

Diplomarbeit

**Möglicher Zusammenhang zwischen
Antiphospholipidantikörpern und erhöhtem BMI**

Eingereicht von
Rosa Bruckenberger
Matrikelnummer: 0202143

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)
an der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt an der
Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung der Betreuer

a.o. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Marianne Brodmann
Univ. Ass. Dr. med. univ. Thomas Gary

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.

Graz, am

Unterschrift

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erarbeitung der Diplomarbeit unterstützt haben.

Ich möchte mich bei meinen Diplomarbeitsbetreuern Frau a.o. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Marianne Brodmann und Herrn Univ. Ass. Dr. med. univ. Thomas Gary für die umfangreiche und exzellente Betreuung bedanken.

Mein Dank gilt auch meiner Familie und meinem Freund Markus, der mich immer unterstützt und mir zur Seite gestanden hat.

Literaturverzeichnis

ABSTRACT IN DEUTSCH	9
ABSTRACT IN ENGLISH	11
Thrombose	13
Venöse Thrombembolie (VTE)	13
Epidemiologie der VTE	14
Tiefe Venenthrombose (TVT)	14
Lokalisation der TVT	14
Risikofaktoren	15
Klinik der VTE	16
<i>Klinik der TVT</i>	16
Pathogenese und Komplikationen.....	17
<i>Klinik der PAE</i>	17
Die oberflächliche Venenthrombose als mögliche Differentialdiagnose der TVT.....	17
Diagnostik der VTE.....	18
<i>Thrombophiliediagnostik</i>	18
Therapie der VTE	18
<i>Heparintherapie</i>	19
<i>VKA-Therapie</i>	20
<i>Thrombininhibitoren</i>	21
<i>Faktor X Inhibitoren</i>	22
Arterielle Thrombose	22
Arterielle Thromboembolie bei Antiphospholipidsyndrom	23
Metabolisches Syndrom	23
Adipositas	25
Epidemiologie	25
Ätiologie	26
Primäre Adipositas.....	26
<i>Genetische Faktoren</i>	26
<i>Lebensstil</i>	27
<i>Psychische Faktoren</i>	27
Sekundäre Adipositas.....	27
<i>Neuroendokrinologische Erkrankungen</i>	27
<i>Medikamente</i>	27
Metabolisches Syndrom und thromboembolisches Risiko	28
Therapie und Prognose des metabolischen Syndroms	29
Antiphospholipidantikörper	29
Antiphospholipidantikörpersyndrom (APS)	30

Klinische Kriterien	31
Thrombosen.....	31
Intrauteriner Fruchttod.....	31
Frühgeburt	31
Spontanaborte	31
Laborkriterien.....	31
Lupusantikoagulans.....	32
Cardiolipinantikörper	32
Beta 2 Glykoprotein 1 Antikörper.....	32
Diagnose.....	32
Lupusantikoagulans-Test	33
Screeningtest.....	33
Lupussensitive aPTT	33
Dilute Russell's viper venom time (dRVVT)	33
Kaolin clotting time (KCT)	33
Plasmatauschversuch.....	34
Bestätigungstest	34
Cardiolipin-Test	34
Beta-2-GP-1-Ak-Test.....	34
Probleme bei der Diagnostik.....	34
Katastrophales APS.....	35
<i>Möglicher Zusammenhang zwischen positiven Antiphospholipidantikörpern und erhöhtem BMI</i>	35
Einführung.....	35
Methodik	38
Ergebnisse.....	39
Diskussion.....	41
<i>Literaturverzeichnis</i>	43

Abkürzungen

Ak: Antikörper

APA: Antiphospholipidantikörper

APC-Resistenz: Aktivierte Protein C-Resistenz

APS: Antiphospholipidsyndrom

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

AT-III: Antithrombin III

AZ: Allgemeinzustand

Beta-2-GP-1-Ak: Beta-1-Glykoprotein-1-Antikörper

BMI: Body Mass Index

bzw.: beziehungsweise

CL: Cardiolipin-Antikörper

cm: Zentimeter

CT: Computertomographie

dRVVT: diluted Russell's viper venom time

EBV: Epstein-Barr-Virus

etc.: et cetera

F.II: Faktor II

FTO-Gen: fat mass and obesity associated gene

HIT: heparininduzierte Thrombozytopenie

IDF: International Diabetes Federation

IgA: Immunglobulin A

IgG: Immunglobulin G

IgM: Immunglobulin M

IL-6: Interleukin 6

INR: International Normalized Ratio

i.v.: intravenös

KCT: Kaolin clotting time

kg: Kilogramm

kg/m²: Kilogramm pro Quadratmeter

LA: Lupusantikoagulans

Lp a: Lipoprotein a

m: Meter

mg/dl: Milligramm pro Deziliter
mg/g: Milligramm pro Gramm
mg/l: Milligramm pro Liter
mm Hg: Millimeter Quecksilbersäule
MR: Magnetresonanz
n: Anzahl der ProbandInnen
NCEP-ATP-III: National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey
NMH: niedermolekulares Heparin
NO: Stickstoffmonoxid
OAK: orale Antikoagulanzen
PAE: Pulmonalarterienembolie
PCOS: Polycystisches Ovarsyndrom
PAI-1: plasminogen-aktivator-inhibitor-1
PTS: postthrombotisches Syndrom
RAA-System: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
s.c.: subcutan
SSW: Schwangerschaftswoche
s.u.: siehe unten
TNF-Alpha: Tumornekrosefaktor-Alpha
TVT: tiefe Venenthrombose
UFH: unfraktioniertes Heparin
V.: Vene
v.a.: vor allem
VKA: Vitamin-K-Antagonisten
VTE: venöse Thrombembolie
VZV: Varicella-Zoster-Virus
WHO: World Health Organisation
z.B.: zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Tabelle 2: Vergleich von PatientInnen mit mehrmals positiver Bestimmung auf Lupus-Inhibitor verglichen mit PatientInnen ohne positive Bestimmung auf Lupus-Inhibitor

Tabelle 3: Vergleich von PatientInnen mit zumindest einmalig positiver Bestimmung auf Lupus-Inhibitor verglichen mit PatientInnen ohne positive Bestimmung auf Lupus-Inhibitor

Abstract in Deutsch

Hintergrund:

Positive Antiphospholipidantikörper (APA) und Adipositas bzw. metabolisches Syndrom sind beides unabhängige Risikofaktoren für venöse Thrombosen.

Da auffällig ist, dass PatientInnen mit positiven Antiphospholipidantikörpern bzw. Antiphospholipidantikörpersyndrom häufig übergewichtig sind, wollten wir einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI (Body-Mass-Index) und Antiphospholipidantikörpern im Plasma mittels einer retrospektiven Studie untersuchen.

Die Daten hierfür wurden bei den Thrombophiliescreenings in der Angiologieambulanz des LKH Graz erhoben. In die Studie eingeschlossen wurden PatientInnen, die zwischen 2006 und 2010 nach stattgefundener venöser Thrombembolie (VTE) in der Gerinnungsambulanz in Betreuung waren.

Methodik:

Insgesamt wurden 1.077 PatientInnen nach VTE-Ereignis in die Studie eingeschlossen. Es wurden Lupusantikoagulans, Cardiolipin-Ak, Beta-2-GP-1-Ak, Alter, Größe, Gewicht und BMI der StudienteilnehmerInnen erhoben. Das Durchschnittsalter betrug 49,5 Jahre (± 17.1), das Durchschnittsgewicht 77 kg (± 18.3), die Durchschnittsgröße 168,1 cm (± 21.2) und der durchschnittliche BMI betrug 26,5 (± 5.9). Eine statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert von unter 0.05 angenommen, es wurden Mittelwert, Median und Standardabweichungen mittels SPSS 17.0 errechnet. Insgesamt 105 PatientInnen wurden einmalig auf Lupusantikoagulans positiv getestet, 20 PatientInnen wurden mindestens zweimal positiv auf LA getestet und 952 PatientInnen hatten gar keinen positiven Lupus-Inhibitor. Sieben der getesteten Personen hatten rezidivierend positive Cardiolipin-Ak und weitere drei PatientInnen hatten rezidivierend positive Beta-2-GP-1-Ak im Plasma.

