Patienten mit sekundärer TVT oder ohne VTE¹¹². Eine andere Studie zeigte nach einer spontanen VTE ein 60% höheres Risiko für die Entwicklung einer symptomatischen Atherosklerose als nach sekundärer VTE¹¹³. Weiteres scheint das Vorliegen einer idiopathischen Lungenembolie ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Ereignissen, die als häufigste Todesursache nach spontaner PAE gelten, zu sein¹¹⁴. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass zwischen Atherosklerose und idiopathischen venösen Thromboembolien ein starker Zusammenhang besteht und diesen Erkrankungen eventuell gemeinsame Risikofaktoren zugrundeliegen.

4.2 VTE und das metabolische Syndrom

Das metabolische Syndrom besteht nach den Kriterien der International Diabetes Foundation bei einer abdominelle Adipositas mit einem Bauchumfang >94cm bei Männern und >80cm bei Frauen und Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Risikofaktoren: Dyslipoproteinämie mit HDL-Cholesterin <40mg/dl bei Männern und <50mg/dl bei Frauen und/oder Triglyceride >150mg/dl, essentielle Hypertonie mit einem Blutdruck >130/85mmHg und Nüchtern- Plasmaglukose >100mg/dl bzw. bekannter Diabetes mellitus Typ 2¹¹⁵. Bei Personen mit metabolischem Syndrom kommt es durch Vermehrung des viszeralen Fettgewebes, das metabolisch aktiv ist und Hormone, Zytokine und

Wachstumsfaktoren sezerniert, zu einem Anstieg von Plasminogen- Aktivator- Inhibitor 1, Fibrinogen, Thromboplastin und Faktor VII und VIII, wodurch eine Hyperkoagulabilität des Blutes, mit nachfolgender Thrombusbildung, entstehen kann¹¹⁶. Eine österreichische Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass das Vorliegen des metabolischen Syndroms das Risiko einer VTE verdoppelt. Patienten mit venöser Thrombose wiesen außerdem deutlich öfter ein metabolisches Syndrom auf und hatten signifikant höhere Triglyceridwerte, höheren BMI und Waist- Hip- Ratio, sowie geringere Plasmaspiegel an HDL- Cholesterin im Vergleich zu Personen ohne VTE. Kein Unterschied bestand jedoch beim Gesamt- und LDL- Cholesterin, Nüchternblutzucker und Blutdruck¹¹⁷. Andere Studien zeigten ebenfalls eine erhöhte Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit idiopathischer TVT im Vergleich zu Personen ohne Thrombose¹¹⁸ und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VTE bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms nach einem akuten kardialen Ereignis¹¹⁹. Diese Studien zeigen, dass das metabolische Syndrom nicht nur ein Zusammentreffen mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren ist, sondern Komponenten beinhaltet, die die Entstehung einer VTE begünstigen.

4.3 VTE und Statine

Statine sind Hydroxymethylglutaryl- Coenzym A- Reduktase Inhibitoren und hemmen somit das Enzym, das den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Cholesterinbiosynthese vermittelt. Dadurch kommt es zu einer Verminderung der Cholesterinproduktion und zu einer vermehrten hepatischen LDL- Rezeptoraktivität mit nachfolgender beschleunigter Elimination von LDL-C aus dem Blut. Zusätzlich zur dosisabhängigen Reduktion des Plasma- LDL-Cholesterins bewirken Statine auch einen Abfall der Triglyceride und eine Erhöhung des HDL-Cholesterins¹²⁰. Der positive Effekt auf den Lipidstoffwechsel ist allerdings nicht die einzige Wirkung von Statinen. In den letzten Jahren konnten antithrombotische Eigenschaften nachgewiesen werden, die unabhängig von Veränderungen des Lipidprofils sind. So führen HMG-CoA- Reduktase Inhibitoren zu einer Abnahme der Expression von Thromboplastin, einer Reduktion der Thrombinbildung und zu einer Verminderung von prokoagulatorischen Substanzen wie Faktor V und Faktor VIII. Zugleich bewirken sie eine vermehrte Expression von Thrombomodulin, was ebenfalls einen antikoagulatorischen Effekt hat¹²¹. In mehreren Studien konnte aufgezeigt

werden, dass die Einnahme von Statinen das Risiko eine VTE zu entwickeln signifikant reduziert. Eine Studie bezüglich HRT mit postmenopausalen Frauen mit Koronarer Herzkrankheit und eine niederländische Fall- Kontroll- Studie zeigten eine statinbedingte Senkung der VTE- Rate um etwa 50%^{122, 123}, wobei die Risikoreduktion unabhängig von der Dauer der Statintherapie war, was auf einen sofort einsetzenden Effekt schließen lässt. Alter, Geschlecht, Komedikation und bestehende atherosklerotische Erkrankungen hatten dabei keinen Einfluss auf die protektive Wirkung der HMG-CoA-Reduktase Hemmer¹²³. Auch in einer groß angelegten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, die die Wirksamkeit von Rosuvastatin an gesunden Probanden testete, fand sich eine signifikante Reduktion symptomatischer venöser Thromboembolien, sowohl idiopathischer als auch sekundärer Genese, mit einem etwas größeren protektiven Effekt in Bezug auf die Entwicklung einer TVT als einer PAE. In dieser Studie fand sich allerdings zwischen Patienten, die eine VTE bekamen und gesunden Probanden kein Unterschied in der Höhe der LDL-C-, HDL-C- und Triglyceridspiegel¹²⁴. Eine weitere Studie zeigte unter der Einnahme von Statinen eine Reduktion des VTE- Risikos um 58%, eine nicht- signifikante Verminderung der Thromboembolierate unter Aspirintherapie und eine fehlende Wirkung von Fibraten bezüglich einer Thromboseprotektion¹²⁵. Bisher ist allerdings noch ungeklärt, in welchem Ausmaß dieser positive Effekt der Statine auf eine Senkung der Lipide zurückzuführen ist bzw. welche Rolle dabei die antithrombotische Wirkung spielt.

4.4 VTE und Lipide

Der bestehende Zusammenhang zwischen venösen Thromboembolien und dem Auftreten atherosklerotischer Erkrankungen sowie dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms und die Wirksamkeit einer lipidsenkenden Statintherapie zur Prophylaxe einer VTE legen den Verdacht nahe, dass Störungen des Lipidstoffwechsels in der Entstehung venöser Thromboembolien eine Rolle spielen können. Es wurden dazu bereits zahlreiche Fall-Kontroll- und Kohorten Studien durchgeführt, die jedoch häufig nur eine relativ geringe Teilnehmerzahl aufweisen konnten und kontroverse Ergebnisse lieferten¹²⁶⁻¹³⁰.

4.4.1 VTE und Triglyceride

Erhöhte Triglyceride stellen, genau wie eine Verminderung des HDL-Cholesterins, eine Komponente des metabolischen Syndroms dar. Ein Zusammenhang zwischen einem gesteigerten Triglyceridspiegel und dem Auftreten venöser Thromboembolien scheint daher möglich. In mehreren Studien hatten Patienten mit VTE signifikant höhere Triglyceridspiegel als Probanden der Kontrollgruppe^{117, 126, 127}. Eine Metaanalyse zeigte, dass der Nüchtern-Triglyceridwert bei Thrombosepatienten um durchschnittlich 21.0 mg/dl höher als bei Kontrollpersonen ohne VTE ist¹³¹. Diese Ergebnisse erhärten den Verdacht, dass eine Hypertriglyceridämie mit einem Anstieg des VTE-Risikos assoziiert ist. Einige der Studien, die eine Assoziation zwischen venösen Thromboembolien und dem Plasmaspiegel an Gesamtcholesterin ausschlossen, fanden jedoch auch keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Triglyceridspiegel und dem Auftreten einer Venenthrombose^{129, 130, 132}.

4.4.2 VTE und Cholesterin

Der Einfluss des Gesamtcholesterinspiegels im Blut auf die Entwicklung einer Venenthrombose wurde in mehreren klinischen Studien untersucht. Dabei konnte jedoch in den meisten Studien und auch in einer Metaanalyse kein Effekt der Hypercholesterinämie auf die venöse Thrombusbildung nachgewiesen werden, da sich zwischen Patienten mit und jenen ohne VTE kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Höhe des Gesamtcholesterins fand^{117, 129-133}. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Beobachtungen von zwei weiteren Studien, in denen gezeigt wurde, dass ein gesteigerter

Cholesterinspiegel das Risiko einer VTE erhöht. In einer japanischen Studie war der mittlere Gesamtcholesterinspiegel bei Patienten mit TVT höher als bei der gesunden Kontrollgruppe, was die Autoren zu der Annahme veranlasste, dass der durchschnittlich geringere Cholesterinspiegel der asiatischen Bevölkerung ursächlich für die dortige, niedrigere VTE- Inzidenz sei¹²⁷. Hypercholesterinämie wurde auch als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer idiopathischen TVT, nicht aber einer sekundären, beschrieben¹³⁴.

4.4.3 VTE und HDL-Cholesterin

HDL-C wurde anhand einiger Studienergebnisse eine protektive Wirkung bezüglich der Entstehung einer VTE zugeschrieben. Eine Studie mit fast 500 postmenopausalen Thrombosepatientinnen zeigte in der Fallgruppe signifikant niedrigere HDL-C Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe und belegte, dass verhältnismäßig hohe HDL-C Spiegel mit einem geringeren VTE- Risiko assoziiert sind¹²⁶. Ähnliche Resultate lieferte eine Studie mit fast 50 Männern jünger als 55 Jahre mit TVT, die eine Verdreifachung des VTE- Risikos bei Verminderung des HDL-Cholesterins beschrieb. Zusätzlich wurden mittels Kernspinresonanzspektroskopie die Subklassen der Lipoproteine gemessen, wodurch gezeigt werden konnte, dass Patienten mit VTE eine geringere HDL- Partikel Gesamtkonzentration aufweisen, wobei vor allem die Konzentration großer HDL- Partikel vermindert und die durchschnittliche HDL- Partikelgröße signifikant kleiner ist¹²⁸. Auch bei Patienten mit Thromboserezidiv wurden niedrigere HDL-C Spiegel und eine geringere Konzentration großer HDL- Partikel gemessen als bei Personen mit einmaligem Thromboseereignis, was auf ein erhöhtes Rezidivrisiko bei vermindertem HDL-C bzw. eine Risikoreduktion durch hohe HDL-C Spiegel schließen lässt¹³⁵. Eine weitere Studie und eine Metaanalyse bestätigten die inverse Korrelation von HDL-C und VTE^{117, 131}. Diesen Ergebnissen stehen Studien gegenüber, die keine Assoziation zwischen der Höhe des HDL-C Spiegels und dem Risiko einer VTE fanden^{129, 130, 136}. Eine Studie zeigte, dass ein vermindertes HDL-C zwar mit einem höheren BMI und höherem Faktor VIII Spiegel korreliert, allerdings keinen Risikofaktor für eine idiopathische oder sekundäre VTE, weder bei Frauen noch bei Männern, darstellt¹³⁶.

4.4.4 VTE und LDL-Cholesterin

Hinsichtlich eines möglichen Einflusses erhöhter LDL-C Spiegel auf das Auftreten einer VTE gibt es bisher nur wenige Daten. Eine Studie zeigte bei männlichen Patienten mit TVT eine signifikant erhöhte Konzentration von LDL- Partikeln, mit einem Überwiegen der kleinen Subklasse und einer durchschnittlich kleineren LDL- Partikelgröße als bei Kontrollpersonen ohne VTE¹²⁸. Jedoch fand sich weder in dieser, noch in anderen Studien ein signifikanter Unterschied des LDL-C Plasmaspiegels zwischen Probanden mit und jenen ohne VTE^{117, 128, 129, 132}. Die in mehreren Studien beschriebene erhöhte LDL-C/HDL-C Ratio bei Patienten mit VTE ist daher nicht auf einen Anstieg des LDL-C, sondern auf einen Abfall des HDL-C zurückzuführen^{128, 137}. Ein Nachweis, dass die Höhe des LDL-C mit der Entstehung einer VTE korreliert konnte bisher nicht erbracht werden.

5 Unterschiede der Lipidparameter in Abhängigkeit von Ausmaß und Manifestationsform einer venösen Thromboembolie

5.1 Einführung

Tiefe Venenthrombose und Lungenembolie sind multikausale Krankheitsbilder, die durch zahlreiche genetische und erworbene Risikofaktoren begünstigt werden. Obwohl die zugrunde liegenden Faktoren einer VTE in den letzten Jahrzehnten intensiv studiert wurden, gelten bis zu 50% der venösen Thrombosen als idiopathisch, d.h. sie treten spontan und ohne Vorliegen einer Risikosituation auf⁴. Diese hohe Rate an Fällen, in denen keine Risikofaktoren gefunden werden können, legt den Verdacht nahe, dass noch weitere, bisher unbekannte oder noch nicht anerkannte, Faktoren das Auftreten einer VTE begünstigen.