Ergebnisse:

PatientInnen mit einmalig erhöhtem Lupusantikoagulans hatten einen signifikant höheren BMI ($p=0.0001$) und auch ein höheres Körpergewicht ($p=0.02$) im Vergleich zu PatientInnen ohne positiven Lupus-Inhibitor.

Bei den PatientInnen mit mehrmals positiv getesteten Lupus-Inhibitor fand sich keine statistische Signifikanz im Vergleich zu PatientInnen ohne positiven Lupus-Inhibitor (BMI $p=0.4$, Körpergewicht $p=0.7$). Das Patientenkollektiv für die Testung von Cardiolipin-Ak und Beta-2-GP-1-Ak bei erhöhtem BMI war zu klein, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erzielen.

Schlussfolgerung:

Der Grund, warum PatientInnen mit einmalig getestetem positivem Lupus-Inhibitor einen statistisch signifikant höheren BMI und höheres Körpergewicht hatten und PatientInnen mit mehrmals getestetem positivem Lupus-Inhibitor nicht, könnte darin liegen, dass nach einmalig getesteter Antiphospholipidantikörper-Positivität eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen eingeleitet wird. Eine Bestimmung des Lupus-Inhibitors ist unter oraler Antikoagulation nicht möglich. Die Antikoagulation wird in der Regel nicht mehr abgesetzt, um erneut auf APA-Positivität zu testen. Deswegen war auch die Anzahl der Personen mit mehrmals positiv getestetem Lupusantikoagulans sehr niedrig ($n = 20$).

Abstract in English

Background:

Antiphospholipid antibodies and obesity or metabolic syndrome are both independent risk factors for venous thrombosis.

Many people who have a positivity of antiphospholipid antibodies or have the antiphospholipid syndrome (Hughes disease) are obese. In our retrospective study we wanted to find a connection between a high body mass index and positive antiphospholipid antibodies.

We gathered data from the screenings for thrombophilia at the outpatient clinic of angiology in Graz. We included patients after thromboembolism, who were between 2006 and 2010 at the outpatient clinic.

Methods:

1.077 patients after thromboembolism were included in our study. Lupus anticoagulant, cardiolipin antibodies, beta-2-glycoproteine-1-antibodies, age, height, bodyweight and body mass index of the patients have been tested. The average age was 49,5 years (± 17.1), the average bodyweight was 77 kg (± 18.3), the average height was 168,1 cm (± 21.2) and the average body mass index was 26,5 (± 5.9).

105 patients were once positively tested for lupus anticoagulant, 20 patients were two or more times positively tested for lupus anticoagulant and 952 patients had negative test results. Seven patients were recurrent positively tested for cardiolipin antibodies and three patients were recurrent positively tested for beta-2-glycoproteine-antibodies.

Results:

Patients who were once positively tested in lupus anticoagulant had a statistically significant higher body mass index ($p=0.0001$) and bodyweight ($p=0.02$) than patients who had a negative test result. In comparison with patients who were two or more times positively tested for lupus anticoagulant to patients without positive test results there wasn't a statistical significance (body mass index $p=0.4$, bodyweight $p=0.7$). It wasn't possible to test for cardiolipin antibodies and beta-2-glycoproteine-1-antibodies because of the small number of positively tested patients.

Conclusion:

The reason why there is a statistically significant higher amount of obese people who were once positively tested in comparison to people who were two times or more positively tested for lupus antikoagulant could be, that they start an anticoagulant therapy after the first testing. Another test for lupus anticoagulant while getting anticoagulant therapy is not possible and they won't stop the anticoagulant therapy for another test. For that reason there is just a small number of two or more times positively testet persons (n=20).

Thrombose

Thrombose ist eine intravasale, lokalisierte Verklumpung von Blutbestandteilen.

Es gibt drei verschiedene Thrombusformen:

- den Abscheidungsthrombus (weißer Thrombus),
- den Gerinnungsthrombus (roter Thrombus) und den
- gemischten Thrombus. Dieser besteht aus einem weißen Kopfteil und einem roten Schwanzteil.¹

Beim Gerinnungsthrombus ist die Emboliegefahr am höchsten, da er nicht am Gefäßendothel haftet. Ein Lösen und somit eine Embolisation ist bei diesem somit leichter.²

Prinzipiell organisiert sich ein venöser Thrombus innerhalb von 8-10 Tagen. Bei arteriellen Thromben dauert dies üblicherweise länger.³

Venöse Thrombembolie (VTE)

Die tiefe Venenthrombose (TVT) ist eine Thrombose der tiefen Beinvenen mit Gefahr der Embolisation in die Pulmonalarterien oder Entwicklung eines nachfolgenden postthrombotischen Syndroms.

Eine VTE ist eine von einer venösen Thrombose ausgehende Embolisation von Blutbestandteilen, in den meisten Fällen handelt es sich um Pulmonalarterienembolien (PAE). Ausgangspunkt ist eine tiefe Venenthrombose (TVT), die sich in über 90% in den Bein- oder Beckenvenen befindet. Armvenenthrombosen sind selten.⁴

Für die Inzidenz der venösen Thrombose gibt es die sogenannte 10er-Regel, die exponentiell mit dem Alter ansteigt. Im Kindesalter beträgt sie noch 1:100.000 pro Jahr, im jungen Erwachsenenalter 1:10.000 pro Jahr, in den mittleren Lebensjahren 1:1.000 pro Jahr, bei über 60-jährigen bereits 1:100 und bei über 80-jährigen ist bis zu jeder Zehnte betroffen.⁵

Epidemiologie der VTE

Die Wahrscheinlichkeit eine VTE zu erleiden ist von mehreren Faktoren abhängig: Zwei wichtige sind Alter und Vorliegen externer Risikofaktoren. Das durchschnittliche Risiko im Alter unter 60 Jahren liegt bei 1:10.000 pro Jahr, im Alter über 60 Jahren (wie bereits oben ausgeführt) bei bis zu 1:100 pro Jahr.

Das Risiko einer PAE liegt bei 60-70/100.000 pro Jahr. Bis zu 50% aller PatientInnen mit proximaler TVT weisen szintigraphisch eine Pulmonalembolie auf. Fulminante Pulmonalembolien sind aber selten. Dennoch sind sie eine Hauptursache für Morbidität und Letalität im Krankenhaus.

Tiefe Venenthrombose (TVT)

Die tiefe Venenthrombose (TVT) ist eine tiefe Thrombose der Beinvenen mit Gefahr der Embolisierung in die Pulmonalarterien (PAE) oder Entwicklung eines nachfolgenden postthrombotischen Syndroms.

Lokalisation der TVT

Die TVT ist entweder proximal oder distal gelegen.