Das Vorliegen einer Dyslipidämie - insbesondere erhöhter Spiegel von Gesamtcholesterin und LDL-C und verminderter Wert von HDL-C - gilt schon lange als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose¹³⁸. Wie oben beschrieben konnte in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer VTE und dem Vorliegen atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt werden. Die genaue Verknüpfung zwischen der Bildung venöser und arterieller Thromben sowie der Einfluss von Veränderungen des Lipidstoffwechsels auf das venöse Gefäßsystem und somit auf das Auftreten einer VTE sind noch nicht vollständig geklärt. Störungen des Fettstoffwechsels, i.e.S. vermindertes HDL-C und gesteigerte Plasma- Triglyceride, sind eine wichtige Komponente des metabolischen Syndroms, dessen Assoziation mit der Entstehung einer VTE in mehreren Studien nachgewiesen werden konnte. Diese Erkenntnisse lassen darauf schließen, dass Lipide bei der Bildung einer venösen Thrombose eine wichtige Rolle spielen könnten.

Bei den meisten Studien, in denen der Zusammenhang zwischen Veränderungen der Lipidparameter und dem Auftreten einer VTE untersucht wurde, wurden Patienten mit einer TVT oder PAE mit einem gesunden Kontrollkollektiv verglichen, wobei die Ergebnisse dieser Studien teilweise widersprüchlich waren. Wir untersuchten hingegen, ob

bei Patienten mit venöser Thromboembolie abhängig von deren Lokalisation Unterschiede im Fettstoffwechsel bestehen. Dazu verglichen wir die Höhe der Lipidparameter im Serum einerseits zwischen PAE- Patienten und TVT- Patienten, andererseits zwischen Patienten mit zentraler und jenen mit peripherer PAE. Das Ziel unserer Studie war herauszufinden ob bei Patienten mit VTE, abhängig von der Manifestation und somit auch dem Schweregrad der Thrombose, signifikante Unterschiede hinsichtlich der Lipidparameter Cholesterin, HDL-C, LDL-C und Triglyceride bestehen.

5.2 Methode

In unsere Studie wurden 178 Patienten mit einem vorangegangenen VTE- Ereignis eingeschlossen. Das Durchschnittsalter unserer Patienten betrug 58 Jahre. Der Nachweis einer tiefen Bein- und/oder Beckenvenenthrombose erfolgte mittels Kompressionsultraschalluntersuchung, wobei zusätzlich immer eine Bildgebung des Thorax (CT-Angiographie oder Lungenszintigraphie) gemacht wurde um auch eine klinisch asymptomatische PAE zu detektieren. Von den 178 Patienten der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz waren 96 Männer (54%), hatten 59 Patienten (33.1%) eine isolierte Lungenembolie, 39 Patienten (21.9%) eine isolierte tiefe Venenthrombose der unteren Extremität und 80 Patienten (44.9%) sowohl eine TVT als auch eine PAE. Je nach Lokalisation des Thrombus wurde zwischen zentraler und peripherer PAE bzw. zwischen distaler und proximaler TVT unterschieden, wobei die Vereinigung der Unterschenkelvenen, die Trifurkation, die Grenze zwischen dem proximalen und distalen Venensegment darstellte. Von den insgesamt 139 Patienten (78.1%) mit PAE präsentierten sich 55 Patienten (39.6%) mit einer zentralen und 84 Patienten (60.4%) mit einer peripheren Lungenembolie. Bei allen Patienten wurden ein Thrombophiliescreening durchgeführt, die Gerinnungsfaktoren FVIII, FIX, FXI und FXII bestimmt und das Risikoprofil, inklusive Berechnung des BMI (kg/m^2) aus Größe (m) und Gewicht (kg), erfasst. Anhand eventuell vorhandener zugrundeliegender Risikosituationen wurde zwischen spontanen und sekundären Thromboseereignissen unterschieden. Eine VTE galt dann als spontan, wenn in unmittelbarer Vergangenheit vor Auftreten der venösen Thrombose keine Operation, kein Trauma, keine Immobilisierung, Schwangerschaft oder Geburt und zum Zeitpunkt der Diagnose keine Karzinomerkrankung

bekannt war. Bei 82 Patienten (46%) konnte keiner dieser Risikofaktoren gefunden werden, wodurch deren Thromboseereignis als spontan galt. Tabelle 4 zeigt die Patientencharakteristika.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

N	178
Male sex n(%)	96(54)
Age (years; mean±SD)	58±16.9
BMI (kg/m ² ; mean±SD)	27.7±4.8
PE n(%)	139(78.1)
Central PE n(%)	55(39.6)
Peripheral PE n(%)	84(60.4)
DVT n(%)	119(66.9)
Distal DVT n(%)	37(31.1)
Proximal DVT n(%)	82(68.9)
Spontaneous VTE n(%)	82(46)
Provoked VTE n(%)	96(54)
Statin therapy n(%)	28(16)
Fibrat therapy n(%)	5(3)
Factor V Leiden Mutation	
Heterozygous n(%)	28(16)
Homozygous n(%)	2(1.1)
Prothrombin Mutation	
Heterozygous n(%)	13(7.3)
Homozygous n	0

Nach Ende des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten bezüglich der Blutabnahme und Bestimmung der Lipidparameter aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis für die genetische Untersuchung eingeholt. Die Messung der Laborparameter des Fettstoffwechsels erfolgte im nüchternen Zustand und unter konstanten Bedingungen. Es wurden das Gesamtcholesterin im Plasma, LDL- Cholesterin, HDL- Cholesterin und die Plasma Triglyceride bestimmt.

Die statistischen Mittelwerte und die Medianwerte wurden mit Hilfe von SPSS 17.0 berechnet. Unterschiede zwischen normalverteilten Variablen wurden mittels t-Test berechnet, wobei eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert <0.05 angenommen wurde. Unterschiede zwischen nicht normalverteilten Variablen (Triglyceride) wurden mittels Mann-Whitney U Test bestimmt. Auch hier wurde eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert <0.05 angenommen. Weiters wurden bei nicht normalverteilten Werten der Median, sowie seine 25te und 75te Perzentile berechnet und angegeben. Bei normalverteilten Werten (allen anderen außer Triglyceride) wurde der Mittelwert berechnet und die Standardabweichung angegeben. Nach Berechnung der p-Werte mit oben ausgeführten Methoden wurden diese mittels einer binär logistischen Regressionsanalyse an Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin, Triglyceride und die Einnahme einer lipidsenkenden Therapie angepasst um eine signifikante Beeinflussung durch diese Faktoren zu vermeiden.

5.3 Ergebnisse

Wir untersuchten, ob zwischen Patienten mit PAE und jenen mit TVT, bei denen eine Lungenembolie durch bildgebende Verfahren sicher ausgeschlossen wurde, ein Unterschied in der Höhe der Lipidparameter besteht. Aufgrund der großen Zahl von PAE-Patienten, deren Lungenembolie teilweise asymptomatisch verlief und zufällig im Rahmen der TVT Abklärung diagnostiziert wurde, in unserem Patientengut, ergaben sich zwei unterschiedlich große Vergleichsgruppen. Nur 39 Patienten hatten eine isolierte TVT der unteren Extremität, insgesamt 139 Patienten hatten eine PAE mit oder ohne TVT.

Nach Adaptierung der p- Werte an Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, Triglyceride und lipidsenkende Therapie zeigte sich, dass Patienten mit PAE signifikant niedrigere HDL-C Werte haben als Patienten mit TVT. Der durchschnittliche HDL-C Wert bei Patienten mit

PAE war 52.1 ± 17.2 mg/dl und bei Patienten mit isolierter TVT 63.9 ± 22.7 mg/dl (p-Wert=0.004). Desweiteren zeigten Patienten mit PAE signifikant höhere Triglyceridspiegel als TVT- Patienten. Dieser lag in der PAE- Gruppe im Durchschnitt bei 162(109-254)mg/dl und bei Patienten mit TVT bei 136.5(96.5-162)mg/dl (p-Wert=0.047). In der Höhe des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins fand sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied. Auch in der Höhe der bestimmten Gerinnungsfaktoren FVIII, FIX, FXI und FXII und des berechneten BMIs fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Patienten mit PAE waren jedoch im Durchschnitt um 7.4 Jahre älter als Patienten mit Bein- und Beckenvenenthrombose (p-Wert=0.02). Tabelle 5 zeigt die Patienten- und Lipidcharakteristika von PAE- und TVT-Patienten im Vergleich

Tabelle 5: Vergleich der Patienten- und Lipidcharakteristika von Patienten mit PAE und Patienten mit TVT; Angabe von Mittelwerten \pm Standardabweichung bzw. für Triglyceride Median mit 25th und 75th Perzentile

	PE	No PE	P-value
N	139	39	
Age (years)	59.6 ± 16.9	52.2 ± 15.5	0.02
BMI (kg/m ²)	27.8 ± 4.9	27.4 ± 4.7	ns
Total Cholesterol (mg/dl)	217.7 ± 44.0	211.3 ± 41.1	ns
HDL-C (mg/dl)	52.1 ± 17.2	63.9 ± 22.7	0.004
LDL-C (mg/dl)	122.6 ± 32.3	114.1 ± 33.5	ns
Triglycerides (mg/dl)	162(109-254)	136.5(96.5-162)	0.047
Factor VIII (%)	136.1 ± 26.2	144.1 ± 36.2	ns
Factor IX (%)	98.5 ± 32.6	108.3 ± 30.6	ns
Factor XI (%)	115.3 ± 23.6	110.7 ± 26.1	ns
Factor XII (%)	112 ± 29.4	107.5 ± 23.3	ns

Aufgrund dieser Ergebnisse verglichen wir weiter die PAE Patienten untereinander, indem wir Patienten mit zentraler und jene mit peripherer PAE in zwei Gruppen teilten. Wir wollten wissen ob, abhängig von der Lokalisation des Thrombus in der Lungenstrombahn und damit auch vom Schweregrad der PAE, Abweichungen im Lipidstoffwechsel bestehen. Es fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Lipidparameter oder der Gerinnungsfaktoren. Bei Patienten mit zentraler PAE war zwar der Mittelwert von HDL-C niedriger und von Triglyceriden höher als bei Patienten mit peripherer PAE, jedoch ohne statistische Signifikanz. Der einzige signifikante Unterschied bestand in der Höhe des BMI. Patienten mit zentraler PAE waren mit einem durchschnittlichen BMI von $29.1 \pm 4.6 \text{ kg/m}^2$ adipöser als Patienten mit peripherer PAE, die einen mittleren BMI von $26.9 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen (p-Wert=0.012). Jedoch waren sowohl Patienten mit peripherer als auch Patienten mit zentraler PAE im Durchschnitt übergewichtig (Übergewicht definiert als $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ⁹³). Tabelle 6 zeigt die Patienten- und Lipidcharakteristika von Patienten mit zentraler und peripherer PAE im Vergleich.

Tabelle 6: Vergleich der Patienten- und Lipidcharakteristika von Patienten mit zentraler PAE und Patienten mit peripherer PAE; Angabe von Mittelwerten \pm Standardabweichung bzw. für Triglyceride Median mit 25th und 75th Perzentile

	Central PE	peripheral PE	P-value
N	55	84	
Age (years)	62.1 ± 14.8	57.9 ± 18.1	ns
BMI (kg/m^2)	29.1 ± 4.6	26.9 ± 4.9	0.012
Total Cholesterol (mg/dl)	214.5 ± 46	219.8 ± 42.8	ns
HDL-C (mg/dl)	49.1 ± 15.9	54.1 ± 17.8	ns
LDL-C (mg/dl)	118.1 ± 33.0	125.4 ± 31.7	ns
Triglyzerides (mg/dl)	177(107-271)	156.5(113.8-227.5)	ns
Factor VIII (%)	136.9 ± 28.3	135.5 ± 25	ns
Factor IX (%)	94 ± 34	101.5 ± 31.6	ns
Factor XI (%)	114.3 ± 22.2	115.9 ± 24.6	ns
Factor XII (%)	111.6 ± 29.4	112.2 ± 29.5	ns

5.4 Diskussion

Zahlreiche Studien beschrieben in den letzten Jahren und Jahrzehnten einen Einfluss von Lipiden und Lipoproteinen auf Hämostase und Fibrinolyse. Dabei wurde v.a. die Rolle von Fettstoffwechselstörungen in der Entstehung arterieller Thrombosen untersucht. Die genaue Wirkung von Veränderungen des Lipidstoffwechsels auf das venöse System und der Zusammenhang von Fettstoffwechselstörungen und der Entstehung einer VTE sind noch nicht vollständig geklärt.

Die meisten klinischen Studien, die eine Assoziation zwischen Veränderungen der Lipidparameter und dem Auftreten einer VTE untersuchten, waren Fall- Kontroll- Studien. Dabei wurde die Höhe der Lipidparameter von VTE- Patienten mit der von gesunden Probanden verglichen. Einige Studien fanden eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten einer VTE und Veränderungen des Fettstoffwechsels, in anderen Studien war diese nicht nachweisbar (siehe Kapitel 4.4). Die Lokalisation der venösen Thrombose war in den meisten Studien ohne Relevanz. Fast immer wurden Patienten mit PAE und Patienten mit TVT in eine gemeinsame VTE- Gruppe zusammengeschlossen. Es gibt daher nur wenige Daten bezüglich eines möglichen Einflusses der lipidabhängigen Veränderungen der Gerinnung auf die Manifestation der VTE, d.h. ob eine venöse Thrombose in Form einer TVT oder einer PAE auftritt.