Prinzipiell unterscheidet man 4 Etagen:

- V. iliaca (communis und externa) 10%
- V. femoralis communis und superficialis 50%
- V. poplitea 20%
- Unterschenkelvenen 20%

Zwei Drittel der TVT betreffen das linke Bein. Grund dafür ist der Venensporn, eine Abflussbehinderung an der Kreuzungsstelle der linken Beckenvene und der rechten Beckenarterie. Prinzipiell sollten alle venösen Thrombosen behandelt werden (Art der Behandlung s.u.). Prinzipiell können auch unbehandelte Unterschenkelvenenthrombosen nach proximal progredient sein. Eine Antikoagulation, um eine solche Progression zu unterbinden, muss daher ab Diagnose umgehend erfolgen.⁶

Risikofaktoren

Externe prädisponierende Faktoren sind Adipositas, Operationen und eingeschränkte Bewegung. So korreliert auch der Ernährungszustand mit der VTE-Häufigkeit.⁷

Viele Risikofaktoren können auf die Virchow'sche Trias reduziert werden:

Virchow' Trias:

1. Endothelateration
2. Blutstromveränderungen
3. Veränderung der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität)

ad 1)

Schädigungen des Gefäßendothels können durch Kreislaufschock, Toxine (z.B. Endotoxin von Bakterien) oder Traumen verursacht werden und führen unter Einfluss von IL-6 und TNF-Alpha zur Umwandlung der antithrombogenen in eine thrombogene Oberfläche. Gleichzeitig entfällt die Inhibitorwirkung des Prostazyklins. Endothelveränderungen spielen vor allem bei arteriellen Thrombosen und bei oberflächlicher Thrombophlebitis eine große Rolle.

ad 2)

Bettlägerigkeit mit eingeschränkter Mobilität der Beine und Wegfall der Muskelpumpe ist vor allem bei stationären PatientInnen eine häufige Entstehungsursache von venösen Thrombosen. Der Blutstrom ist bei Stauungen, Herzinsuffizienz, Adipositas, Schwangerschaft und durch Abknicken der V. poplitea (zum Beispiel bei langen Busfahrten oder im Flugzeug) vermindert.

ad 3)

Durch vermehrte Aktivierung des Gerinnungssystems, reduzierte Fibrinolyse oder ungenügende Inhibitorfunktion kommt es zu Hyperkoagulabilität.⁸

Inhibitoren des plasmatischen Gerinnungssystems sind Antithrombin, Protein C und Protein S. Diese sind bei gewissen Erkrankungen verändert, ebenso bei Operationen und Verletzungen.

Die häufigste hereditäre Thromboseneigung, mit einer Prävalenz von 7% in der Normalbevölkerung, ist die APC-Resistenz (genetisch bedingt durch die Faktor-V-Leiden Mutation). Das Thromboserisiko ist bei homozygoten Mutationsträgern bis zu 80-fach, bei den deutlich häufiger auftretenden heterozygoten ca. 8-fach erhöht.

Weiters gibt es eine Prothrombin (Faktor-II) G20210A Mutation, einen Protein C-Mangel, einen Protein S-Mangel (2%) und auch einen Antithrombin-III-Mangel als weitere hereditäre thrombophile Diathesen.

Vor allem bei Erstauftreten einer TVT in jungen Jahren, Auftreten einer TVT an untypischen Lokalisationen, sowie bei Rezidiven und bei positiver Familienanamnese ist an eine solche vererbte Thrombophilie zu denken.⁹

Weiters kann bei PatientInnen mit Exsikkose der Hämatokrit erhöht sein und dadurch eine Thrombophilie entstehen. Auf gleicher Basis entsteht auch bei Polyzythämia vera ein erhöhtes Thromboserisiko.

All diese Faktoren führen zur Thrombophilie, einem Zustand, bei dem das Risiko des Auftretens einer thrombembolischen Erkrankung erhöht ist.¹⁰

Eine starke Thrombophilie, welche sowohl im venösen als auch im arteriellen Bereich Thrombosen verursachen kann und z.B. im Rahmen von Autoimmunerkrankungen auftreten kann, ist das Antiphospholipidsyndrom (APS). Bei 24% der TVT-PatientInnen findet man Antiphospholipidantikörper wie Lupusantikoagulans und Anticardiolipinantikörper.¹¹ Diese sind jedoch oft im Rahmen der Akutphase positiv, bei Kontrollen dieser Antikörper nach drei Monaten in einer stabilen Phase sind die Antikörper häufig wieder im Normbereich.

Klinik der VTE

Klinik der TVT

Die Kardinalsymptome einer akuten TVT sind Schmerzen, lokale Zyanose, Schwellung und Überwärmung.¹²

Häufig bleibt die TVT klinisch „stumm“, nur 10% der PatientInnen haben das gesamte Spektrum dieser klassischen Symptome.

Zur Gewährleistung des Blutabflusses können sich in der Akutphase einer TVT Umgehungsvenen stärker füllen, diese sind dann häufig an der Tibiakante sichtbar.

Pathogenese und Komplikationen

Distal der Thrombose steigt der Venendruck an, es kommt zum Funktionsverlust der Venenklappen und zum Auftreten eines Ödems. In Folge dessen kommt es auch zu einer Lymphabflussstörung. Das Ödem kann auch auf Nachbarsegmente übergreifen.

Bei Ausbreitung in die Kapillaren und Arterien kommt es zum schwerwiegenden Krankheitsbild der Phlegmasia coerulea dolens, welches bei entsprechender arterieller Ischämie auch bis zur Amputatio führen kann.

Eine Spätkomplikation einer TVT ist das postthrombotische Syndrom (PTS). Das PTS ist definiert als venöse Hypertonie im Stehen mit Venen- und Hautveränderungen bedingt durch eine Insuffizienz der Venenklappen nach einer TVT.¹³

Klinik der PAE

Die PAE ist die wichtigste, weil lebensbedrohliche Komplikation der TVT. Nahezu die Hälfte aller Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose haben bei Diagnosestellung szintigrafisch nachweisbare, meist asymptomatische Pulmonalarterienembolien. Die zentrale Lungenembolie, bei der der Truncus pulmonalis und die Pulmonalarterien verschlossen werden, ist mit einer hohen Letalität vergesellschaftet.¹⁴ Die Rezidivwahrscheinlichkeit ist je nach Grunderkrankung und Ursache für die VTE unterschiedlich hoch. Die typische Klinik einer PAE ist gekennzeichnet durch einen plötzlichen Beginn. Häufige Symptome sind Dyspnoe, Tachypnoe, Tachykardie, Thoraxschmerzen, Angst (Beklemmungsgefühl) und Husten.¹⁵

Die oberflächliche Venenthrombose als mögliche Differentialdiagnose der TVT

Oberflächliche und tiefe Venenentzündungen bzw. -thrombosen weisen bestimmte Gemeinsamkeiten auf und können sich auch gegenseitig beeinflussen.¹⁶

Zum Unterschied zur tiefen Venenthrombose geht eine oberflächliche Venenthrombose oft mit einer Entzündung einher und das Embolierisiko ist deutlich geringer.

Diagnostik der VTE

Am Beginn der Diagnostik stehen die Anamnese und Klinik. Mit gezielten Fragen, wie der Frage nach einer vorangegangenen Operation oder Immobilisation, kann man gut auf die Thrombosewahrscheinlichkeit schließen.

Ein weiteres diagnostisches Werkzeug ist der D-Dimer-Test. Ein negativer D-Dimer-Test schließt mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine TVT bzw. PAE aus.

Bei den weiterführenden bildgebenden Verfahren ist die Farbduplex-Sonographie die Methode der Wahl.

MR- und CT-Phlebographie finden hauptsächlich im Beckenvenenbereich Anwendung.

Thrombophiliediagnostik

Sie ist vor allem bei PatientInnen mit positiver Familienanamnese, bei jungen PatientInnen, sowie bei rezidivierenden Phlebothrombosen und bei Thrombosen mit ungewöhnlicher Lokalisation sinnvoll.

Hierbei werden APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden Mutation), AT-III-, Faktor-VIII-, Protein C und S -Aktivität, sowie APA (Lupus-Inhibitor, Anticardiolipin Ak, sowie Beta-2-Glykoprotein-1-Antikörper) und das Vorliegen der Prothrombin Mutation G20210A getestet.

Therapie der VTE

Therapieziele sind die Verhinderung der weiteren Ausbreitung der Thrombose und Auftreten bzw. Progression einer bereits vorhandenen PAE bzw. die Rekanalisierung der thrombosierten Gefäße.

Diese Ziele sollen durch folgende Maßnahmen erreicht werden:

- Frühe Mobilisierung
- Kompressionsbandagen, Stützstrümpfe
- Antikoagulation des plasmatischen Gerinnungssystems mittels Heparinen (niedermolekulares Heparin oder unfraktioniertes Heparin)

- Bei massiven Befunden ev. Fibrinolysetherapie nach eingehender Abwägung der Risiken (z.B. Blutungsrisiko, möglich Kontraindikationen etc.) und Nutzen (z.B. ausgeprägte Klinik, Phlegmasie, massive zentrale PAE mit kardiopulmonaler Einschränkung und drohendes Schockgeschehen etc.)