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass zwischen Patienten mit PAE und jenen mit TVT Unterschiede im Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel bestehen. Patienten mit PAE hatten signifikant höhere Spiegel an Plasma- Triglyceriden und niedrigere Werte von HDL-Cholesterin als TVT- Patienten. Personen mit diesen Lipidstoffwechselveränderungen scheinen daher eher zur Entwicklung einer PAE als zur Entwicklung einer TVT zu neigen. Erhöhte Triglyceride und vermindertes HDL-C sind wichtige Komponenten des metabolischen Syndroms. Unsere Daten legen nahe, dass Patienten mit metabolischem Syndrom nicht nur häufiger als gesunde Personen eine venöse Thrombose, sondern vor allem eine ausgeprägtere Form der VTE, nämlich eine PAE, entwickeln.

HDL-C und Triglyceride haben über unterschiedliche Ansatzpunkte einen Einfluss auf die Koagulation, Fibrinolyse und Rheologie des Blutes. Störungen des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels können dadurch zu einem prothrombotischen Status und somit zur Thrombusbildung beitragen.

HDL-C hat mehrere antithrombotische Eigenschaften während Plasma- Triglyceride eine Thrombusbildung begünstigen können. HDL und dessen wichtigstes Apolipoprotein

ApoA-I haben eine hemmende Wirkung auf die extrinsische Kaskade der Blutgerinnung. Durch Unterdrückung der Gerinnungsaktivität von Thromboplastin (Tissue factor), welches normalerweise über Bindung an Faktor VIIa die extrinsische Koagulation einleitet, verhindert HDL die Tissue factor- abhängige Aktivierung von Faktor X¹³⁹. HDL kann auch als Kofaktor in der Protein C Kaskade fungieren und dabei durch Unterstützung der Inaktivierung von FVa und FVIIIa in Anwesenheit von APC antikoagulatorisch wirken¹⁴⁰. Triglyceride haben ebenfalls einen Einfluss auf den extrinsischen Weg der Blutgerinnung. Mehrere Studien zeigten, dass die Aktivität von Faktor VII mit der Höhe der Plasma- Triglyceride und v.a. mit der Plasmakonzentration von Triglycerid- reichen Lipoproteinen wie Chylomikronen, VLDL und IDL korreliert¹⁴¹⁻¹⁴³. Es konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der Triglyceridkonzentration im Plasma, bedingt durch fettreiche Mahlzeiten, innerhalb von 160 Minuten positiv mit einer kurzzeitigen Änderung der Faktor VII Aktivität assoziiert ist¹⁴². Auch die Aktivität des ebenfalls Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktors IX, der in der intrinsischen Gerinnungskaskade zur Aktivierung von Faktor X führt, korreliert mit der Höhe der Plasma- Triglyceride¹⁴³. Die genauen Auswirkungen der Triglycerid- bedingten FVII und FIX Aktivierung auf die Thrombusbildung sind dennoch nicht klar. Eine Studie mit mehr als 1500 Probanden zeigte trotz des nachgewiesenen Einflusses von Lipiden auf den extrinsischen und intrinsischen Gerinnungsweg, aufgrund einer lipidabhängigen Aktivierung von Koagulationshemmern keine Korrelation zwischen der Höhe der Lipidspiegel und einer gesteigerten Thrombinbildung, gemessen durch Prothrombinfragmente im Plasma¹⁴³.

HDL-C hat zusätzlich einen Einfluss auf die Bildung und den Abbau von Fibrin. Eine dänische Studie mit über 400 männlichen Probanden zeigte eine inverse Korrelation zwischen dem Plasma Fibrinogen Spiegel und der Höhe des HDL-Cholesterins¹⁴⁴. Eine andere Studie zeigte, dass gesunde Männer mit sehr hohem Fibrinogen Spiegel signifikant niedrigere Werte einer HDL-C Subklasse, dem HDL₂Cholesterin, aufweisen¹⁴⁵. Diese Ergebnisse zeigen, dass ein Mangel an HDL-C mit einer verstärkten Bildung von Fibrinogen und in weitere Folge von Fibrin assoziiert ist. In einer Studie mit über 3000 Patienten, aus 18 europäischen Zentren, wurden im Rahmen von Angiographien mit kurzzeitiger Venenokklusion fibrinolytische Parameter gemessen. Es zeigte sich eine negative Korrelation von HDL-C und PAI-1 Antigen, PAI-1 Aktivität und tPA Antigen, sowie eine positive Korrelation dieser Parameter, die Indikatoren für eine Hemmung des fibrinolytischen Systems sind, mit der Höhe der Triglyceride. D.h. dass die Bildung von PAI-1, dem wichtigsten Hemmer der Fibrinolyse, durch hohe HDL-C Werte unterdrückt

wird, wodurch eine gesteigerte Fibrinolyse möglich ist. Im Gegensatz dazu führen hohe Werte an Triglyceriden zu einem Anstieg von PAI-1, was zu einer Verminderung der fibrinolytischen Aktivität führt. HDL-C korrelierte desweiteren positiv und Triglyceride negativ mit der Aktivität von tPA, das über die Bildung von Plasmin zur proteolytischen Spaltung von Fibrin und Fibrinogen führt¹⁴⁶.

Auch die Blutviskosität wird von der Höhe des HDL-Cholesterins und der Triglyceride beeinflusst. Der Spiegel des HDL-C korreliert invers mit der Viskosität des Blutes¹⁴⁷, während hohe Triglyceridspiegel zu einer Steigerung der Blut- und Plasmaviskosität führen. Bei in vitro Studien konnte gezeigt werden, dass der Zusatz von Triglyceridreichen Lipoproteinen zu Serum oder Plasma dosisabhängig zu einem exponentiellen Anstieg der Viskosität führt^{148, 149}.

Die beschriebenen antithrombotischen Eigenschaften des HDL-Cholesterins und die prokoagulatorischen Eigenschaften der Triglyceride wurden zwar in Bezug auf arterielle Thrombosen untersucht, können aber auch im venösen Gefäßsystem bei der Bildung einer VTE eine wichtige Rolle spielen. Unsere Studienergebnisse lassen vermuten, dass ein hoher Spiegel von HDL-C das Risiko einer PAE vermindert. Wir glauben, dass ein hohes HDL-C und niedrige Triglyceride durch Steigerung der Fibrinolyse zur rascheren Thrombusauflösung führen, wodurch eine PAE verhindert werden kann oder nicht manifest wird. Ein Thrombus der Bein- und Beckenvenen kann sich bei guter Fibrinolyse rasch und vollständig auflösen. Kommt es zur Embolisation ist die Größe des verschleppten thrombotischen Materials entscheidend für die Manifestation einer Lungenembolie. Eine erhöhte Fibrinolyse, bedingt durch hohes HDL-C und niedrige Triglyceride, könnte eine weitgehende Auflösung des Thrombus bewirken, sodass nur eine sehr kleine Menge an thrombotischem Material in die Lungenstrombahn gelangt. Die dadurch entstandene Mikroembolie ist in den durchgeführten bildgebenden Verfahren aufgrund ihrer kleinen Größe nicht darstellbar. Im Gegensatz dazu haben Patienten mit einem niedrigen HDL-C Spiegel und erhöhten Triglyceride eventuell eine reduzierte Fibrinolyse, was zur vermehrten Anlagerung von thrombotischem Material und zur Verschleppung eines größeren Embolus mit nachfolgend klinisch manifester PAE führt. Ein hoher HDL-C Spiegel und niedrige Plasma- Triglyceride führen dadurch eher zur „milderen“ Ausprägung der VTE in Form einer TVT, ein Mangel an HDL-C und eine Erhöhung der Triglyceride hingegen zu einer manifester pulmonalen arteriellen Embolie. Weitere klinische Studien wären nötig um den Einfluss der Lipide und Lipoproteine auf