Zur Thrombose­therapie wird heute hauptsächlich niedermolekulares Heparin verabreicht. Das PAE-Risiko wird durch eine sofortige Antikoagulan­zientherapie deutlich gesenkt.¹⁷

In jedem Fall gilt: je schneller eine TVT diagnostiziert und behandelt wird, umso besser ist die Prognose.¹⁸

Heparintherapie

Parenteral (i.v., s.c.) verabreichtes Heparin greift an unterschiedlichen Stellen des Gerinnungssystems an und verhindert somit die Blutgerinnung. Für die Hemmung von Thrombin sind Antithrombin und Heparin notwendig. Die Gerinnungsfaktoren Xa und IXa werden durch Bindung von Antithrombin an Heparin ebenfalls gehemmt. Thrombin ist hierzu nicht notwendig.

Der Wirkungseintritt erfolgt sofort, hält aber nur einige Stunden an.

Zusätzliche Wirkungen von Heparin sind in hoher Dosis Plättchenaggregationshemmung, beschleunigter Abbau von Histamin und reduzierte Bildung von Aldosteron. Weiters besitzt Heparin eine Lipoproteinlipase, die Chylomikronen auflösen kann.

Körpereigenes Heparin, ein Polysaccharid, kommt in den Mastzellen und basophilen Granulozyten vor.

Es gibt 2 Möglichkeiten der Heparintherapie:

Unfraktioniertes Heparin (UFH)

UFH ist das Standardheparin, es wird in internationalen Einheiten angegeben, 1 mg entspricht 170 I.E.

Es hat seine gerinnungshemmende Wirkung über Faktor Xa und Thrombin. UFH ist auch aufgrund kurzer Halbwertszeit gut steuerbar, aber häufiges Monitoring ist notwendig. Es gibt ein sofort wirkendes Antidot (Protaminsulfat).

Niedermolekulares Heparin (NMH)

Zum Unterschied zum unfraktionierten Heparin hat das NMH kürzere Ketten, daher hemmen sie die Gerinnung v.a. über Faktor Xa. Es hat außerdem eine längere Halbwertszeit als UFH (ca. 2-4 Stunden nach i.v.-Gabe und 4-6 Stunden nach s.c.-Gabe). Es hat eine hohe Bioverfügbarkeit, daher ist regelmäßiges Monitoring nicht notwendig. Jedoch kann NMH nicht über die aPTT bestimmt werden, sondern nur über die Faktor-Xa-Aktivität, was nicht in jedem Krankenhaus möglich ist. Eine Antagonisierung mit Protaminsulfat ist nicht zu 100% möglich.

Beide Medikamente werden zur prä- und postoperativen Thrombose- und Embolieprophylaxe, sowie zur Therapie eingesetzt.

Die wichtigste Nebenwirkung von Heparin ist die heparininduzierte Thrombozytopenie. Man unterscheidet HIT I und HIT II, wobei HIT II größere Bedeutung hat. Das Risiko liegt bei Gabe von UFH bei 3% und bei Gabe von NMH bei 0,3%. Weitere unerwünschte Nebenwirkungen sind vor allem Blutungen, aber auch allergische Reaktionen, bei NMH vor allem an der Einstichstelle.

Therapiemöglichkeiten mit oralen Antikoagulanzen (OAK):

VKA-Therapie

Die Vitamin-K-Antagonisten Dicoumarol und Dicoumarol-Analoga hemmen die Synthese von Prothrombin, Faktor VII, IX und X in der Leber.

Das geschieht, indem sie den Carboxylierungsprozess von Glutaminsäure in Vorstufen von Gerinnungsfaktoren blockieren (z.B. Hemmung der Umwandlung von Descarboxy-Prothrombin in Prothrombin). Die Wirkung tritt erst nach 1-3 Tagen auf, da die Neubildung der Gerinnungsfaktoren erst startet, wenn die im Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren unter eine kritische Grenze abgesunken sind.

Die therapeutisch eingesetzten Medikamente sind Phenprocoumon (Marcoumar etc.), Acenocoumarol (Sintrom) und im angloamerikanischen Raum Warfarin.

Früher wurde die VKA-Therapie durch Bestimmung des Quick-Werts, der zwischen 15-30% liegen sollte, kontrolliert.

Dieser wurde vom INR (International Normalized Ratio) weitgehend abgelöst. Der INR-Wert sollte je nach Indikationsstellung meist im Bereich zwischen 2 und 3 liegen. Wegen des hohen Blutungsrisikos muss vor operativen Eingriffen die VKA-Therapie rechtzeitig abgesetzt werden. Vitamin-K-Antagonisten haben Wechselwirkungen mit den unterschiedlichsten Medikamenten. Im Gegensatz zu Heparin sind sie in der Schwangerschaft kontraindiziert, weil sie plazentagängig sind und vor allem um die 10. Schwangerschaftswoche Fruchtschäden am Ungeborenen - vor allem im Gesichtsbereich - verursachen können.

Thrombininhibitoren

Thrombinhemmer wurden ausgehend von Hirudin, einer stark gerinnungshemmenden Substanz aus dem Drüsensekret des Blutegels (*Hirudo medicinalis*), hergestellt. Dessen gentechnologisch hergestellten Derivate sind Lepirudin und Desirudin. Vor allem Desirudin senkt das Thromboserisiko signifikant. Lepirudin wird vorwiegend in der Therapie der HIT II eingesetzt.

Thrombinhemmer sind direkte Thrombininhibitoren, da Antithrombin (im Gegensatz zur Heparin-Therapie) nicht beteiligt ist.¹⁹

Neben den peptidischen Thrombininhibitoren gibt es auch synthetische Thrombininhibitoren, Bivalirudin, Argatroban, Ximelagatran/Melagatran (aufgrund von Hepatotoxizität vom Markt genommen) sowie nun neu auch Dabigatran.

Sie haben den Vorteil, dass sie weniger immunologische Reaktionen hervorrufen, dass keine Wechselwirkung mit der Nahrung zu erwarten ist und dass sie (im Falle von Dabigatran) keiner Dosisadaptation nach einer Gerinnungswertbestimmung bedürfen.²⁰

Faktor X Inhibitoren

Die Heparinoide Danaparoid-Natrium und Pentosanpolysulfat sind eine weitere Möglichkeit der Thromboseprophylaxe.

Sie werden auch bei der Behandlung einer heparininduzierten Thrombopenie (HIT) eingesetzt. Danaparoid-Natrium besteht aus Heparansulfat, Dermatansulfat und Chondroitinsulfat und hemmt Faktor Xa und Thrombin. Pentosanpolysulfat ist ein niedermolekulares Polysaccharid, dass selektiv Faktor Xa hemmt.²¹ Ein weiterer nun neu in Verwendung befindlicher Faktor X Inhibitor ist Rivaroxaban. Diese Substanz wurde in großen prospektiven Studien bei Patienten mit Vorhofflimmern sowie bei VTE-Patienten gegen VKA-Therapie mit Warfarin verglichen. Die Therapie mit Rivaroxaban zeigte sich der VKA-Therapie als nicht unterlegen.

Arterielle Thrombose

Die arterielle Thrombose ist nach den Embolien die häufigste Ursache für einen arteriellen Verschluss. Sie entsteht meist durch Arteriosklerose, weitere Ursachen können Gefäßprothesen, Polyglobulie, traumatische Gefäßwandschäden, Aortendissektion und Phlegmasia coerulea dolens sein. Embolisierende Abscheidungsthromben können sich auch infolge von Aneurysmen (Aneurysma dissecans) und Tumoren (Vorhofmyxom, Gefäßwandtumoren) bilden.²²

Der häufigste angiologische Notfall ist der arterielle Verschluss einer Extremität, der zu 70% durch eine arterielle Embolie ausgelöst ist.

Man erkennt den akuten Arterienverschluss an der 6-P-Regel nach Pratt:

- Pain (plötzlicher Schmerz)
- Paleness (Blässe)
- Paraesthesia (Missempfinden)
- Pulslessness (Pulslosigkeit)
- Paralysis (Lähmung)
- Prostration (Schocksymptomatik)

Therapie:

Erstmaßnahmen sind Tieflagern der betroffenen Extremität, Schmerzbekämpfung, Schockbekämpfung und Heparin-gabe. Dann wird eine Revaskularisation im Rahmen einer Embolektomie oder bei inkomplettem Verschluss eine lokale Lyse mit rtPA oder Urokinase und Vollheparinisierung durchgeführt. Essentiell ist das Erkennen der Emboliequelle.²³

Arterielle Thromboembolie bei Antiphospholipidsyndrom

Als lebensbedrohliche Folge einer arteriellen Embolie ist auch der cerebrale Insult zu nennen. Dieser wurde u.a. neben den arteriellen und venösen Thrombosen bei Antiphospholipidsyndrom in Studien untersucht. Dass bzw. ob Antiphospholipidantikörper die Thrombozytenaktivierung beeinflussen können und somit das Risiko einer arteriellen Thromboembolie bzw. eines cerebralen Insults erhöht, wurde bis jetzt nur in Tierversuchen bestätigt.²⁴ Bestimmte Komplexe (Beta-2-Glykoprotein-1-Antikörper-Komplexe) sollen dafür verantwortlich sein. Diese können in die Bindung von Gerinnungsfaktoren an Phospholipide eingreifen.²⁵

Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom ist ein Symptomenkomplex von kardiovaskulären Risikofaktoren, der mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist.²⁶ Das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung ist, so man am metabolischen Syndrom leidet, 1,5- bis 3-fach erhöht.²⁷ Es gibt unterschiedliche Definitionen des metabolischen Syndroms. Die am meisten verwendeten sind die Definitionen laut IDF und NCEP-ATP-III. Sie wurden auf Grundlage der WHO-Definition von 1998 entwickelt. Die Definition laut IDF (International Diabetes Federation) von 2005 ist die aktuellste Definition: Die abdominelle (viszerale) Fettsucht ist Voraussetzung für das Vorhandensein eines metabolischen Syndroms. Es ist ein Taillenumfang von über 94 cm beim Mann und über 80 cm bei der Frau gefordert.

Zusätzlich müssen zwei der folgenden Kriterien vorhanden sein:

1. Nüchternblutzucker über 100 mg/dl oder zuvor diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2
2. Blutdruck über 130/85 mm Hg oder bereits behandelte Hypertonie
3. Triglyceride über 150 mg/dl oder bereits eingeleitete Antiadipositastherapie
4. HDL-Cholesterin unter 40 mg/dl bei Männern und unter 50 mg/dl bei Frauen oder spezifische Therapie diesbezüglich²⁸

Eine weitere oft verwendete Definition ist die NCEP-ATP-III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III) von 2002:

Mindestens drei der oben genannten Kriterien müssen erfüllt sein, um ein metabolisches Syndrom diagnostizieren zu können. Der Unterschied zur IDF-Klassifikation besteht darin, dass der Taillenumfang beim Mann über 102 cm und bei der Frau über 88 cm sein muss.²⁹

Etwas veraltet ist mittlerweile die ursprüngliche Definition der WHO von 1998. Diese ist der Vollständigkeit halber hier aufgelistet:

Die Hauptkriterien sind Glukosetoleranzstörung oder Diabetes mellitus und/oder Insulinresistenz plus zwei der folgenden Kriterien:

1. Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang (Waist/Hip-Ratio) über 0,9 bei Männern und über 0,85 bei Frauen oder BMI über 30 kg/m²
2. Blutdruck über 140/90 mm Hg
3. Triglyceride über 150 mg/dl und/oder HDL-Cholesterin unter 35 mg/dl bei Männern und unter 39 mg/dl bei Frauen
4. Albuminausscheidung über 20 mg/l oder Albumin-Kreatinin-Verhältnis von über 30 mg/g³⁰

Vor allem in Amerika ist das metabolische Syndrom auch im Kindesalter stark im Zunehmen begriffen. Die Definitionen dieser Erkrankung im Kindesalter richten sich jedoch nach der Höhe der Perzentilenkurven.

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms variiert je nach Definition. Sie ist auch weltweit unterschiedlich hoch und nimmt mit dem Alter zu. Laut NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) leiden rund 35% der U.S.-AmerikanerInnen an metabolischem Syndrom und laut NCEP-ATP-III lag 1998 die Prävalenz in Deutschland bei den 18- bis 79-jährigen bei 15,6%. Es gibt auch ethnische Unterschiede: In den USA leiden zum Beispiel lateinamerikanische Frauen häufiger und afroamerikanische Männer weniger häufig an Adipositas bzw. am metabolischen Syndrom.³¹

Adipositas

Laut IDF-Definition ist die Grundlage des metabolischen Syndroms die abdominelle Adipositas. Als ihre Kenngröße hat sich der Taillenumfang bewährt.

Der BMI wird als Kenngröße der Adipositas verwendet.³²

- Übergewicht: über 25 kg/m²
- Adipositas Grad I: über 30 kg/m²
- Adipositas Grad II: über 35 kg/m²
- Adipositas Grad III: über 40 kg/m² (Adipositas per magna)

Der BMI wird folgendermaßen errechnet.³³

$$\text{Körpergewicht in kg}/(\text{Körpergröße in m})^2$$

Weiters kann man das Ausmaß der Adipositas mittels Hautfaltendickemessung (Antropometrie), CT oder MR messen. Ein neues Verfahren zur Messung des subkutanen Fettgewebes ist der Lipometer.

Epidemiologie

Laut NHANES steigt die Adipositasprävalenz seit 20 Jahren und ist mittlerweile zu einem großen gesundheitspolitischen Problem geworden.

Zwischen 1976 und 1980 hatten 14,5% der U.S.-Bevölkerung einen BMI über 30 kg/m², zwischen 1999 und 2000 waren es schon 30,5%.

Weiters waren 64% der über 20-jährigen U.S.-AmerikanerInnen übergewichtig (BMI über 25 kg/m²) und 4,7% hatten einen BMI über 40 kg/m².

Laut der „International Association for the study of Obesity“ ist Deutschland Europas Nummer eins bei der Anzahl an Übergewichtigen und Adipösen mit 58% der Frauen und 66% der Männer.³⁴ Die Prävalenz ist auch bei Kindern und Jugendlichen steigend, wobei 2006 15% der Kinder und Jugendlichen übergewichtig und 6,3% adipös waren.

Weltweit sind eine Milliarde Menschen übergewichtig und 300 Millionen Menschen adipös.³⁵

Ätiologie

Es wird zwischen primärer und sekundärer Adipositas unterschieden, wobei die primären Ursachen am weitaus häufigsten sind:

Primäre Adipositas

Genetische Faktoren

Der Energieverbrauch und somit auch der Grundumsatz sind familiär und individuell unterschiedlich.³⁶ Es wurden aber auch bereits über 25 Genomlokalisierungen gefunden, die im Falle von speziellen genetischen Dispositionen Adipositas hervorrufen können.³⁷ Monogene Mutationen am Melanocortinrezeptor 4 sind die häufigsten genetischen Ursachen, sie kommen bei circa 3% der Gesamtbevölkerung vor.³⁸

Weiters gibt es Mutationen des Leptingens. Adipöse haben häufig erhöhte Leptinwerte, daher vermutet man eine Leptinresistenz. Seltener sind die Genmutation GNB3-825T und Mutationen im FTO-Gen (fat mass and obesity associated gene).³⁹ Genetisch bedingte Adipositas kann auch mit Syndromen verbunden sein, am häufigsten findet man sie beim Prader-Willi- und beim Bardet-Biedl-Syndrom. Genetische Ursachen sind jedoch selten und erklären nicht das endemische Ausmaß von Adipositas in unserer Gesellschaft.⁴⁰

Lebensstil

Überernährung und Bewegungsmangel sind zwei wesentliche Gründe für die steigende Prävalenz von Adipositas in den westlichen Industrieländern.