eine bestehende TVT und auf das Embolisationsrisiko zu untersuchen. Im Rahmen dieser wäre vor allem die Bestimmung von Fibrinolyseparametern zur Untermauerung unserer These sinnvoll.

Beim Vergleich der Lipidparameter zwischen Patienten mit zentraler und Patienten mit peripherer PAE konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede feststellen.

Eine chinesische Studie aus dem Jahr 2010 verglich 57 Patienten mit einer idiopathischen zentralen PAE mit 33 Patienten mit einer idiopathischen peripheren PAE hinsichtlich der Höhe des HDL-Cholesterins und der Plasma- Triglyceride. Dabei zeigten sich bei Vorliegen eines Embolus im Hauptstamm der Pulmonalarterie signifikant niedrigere Werte von HDL-C und höhere Triglyceridspiegel als bei Patienten mit peripherer PAE¹⁵⁰.

Diese positive Korrelation des Triglyceridspiegels, sowie negative Korrelation des HDL-Cholesterins mit dem Vorliegen einer zentralen PAE wurde in unserer Studie nicht bestätigt. Der Mittelwert des HDL-C war bei Patienten mit zentraler PAE zwar niedriger und der der Triglyceride höher als bei Patienten mit peripherer PAE, jedoch waren diese Werte statistisch nicht signifikant.

Der einzige signifikante Unterschied im Vergleich der in unserer Studie teilnehmenden Patienten mit zentraler und jenen mit peripherer PAE war die Höhe des BMI. Patienten mit zentraler PAE waren im Durchschnitt adipöser als Patienten mit peripherer PAE.

Die Ausbildung einer Adipositas geht mit einer Vielzahl von Veränderungen des Fettgewebes wie Adipogenese, Angiogenese und der Proteolyse der extrazellulären Matrix einher¹⁵¹. Bei dem stattfindenden Gewebeumbau spielt auch das fibrinolytische System eine wichtige Rolle, wobei der genaue Einfluss der Aktivatoren und Inhibitoren der Fibrinolyse, insbesondere der von PAI-1, noch nicht geklärt ist¹⁵².

In einem Tierversuche mit transgenen Mäusen wurden normal- und übergewichtige Tiere miteinander verglichen. Dabei zeigten übergewichtige Mäuse signifikant höhere Spiegel von PAI-1, Antithrombin III Antigen und eine gesteigerte FVIII Aktivität. Nach Induktion einer partiellen Okklusion der Vena cava inferior konnte bei adipösen Mäusen auch eine höhere Thrombuslast als bei normalgewichtigen, genetisch nicht veränderten Tieren nachgewiesen werden¹⁵².

Adipositas scheint einerseits durch einen Anstieg von Thromboplastin, FVII, FVIII und Fibrinogen eine Hyperkoagulabilität des Blutes zu bewirken, andererseits durch eine Erhöhung des Plasminogen- Aktivator- Inhibitor 1 die Fibrinolyse zu unterdrücken¹¹⁶. Ein hoher BMI begünstigt laut unserer Ergebnisse eine zentrale PAE. Wir vermuten, dass die

mit einem hohen BMI einhergehende reduzierte Fibrinolyse durch langsamere und verminderte Thrombusauflösung bei Embolisation eine Verlegung einer größeren, zentralen Lungenarterie bewirkt. Bei geringerem BMI, der mit einer erhöhten Fibrinolyse assoziiert ist, löst sich der Thrombus verstärkt auf, wodurch ein kleinerer Embolus in die Lungenstrombahn gelangt und eher eine periphere PAE verursacht.

Obwohl der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Dyslipidämie und der Entwicklung einer venösen Thrombose in den letzten Jahren vermehrt untersucht und auch nachgewiesen wurde, sind Störungen des Lipidstoffwechsels kein anerkannter Risikofaktor in der VTE- Entstehung und werden auch in der Therapie und in der Primär- und Sekundärprävention einer venösen Thrombose nicht berücksichtigt. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass bei VTE- Patienten Unterschiede im Fettstoffwechsel je nach Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose bestehen. Der Einfluss von Fettstoffwechselstörungen auf das venöse Gefäßsystem und insbesondere auf die Hämostase sollte jedoch noch in weiteren Studien untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Reuter P, et al. Springer Lexikon Diagnose und Therapie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 1. Auflage 2006:S.1527ff.
2. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. Arch Intern Med 1991;151(5):933-8.
3. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158(6):585-93.
4. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of idiopathic deep venous thrombosis and secondary thromboembolism among ethnic groups in California. Ann Intern Med 1998;128(9):737-40.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007;98(4):756-64.
6. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. Arch Intern Med 2000;160(2):159-64.
7. Turkstra F, Kuijer PM, van Beek EJ, Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. Ann Intern Med 1997;126(10):775-81.
8. Siddique RM, Siddique MI, Connors AF, Jr., Rimm AA. Thirty-day case-fatality rates for pulmonary embolism in the elderly. Arch Intern Med 1996;156(20):2343-7.
9. Line BR. Pathophysiology and diagnosis of deep venous thrombosis. Semin Nucl Med 2001;31(2):90-101.
10. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. München: Urban&Fischer; 3. Auflage 2004:S.230f.
11. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. München: Urban&Fischer; 3. Auflage 2004:S.525ff.
12. Herold G, et al. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2008:S.759.
13. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. München: Urban&Fischer; 3. Auflage 2004:S.231ff.
14. Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, Hirsh J. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. Arch Intern Med 1993;153(24):2777-80.
15. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. J Vasc Surg 2000;31(5):895-900.
16. Herold G, et al. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2008:S.757f.
17. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.913ff.
18. Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, Imbert B, Carpentier PH. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. J Thromb Haemost 2005;3(7):1362-7.
19. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125(1):1-7.
20. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 2008;149(10):698-707.