Die Prävalenz ist auch unter den sozialen Schichten unterschiedlich. Am höchsten ist sie in den unteren Einkommensschichten.⁴¹

Psychische Faktoren

Vor allem Menschen mit Depressionen leiden auch häufig an Übergewicht und Adipositas.⁴² Hier ist auch der Konsum von Psychopharmaka, die eventuell zusätzlich antriebsmindernd wirken, als mögliche zusätzliche Ursache zu erwähnen.

Sekundäre Adipositas

*Neuroendokrinologische Erkrankungen*⁴³

- Morbus Cushing
- Hypothyreodismus
- Polyzystisches Ovarsyndrom (PCOS)
- Störungen des Hypothalamus durch Tumor, Entzündung, Trauma, Aneurysma

Medikamente

Vor allem Psychopharmaka, Antidiabetika und Kortison tragen zur Gewichtszunahme bei.⁴⁴

Grundlage der Adipositas sind hypertrophe und hyperplastische Fettzellen. Frauen haben generell einen höheren Körperfettanteil als Männer.⁴⁵

Man unterscheidet prinzipiell den androiden („Apfeltyp“) vom gynoiden („Birnentyp“) Fettverteilungstyp. Das Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus Typ 2 wird beim androiden Fettverteilungstyp wesentlich höher eingestuft.

Bei vermehrtem abdominellen Fett, wie es beim männlichen Fettverteilungstyp der Fall ist, werden freie Fettsäuren aus dem Fettgewebe zur Leber transportiert. Im Gegensatz dazu werden bei vermehrtem subkutanem Fett die Lipolyseprodukte in den Körperkreislauf freigesetzt.⁴⁶

Metabolisches Syndrom und thromboembolisches Risiko

Das metabolische Syndrom ist mit erhöhter Aktivität von Blutgerinnungsfaktoren, mit verminderter Fibrinolyse, endothelialer Dysfunktion und erhöhter Thrombozytenaktivität assoziiert und könnte somit prinzipiell zu thromboembolischen Geschehen führen.⁴⁷

Bei Dyslipidämie kommt es auch zu erhöhter Thrombinbildung. Auch Faktor III und VII korrelieren mit einem erhöhten BMI und Triglyceridwert.⁴⁸ Bei Insulinresistenz führt vor allem erhöhtes Fibrinogen und erhöhte Faktoren III und VII zu vermehrter Aktivierung der Gerinnungskaskade.

Bei Patienten mit erhöhtem viszeralem Fett entstehen inflammatorische Adipokine, wie TNF-Alpha, Leptin, Interleukin 6 und Angiotensinogen, die die Thrombozytenfunktion aktivierend beeinflussen.

TNF-Alpha und Leptin spielen auch eine Rolle bei der Entstehung der Insulinresistenz. TNF-Alpha hemmt die Insulin-Signalkaskade und Leptin soll eine erhöhte Plättchenaggregation bewirken.⁴⁹ Dies konnte jedoch bisher noch nicht in interventionellen Studien bestätigt werden. Bisher durchgeführte Leptininfusionen bei gesunden Probanden zeigten nur einen leichten Anstieg der Plättchenaggregation.⁵⁰ Interleukin 6 steigert auch die Produktion von C-reaktivem Protein bei adipösen Personen.⁵¹

Der Angiotensin II Rezeptor soll über das RAA-System und auch über die PAI-1-Expression zu Thrombosen führen.⁵²

Adiponectin korreliert, im Gegensatz zu den oben angeführten inflammatorischen Adipokinen, negativ mit erhöhtem viszeralem Fett und wirkt auch antithrombogen.

Es steigert die Insulin-Signalkaskade und hemmt entzündliche Prozesse an der Endothelwand durch Hemmung von TNF-Alpha.⁵³ Weiters soll Adiponectin die NO-Produktion stimulieren.⁵⁴

Neben dem erhöhten Risiko einer venösen Thrombose und eines Diabetes mellitus haben PatientInnen mit metabolischem Syndrom auch ein höheres Risiko einer Koronararterienerkrankung und eines Infarkts, wie diverse klinische Studien bestätigen.

Therapie und Prognose des metabolischen Syndroms⁵⁵

Die 3 Säulen der Basistherapie des metabolischen Syndroms sollten sein:

1. Ernährungsumstellung und Kalorienreduktion
2. Bewegungstherapie (Ausdauertraining)
3. Verhaltenstherapie

Zusätzlich ist in Abhängigkeit von den Lipidparametern der PatientInnen auch eine Statintherapie zu erwägen bzw. ab Adipositas Grad III chirurgische Eingriffe, wie Magenband oder Roux-en-Y-Magenbypass zu überlegen.

Die Gewichtsreduktion hat einen enormen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung: Bei einer Gewichtsreduktion von 10 kg Körpergewicht kann das Gesamtmortalitätsrisiko um über 20% gesenkt werden.

Antiphospholipidantikörper

APA sind eine heterogene Gruppe von Immunglobulinen (Autoantikörper)⁵⁶, die in 2% der Bevölkerung vorkommen.⁵⁷ Sie richten sich gegen Plasmaproteine und reagieren mit anionischen Phospholipiden. APA gehen mit einer ausgeprägten Thrombophilie, bzw. einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle Thrombosen einher.⁵⁸

Bisher gibt es drei gesicherte Antikörper, die mit solchen thrombotischen Erkrankungen assoziiert sind:

1. Lupus Antikoagulans (LA)
2. Anti Cardiolipin Antikörper (CL)
3. Anti Beta 2 Glykoprotein 1 Antikörper (Beta-2-GP-1-Ak)⁵⁹

Weiters wird vermutet, dass folgende Faktoren auch einen Einfluss haben: Prothrombin, Protein C, Protein S, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), Annexin V und tissue factor (Faktor III).⁶⁰

Der Pathomechanismus ist bis heute noch nicht verstanden. Paradox scheint, dass bei einer verlängerten Plasmagerinnungszeit (aPTT) thrombembolische Ereignisse entstehen, wo bei einem solchen Laborphänomen doch normalerweise Blutungen zu erwarten wären.⁶¹ Diese Verlängerung wird wie folgt verstanden:

Die Antiphospholipidantikörper (gerichtet gegen Phospholipide) interagieren im Rahmen des Testgeschehens mit Blutbestandteilen und können somit zu einer Verlängerung der aPTT führen.

Antiphospholipidantikörpersyndrom (APS)

Das APS ist eine nicht inflammatorische, häufig rezidivierende Erkrankung, die mit dem Nachweis von APA im Plasma korreliert.

Es treten venöse und/oder arterielle Thrombosen bzw. wiederholte Spontanaborte auf und es kommt gehäuft bei jungen Frauen vor.⁶² Angaben zur Prävalenz der Antikörper in der Bevölkerung sind schwierig, weil viele PatientInnen asymptomatisch sind.⁶³

Die Erstbeschreibung von APA erfolgte 1952. Man fand heraus, dass 10% der PatientInnen mit systemischem Lupus Erythematoses LA-positiv waren.⁶⁴ Vor allem in den letzten 25 Jahren wurden große Anstrengungen zum besseren Verständnis dieses Erkrankungsbildes unternommen.

Als Folge dieser Forschungstätigkeit wurden 1999 die Sapporo-Kriterien publiziert.⁶⁵ Darin wurde zwischen primärem APS (ohne Grunderkrankung) und sekundärem APS unterschieden. Beim sekundären APS besteht eine Grunderkrankung, meist sind es Autoimmunerkrankungen, vor allem der SLE kommt hier häufig vor.⁶⁶

In den neu überarbeiteten Kriterien (Sydney Kriterien) unterscheidet man nun nicht mehr zwischen primärem und sekundärem APS, da es auch keine klinische Relevanz hat.⁶⁷

Im Unterschied zu den Sapporo Kriterien müssen nun zwei positive Befunde der Antikörper mit einem Mindestabstand von drei Monaten vorliegen (in den alten Kriterien waren es noch sechs Wochen).

Weiters muss mindestens ein klinisches und ein laborchemisches Kriterium erfüllt sein, um ein APS diagnostizieren zu können:

Klinische Kriterien

Thrombosen

Eine oder mehrere arterielle oder venöse Thrombose/n oder Thrombose/n der kleinen Gefäße, histologisch nachgewiesen ohne Entzündung der Gefäßwände in jedem beliebigen Gewebe oder Organ.

Intrauteriner Fruchttod

Mindestens ein intrauteriner Fruchttod nach der 10. Schwangerschaftswoche (SSW) bei normaler Morphologie des Fetus (spezifischstes Kriterium).

Frühgeburt

Mindestens eine Frühgeburt vor der 34. SSW aufgrund von Eklampsie, schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz.

Spontanaborte

Drei oder mehr Spontanaborte vor der 10. SSW bei Ausschluss von anatomischen und hormonellen Erkrankungen der Mutter, sowie Ausschluss von maternalen und paternalen hereditären Erkrankungen (sensitivstes Kriterium).

Laborkriterien

Ein pathologischer Laborparameter muss mindestens zweimal im Abstand von 12 Wochen nachgewiesen werden.

Lupusantikoagulans

Cardiolipinantikörper

IgG und/oder IgM im Serum oder Plasma

Beta 2 Glykoprotein 1 Antikörper

IgG und/oder IgM im Serum oder Plasma

Mit APS assoziierte Erkrankungen, die nicht in die neu überarbeiteten Kriterien aufgenommen wurden, sind Trombozytopenie, Herzklappenerkrankungen, Livedo retikularis, Nephropathie und neurologische Erkrankungen.

Eventuell assoziierte Laborparameter, die auch nicht in die Sydney-Kriterien aufgenommen wurden, sind IgA CL, IgA Beta-2-GP-1-Ak, Phosphatidylserin-Ak, Phosphatidylethanolamin-Ak, Prothrombin-Ak und Antikörper gegen den Phosphatidylserin-Prothrombin-Komplex.

Neu ist auch (wie bereits oben kurz ausgeführt), dass die Zeitspanne zwischen den zwei Tests von sechs Wochen auf 12 Wochen verlängert wurde. Das hat den Vorteil, dass ein unter Umständen falsch-positives Testergebnis, wie durch einen länger persistierenden Infekt, vermieden werden kann.

Es sollten auch nicht mehr als fünf Jahre zwischen klinischer Manifestation und Labortest liegen.⁶⁸

Diagnose

Bei Auftreten von venösen oder arteriellen Thrombosen bei PatientInnen ohne Risikofaktoren, bei wiederholten Spontanaborten, Thrombozytopenie oder Autoimmunerkrankungen sollte an APS gedacht werden.⁶⁹ Gemessen wird die phospholipidabhängige Verlängerung der Plasmagerinnungszeit, wobei eine verlängerte Plasmagerinnungszeit pathologisch ist.⁷⁰

Zur Diagnose von APS sind ein Koagulations- und ein Immunoassay (ELISA) notwendig.⁷¹

Lupusantikoagulans-Test

Zum Nachweis von LA benötigt man mindestens zwei unterschiedliche Koagulationstests,⁷² zum Beispiel aPTT (partielle Thromboplastinzeit) und dilute Russell's viper venom time zur Bestimmung der Gerinnungszeit.

Zur Diagnose von APS benötigt man einen Screening- und einen Bestätigungstest. Zusätzlich kann man nach positivem Screeningtest einen Plasmatauschversuch machen.

Screeningtest

Dafür werden die Koagulationstests lupussensitive aPTT, dilute Russell's viper venom time (dRVVT) oder Kaolin clotting time (KCT) verwendet.

Lupussensitive aPTT

Zwei Plasmaproben, eines mit hoher und eines mit niedriger Lupussensitivität, werden untersucht. Bei niedriger Lupussensitivität erwartet man keine verlängerte Gerinnungszeit bzw. aPTT, bei hoher Lupussensitivität erwartet man eine Verlängerung der aPTT.

Dilute Russell's viper venom time (dRVVT)

Das Gift der *Vipera russelli* enthält ein Enzym, das den Faktor X aktiviert. Bei Zugabe von LA zur Plasmaprobe kommt es zur Verlängerung der Gerinnungszeit, weil die Phospholipide gehemmt werden. Aus der Gerinnungszeit und der Gerinnungszeit nach Zugabe von Phospholipiden ergibt sich die Lupus Ratio.⁷³ Der dRVVT ist der beste und sensitivste Test.⁷⁴

Kaolin clotting time (KCT)

Thrombozytenarmes Plasma wird mit Kaolin, einem Oberflächenaktivator, inkubiert und nach Rekalzifizierung die Gerinnungszeit gemessen.

Plasmatauschversuch

Thrombozytenfreies Normalplasma wird mit dem Plasma der PatientInnen vermischt und mittels aPTT, dRVVT oder KCT die Gerinnungszeit bestimmt.

Bestätigungstest

Zu den positiven Plasmaproben wird Phospholipid hinzugegeben. Das normalisiert die Gerinnungszeit neuerlich, da nun die Antiphospholipidantikörper mit den Phospholipiden interagieren.

Cardiolipin-Test

Der CL-Nachweis wird mittels Immunassays (ELISA) bestimmt.⁷⁵ Anticardiolipin wird auch beim Nachweis von Syphilis verwendet.⁷⁶ Im Gegensatz zu den Koagulationstests sind ELISA eher unspezifisch, da sie alle vorhandenen Antikörper detektieren.⁷⁷ Wenn beide Tests (LA- und CL-Test) positiv ausfallen, hat man die 50%ige Wahrscheinlichkeit eines APS.⁷⁸

Beta-2-GP-1-Ak-Test

Die Testung auf Beta-2-GP-Ak ist neu in die Sydney-Kriterien aufgenommen worden und erfolgt wie beim Anticardiolipin-Test mittels ELISA. Da dieser Test sehr spezifisch ist, wird überlegt, Beta-2-GP-1-Ak-Tests künftig gegen aCL-Test auszutauschen.⁷⁹ Wenn Plasma-Beta-2-GP-1 an eine hydrophile Oberfläche, wie Thrombozyten, Endothelzellen oder Monozyten bindet, kommt es zu einer Konformationsänderung und Neoepitope bilden sich aus.⁸⁰ Beta-2-GP-1-Ak haben fünf Domänen. Getestet wird an Domäne 1, da sie am stärksten mit thrombembolischen Ereignissen assoziiert ist.⁸¹

Probleme bei der Diagnostik

Es gibt unterschiedliche Meinungen welcher Test am besten zum Nachweis der Antikörper geeignet sei.⁸²

Ein Störfaktor bei allen funktionellen Testverfahren ist jedenfalls die Therapie mit oralen Antikoagulanzen. Sie verlängern die Gerinnungszeit und ein Nachweis eines Lupus-Inhibitors ist dann nicht mehr möglich.

APA können assoziiert sein mit:

- Medikamenteneinnahme (Procainamid, Phenytoin, Chlorpromazin)
- Infektionserkrankungen (EBV, VZV, Hepatitis,...)
- Malignome, zum Beispiel Bronchial- und Mammacarcinom
- Neurologische Erkrankungen, wie Sneddon-, Guillain-Barré- und Behcet-Syndrom⁸³

Katastrophales APS

Bei diesen seltenen sehr schweren Verläufen des APS kommt es auf Basis von multiplen Gefäßverschlüssen zum akuten Nierenversagen und schließlich zum Multiorganversagen. Therapieversuch der Wahl ist die Gabe von systemischen Antikoagulation, Glucocorticoiden, Immunsuppressiva und - als ultima ratio Methode - die Plasmapherese.⁸⁴

Möglicher Zusammenhang zwischen positiven Antiphospholipidantikörpern und erhöhtem BMI

Einführung

Wie oben ausgeführt sind sowohl Übergewicht als auch APA unabhängige VTE-Risikofaktoren.⁸⁵

Bisher konnte noch nicht ausreichend geklärt werden, welche Faktoren bei adipösen Personen zu venösen Thrombosen und zu Thromboembolien führen.