21. Kahn SR. Post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis: risk factors, prevention, and therapeutic options. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7(7):433-5.
22. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000;160(6):769-74.
23. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.915.
24. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002;162(7):747-56.
25. Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, Reber G. Plasma measurement of D-dimer as diagnostic aid in suspected venous thromboembolism: an overview. *Thromb Haemost* 1994;71(1):1-6.
26. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology* 1995;41(3):159-65.
27. Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE, Huisman MV. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2009;146(4):347-60.
28. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6.
29. Ramzi DW, Leeper KV. DVT and pulmonary embolism: Part I. Diagnosis. *Am Fam Physician* 2004;69(12):2829-36.
30. Meissner MH, Moneta G, Burnand K, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg* 2007;46 Suppl S:4S-24S.
31. Sidhu PS, Alikhan R, Ammar T, Quinlan DJ. Lower limb contrast venography: a modified technique for use in thromboprophylaxis clinical trials for the accurate evaluation of deep vein thrombosis. *Br J Radiol* 2007;80(959):859-65.
32. Lensing AW, Buller HR, Prandoni P, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: improvement in observer agreement. *Thromb Haemost* 1992;67(1):8-12.
33. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.2036f.
34. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008:S.761.
35. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349(9054):759-62.
36. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119(1 Suppl):176S-93S.
37. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130(10):800-9.
38. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008:S.765f.
39. Chan YC, Valenti D, Mansfield AO, Stansby G. Warfarin induced skin necrosis. *Br J Surg* 2000;87(3):266-72.
40. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95(3):315-28.
41. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008:S.767.
42. Crowther MA, Donovan D, Harrison L, McGinnis J, Ginsberg J. Low-dose oral vitamin K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost* 1998;79(6):1116-8.
43. Gunther KE, Conway G, Leibach L, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K is safe and effective for outpatient management of patients with an INR>10. *Thromb Res* 2004;113(3-4):205-9.
44. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.907.

45. Pinede L, Cucherat M, Duhaut P, Ninet J, Boissel JP. Optimal duration of anticoagulant therapy after an episode of venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(8):701-7.
46. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
47. Janssen MC, Wollersheim H, Schultze-Kool LJ, Thien T. Local and systemic thrombolytic therapy for acute deep venous thrombosis. *Neth J Med* 2005;63(3):81-90.
48. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008:S.762.
49. Markel A, Manzo RA, Strandness DE, Jr. The potential role of thrombolytic therapy in venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992;152(6):1265-7.
50. Meissner MH, Wakefield TW, Ascher E, et al. Acute venous disease: venous thrombosis and venous trauma. *J Vasc Surg* 2007;46 Suppl S:25S-53S.
51. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008:S.772.
52. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003;108(22):2726-9.
53. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121(3):877-905.
54. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):864-71.
55. Sohne M, Ten Wolde M, Buller HR. Biomarkers in pulmonary embolism. *Curr Opin Cardiol* 2004;19(6):558-62.
56. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106(10):1263-8.
57. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2105-8.
58. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109(1):78-81.
59. Ullman E, Brady WJ, Perron AD, Chan T, Mattu A. Electrocardiographic manifestations of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2001;19(6):514-9.
60. Ferrari E, Imbert A, Chevalier T, Mihoubi A, Morand P, Baudouy M. The ECG in pulmonary embolism. Predictive value of negative T waves in precordial leads--80 case reports. *Chest* 1997;111(3):537-43.
61. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.2036.
62. Stawicki SP, Seamon MJ, Meredith DM, et al. Transthoracic echocardiography for suspected pulmonary embolism in the intensive care unit: unjustly underused or rightfully ignored? *J Clin Ultrasound* 2008;36(5):291-302.
63. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29(18):2276-315.
64. Chen MM, Coakley FV, Kaimal A, Laros RK, Jr. Guidelines for computed tomography and magnetic resonance imaging use during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):333-40.
65. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.2159.
66. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110(6):744-9.
67. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006;129(4):1043-50.

68. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520-6.
69. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338(7):409-15.
70. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112(3):416-22.
71. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:1-12.
72. Mammen EF. Pathogenesis of venous thrombosis. *Chest* 1992;102(6 Suppl):640S-4S.
73. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008:S.758.
74. van Stralen KJ, Rosendaal FR, Doggen CJ. Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2008;168(1):21-6.
75. Paffrath T, Wafaisade A, Lefering R, et al. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. *Injury* 2010;41(1):97-101.
76. Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. Clinical implications of strong association. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35(1-2):111-5.
77. Deitcher SR. Cancer-related deep venous thrombosis: clinical importance, treatment challenges, and management strategies. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(3):247-58.
78. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost*; 2006:529-35.
79. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159(5):445-53.
80. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3078-83.
81. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):761-8.
82. Beam DM, Courtney DM, Kabrhel C, Moore CL, Richman PB, Kline JA. Risk of thromboembolism varies, depending on category of immobility in outpatients. *Ann Emerg Med* 2009;54(2):147-52.
83. Ettema HB, Kollen BJ, Verheyen CC, Buller HR. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2008;6(7):1093-8.
84. Kuipers S, Schreijer AJ, Cannegieter SC, Buller HR, Rosendaal FR, Middeldorp S. Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 2007;262(6):615-34.
85. Martinelli I, Battaglioli T. Economy-class syndrome: media hype or real risk? *Haematologica* 2003;88(5):486-8.
86. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164(18):1965-76.
87. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344(8935):1453-7.

88. Walker ID. Venous and arterial thrombosis during pregnancy: epidemiology. *Semin Vasc Med* 2003;3(1):25-32.
89. James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ. Venous thrombotic complications of pregnancy. *Cardiovasc Surg* 1996;4(6):777-82.
90. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78(4):1183-8.
91. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 1996;41(3):83-6.
92. Galli M, Barbui T. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests. *Semin Thromb Hemost* 2005;31(1):17-24.
93. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.578.
94. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118(9):978-80.
95. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168(15):1678-83.
96. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008;34(8):747-61.
97. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.838ff.
98. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.2208ff.
99. Burns KE, McLaren A. A critical review of thromboembolic complications associated with central venous catheters. *Can J Anaesth* 2008;55(8):532-41.
100. Gohil R, Peck G, Sharma P. The genetics of venous thromboembolism. A meta-analysis involving approximately 120,000 cases and 180,000 controls. *Thromb Haemost* 2009;102(2):360-70.
101. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85(6):1504-8.
102. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79(4):706-8.
103. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001;109(4):369-84.
104. Buchanan GS, Rodgers GM, Ware Branch D. The inherited thrombophilias: genetics, epidemiology, and laboratory evaluation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17(3):397-411.
105. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(16):1222-31.
106. Levy JH. Heparin resistance and antithrombin: should it still be called heparin resistance? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(2):129-30.
107. Thomas L. *Labor und Diagnose*. Frankfurt/ Main: TH- Books; 6.Auflage 2005:S.230ff.
108. Thomas L. *Labor und Diagnose*. Frankfurt/ Main: TH- Books; 6.Auflage 2005:S.227ff.
109. Thomas L. *Labor und Diagnose*. Frankfurt/ Main: TH- Books; 6.Auflage 2005:S.232ff.
110. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008:S.649.
111. Thomas L. *Labor und Diagnose*. Frankfurt/ Main: TH- Books; 6.Auflage 2005:S.233ff.
112. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348(15):1435-41.
113. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1891-6.
114. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26(1):77-83.
115. Herold G, et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008:S.660.

116. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(2):223-33.
117. Ay C, Tengler T, Vormittag R, et al. Venous thromboembolism--a manifestation of the metabolic syndrome. *Haematologica* 2007;92(3):374-80.
118. Ageno W, Prandoni P, Romualdi E, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2006;4(9):1914-8.
119. Ambrosetti M, Ageno W, Salerno M, Pedretti RF, Salerno-Uriarte JA. Metabolic syndrome as a risk factor for deep vein thrombosis after acute cardiac conditions. *Thromb Res* 2007;120(6):815-8.
120. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 17. Auflage 2008:S.2995.
121. Undas A, Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(2):287-94.
122. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132(9):689-96.
123. Ramcharan AS, Van Stralen KJ, Snoep JD, Mantel-Teeuwisse AK, Rosendaal FR, Doggen CJ. HMG-CoA reductase inhibitors, other lipid-lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):514-20.
124. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;360(18):1851-61.
125. Lacut K, Oger E, Le Gal G, et al. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18(4):477-82.
126. Doggen CJ, Smith NL, Lemaitre RN, Heckbert SR, Rosendaal FR, Psaty BM. Serum lipid levels and the risk of venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(10):1970-5.
127. Kawasaki T, Kambayashi J, Ariyoshi H, Sakon M, Suehisa E, Monden M. Hypercholesterolemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *Thromb Res* 1997;88(1):67-73.
128. Deguchi H, Pecheniuk NM, Elias DJ, Averell PM, Griffin JH. High-density lipoprotein deficiency and dyslipoproteinemia associated with venous thrombosis in men. *Circulation* 2005;112(6):893-9.
129. Lippi G, Brocco G, Manzato F, Guidi G. Relationship between venous thromboembolism and lipid or lipoprotein disorders. *Thromb Res* 1999;95(6):353-4.
130. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2010;121(17):1896-903.
131. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1):93-102.
132. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002;162(10):1182-9.
133. Everett BM, Glynn RJ, Buring JE, Ridker PM. Lipid biomarkers, hormone therapy and the risk of venous thromboembolism in women. *J Thromb Haemost* 2009;7(4):588-96.
134. Vaya A, Mira Y, Ferrando F, et al. Hyperlipidaemia and venous thromboembolism in patients lacking thrombophilic risk factors. *Br J Haematol* 2002;118(1):255-9.
135. Eichinger S, Pecheniuk NM, Hron G, et al. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation* 2007;115(12):1609-14.
136. Chamberlain AM, Folsom AR, Heckbert SR, Rosamond WD, Cushman M. High-density lipoprotein cholesterol and venous thromboembolism in the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *Blood* 2008;112(7):2675-80.
137. Gonzalez-Ordóñez AJ, Fernandez-Carreira JM, Fernandez-Alvarez CR, et al. The concentrations of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and lipids are independently associated with venous thromboembolism. *Haematologica* 2003;88(9):1035-43.

138. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194(1):1-45.
139. Carson SD. Plasma high density lipoproteins inhibit the activation of coagulation factor X by factor VIIa and tissue factor. *FEBS Lett* 1981;132(1):37-40.
140. Griffin JH, Kojima K, Banka CL, Curtiss LK, Fernandez JA. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999;103(2):219-27.
141. Mitropoulos KA, Miller GJ, Reeves BE, Wilkes HC, Cruickshank JK. Factor VII coagulant activity is strongly associated with the plasma concentration of large lipoprotein particles in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1989;76(2-3):203-8.
142. Miller GJ, Martin JC, Mitropoulos KA, et al. Plasma factor VII is activated by postprandial triglyceridaemia, irrespective of dietary fat composition. *Atherosclerosis* 1991;86(2-3):163-71.
143. Woodward M, Lowe GD, Rumley A, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: The Third Glasgow MONICA Survey. II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1997;97(4):785-97.
144. Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb* 1991;11(2):344-50.
145. Halle M, Berg A, Keul J, Baumstark MW. Association between serum fibrinogen concentrations and HDL and LDL subfraction phenotypes in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(1):144-8.
146. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, Jespersen J, Haverkate F, Thompson SG. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 1996;94(9):2057-63.
147. Sloop GD, Garber DW. The effects of low-density lipoprotein and high-density lipoprotein on blood viscosity correlate with their association with risk of atherosclerosis in humans. *Clin Sci (Lond)* 1997;92(5):473-9.
148. Sepowitz AH, Chien S, Smith FR. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1981;38(1-2):89-95.
149. Leonhardt H, Arntz HR, Klemens UH. Studies of plasma viscosity in primary hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1977;28(1):29-40.
150. Wang Y, Wang P, Li H. Correlation study of pulmonary embolism and high-density lipoprotein cholesterol. *Clin Cardiol* 2010;33(2):72-6.
151. Crandall DL, Hausman GJ, Kral JG. A review of the microcirculation of adipose tissue: anatomic, metabolic, and angiogenic perspectives. *Microcirculation* 1997;4(2):211-32.
152. Lijnen HR. Role of fibrinolysis in obesity and thrombosis. *Thromb Res* 2009;123 Suppl 4:S46-9.

Lebenslauf

Klara Belaj

Kastelfeldgasse 16

8010 Graz

00436679795937

k.belaj@gmail.com

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 14.05.1986

Geburtsort: Wien

Familienstand: ledig

Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulbildung

1992 – 1996 Volksschule Eisteich Graz

1996 – 2004 BRG Petersgasse Graz

Juni 2004 Matura mit ausgezeichnetem Erfolg

Studium

seit Oktober 2004 Diplomstudium Humanmedizin an der Medizinischen Universität
Graz

Bisherige Famulaturen

2006 LKH- Univ. Klinikum Graz

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

2007 LKH- Univ. Klinikum Graz

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

2008 LKH Villach

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

2008 Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz Marschallgasse

Abteilung für Innere Medizin

2009 LKH- Univ. Klinikum Graz

Universitätsklinik für Neurologie

Praktisches Jahr im 3. Studienabschnitt

Universitätsklinik für Innere Medizin

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie

Allgemeinmedizinisches Praktikum

Sprachen

Englisch in Wort und Schrift, 2004 First Certificate in English, University of Cambridge

ESOL Examinations

Französisch Grundkenntnisse