In der klinischen Praxis fällt auf, dass viele APA-positive PatientInnen übergewichtig sind. Die Frage nach dem Zusammenhang dieser beiden Faktoren wird in dieser Diplomarbeit behandelt.

In der rezent publizierten Arbeit „prevalence of metabolic syndrome in primary antiphospholipid syndrome patients“ von Medina wurden 58 PatientInnen mit Antiphospholipidsyndrom auf die gängigsten kardiovaskulären Risikofaktoren bei metabolischem Syndrom untersucht. Diese waren Hypertriglyceridämie, niedriges HDL und erhöhter Bauchumfang.

Zusätzlich wurden Insulinspiegel, Blutzuckerspiegel, die restlichen Fettstoffwechselprodukte, CRP und Blutdruck untersucht. Das metabolische Syndrom wurde auf Basis aller drei internationalen Definitionen (WHO, ATP III und IDF) bestimmt.

Bei dieser Querschnittsstudie zeigte sich kein Zusammenhang dieser Stoffwechselfaktoren mit dem Auftreten eines Antiphospholipidantikörpersyndroms: Von den untersuchten 58 PatientInnen (49 Frauen, 9 Männer) war die Prävalenz von metabolischem Syndrom 17,2% unter Anwendung der WHO-Kriterien, laut ATP III-Definition waren es 34,5% und 37,9% bei Anwendung der IDF-Kriterien. Im Vergleich zur Normalbevölkerung war der Prozentsatz gleich hoch wie bei metabolischem Syndrom laut WHO und ATP III-Kriterien und sogar niedriger bei metabolischem Syndrom laut IDF-Kriterien.⁸⁶

In der bereits 2004 publizierte Untersuchung „Interleukin-6 and antiphospholipid antibodies in women with contraceptive-related thromboembolic disease“ von Salobir konnte auch kein Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und Beta-2-GP-1-Ak der IgM-Klasse, beziehungsweise anderen Parametern des metabolischen Syndroms festgestellt werden:

Bei 30 Frauen (Durchschnittsalter 41 Jahre) wurden IL-6 (ein prokoagulierend wirkendes Zytokin), Beta-2-GP-1-IgM, IgG -und IgA-Ak, Cardiolipin-IgG -und IgM-Ak sowie Phosphatidylserin-IgM- und IgG-Ak untersucht.

16 Patientinnen nahmen während des thromboembolischen Ereignisses orale Kontrazeptiva ein, 14 Patientinnen nahmen keine ein.

37 gesunde, altersgematchte Frauen bildeten die Kontrollgruppe. Die Patientinnen wurden durchschnittlich über 3,5 Jahre nach dem thrombembolischen Ereignis überwacht.

Das Ergebnis der Studie war, dass IL-6 (im Vergleich zur Kontrollgruppe) und Beta-2-GP-1-Ak der IgM-Klasse (im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur Gruppe, die keine oralen Kontrazeptiva einnahm) bei den Patientinnen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, erhöht war.

Das legt den Verdacht nahe, dass Kontrazeptiva-Einnahme die Produktion von IL-6 stimuliert, und das wiederum die Produktion von Beta-2-GP-1-Ak stimulieren könnte. Auffällig war, dass die Gruppe, die keine oralen Kontrazeptiva einnahm, einen höheren BMI hatte. Jedoch ist ein erhöhter BMI auch mit erhöhten IL-6-Werten assoziiert.⁸⁷

Es folgte 2007 eine weitere Untersuchung von Salobir,

„Anti-beta2-glycoprotein-1-antibodies of IgM class are linked to thrombotic disorders in young women without autoimmune disease“, in der 68 junge Frauen (<45 Jahre) ohne Autoimmunerkrankung und geringem Thromboserisiko in der stabilen Phase sechs Monate bis sechs Jahre nach TVT, Myokardinfarkt oder lakunärem Cerebralinfarkt auf Beta-2-GP-1-Ak der IgM-Klasse untersucht wurden. Gegenüber stand eine gesunde, altersgematchte Kontrollgruppe von 37 Probandinnen. Die Patientinnen hatten signifikant höhere Beta-2-GP-1-IgM-Ak im Vergleich zur Kontrollgruppe. Jedoch korrelierten sie negativ zum BMI und zu anderen Parametern des metabolischen Syndroms (erhöhte Waist/Hip-Ratio, Triglyceride, erhöhter Insulinspiegel und erhöhtes PAI-1-Antigen sowie erniedrigtes HDL).

Gleich wie bei der Untersuchung 2004 konnte auch hier kein Zusammenhang zwischen Parametern des metabolischen Syndroms und Beta-2-GP-1-IgM-Ak hergestellt werden.⁸⁸

Eine Studie bezüglich Thromboserisiko bei übergewichtigen Kindern von Pascut 2009 „Antiphospholipid antibodies and lipoprotein (a) in obese children“ zeigte bezüglich APA auch keine klaren Ergebnisse.

Drei unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, Antiphospholipidantikörper, Lipoprotein a (Lp a) und Übergewicht wurden in einer alters- und geschlechtsgematchten Studie mit 280 Kindern untersucht. Davon waren 190 Kinder übergewichtig (Alter von 2-17 Jahre, BMI >97. Perzentile). Diese wurden noch einmal unterteilt in 113 präpubertäre (<13 Jahre) und 77 pubertäre (>13 Jahre) Kinder. Sie hatten abgesehen vom Übergewicht keine weiteren Erkrankungen. In der Kontrollgruppe waren 30 gesunde Kinder (4-16 Jahre), 20 waren davon präpubertär und 10 pubertierend. Weiters waren 60 gesunde Männer und Frauen (30 Männer, 30 Frauen, 27-48 Jahre alt) in der Kontrollgruppe.

Bei den Antiphospholipidantikörpertests (ELISA von Beta-2-GP-1-Ak, Cardiolipin-Ak, Phosphatidylserin-Ak, Phosphatidylinositol, Phosphatidsäure) konnte kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Nur bei drei der 113 übergewichtigen <13-Jährigen und bei zwei der übergewichtigen >13-Jährigen konnten APA nachgewiesen werden. Auch bei Lipoprotein a konnte keine statistisch relevante Erhöhung der Lp a bei übergewichtigen Kindern festgestellt werden.

Hier haben die Erwachsenen ein höheres Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Kein Kind hatte gleichzeitig erhöhte APA und Lp a.⁸⁹

Ziel unserer retrospektiven Studie war nun Unterschiede im BMI bei VTE-PatientInnen mit oder ohne positiven Lupus Inhibitor zu evaluieren.

Methodik

Die StudienteilnehmerInnen waren PatientInnen der klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz. Diese PatientInnen waren dort wegen einem VTE Ereignis in den Jahren 2006 bis 2010 in Betreuung. Kontrollen wurden an der Gerinnungsambulanz der klinischen Abteilung für Angiologie durchgeführt.

Dort erfolgte auch die Bestimmung des plasmatischen und molekulargenetischen Thrombophiliescreenings als Routinemaßnahme zur Abklärung bezüglich Thrombophilie.

Im Rahmen des Thrombophiliescreenings wurde auf Lupusantikoagulans, Cardiolipin-Ak und Beta-2-GP-1-Ak getestet, sowie Alter, Größe, Gewicht und BMI der PatientInnen im Rahmen des angiologischen Risikoprofils erhoben.

Die Mittelwerte und Mediane sowie deren Standardabweichungen wurden mittels SPSS 17.0 errechnet. Eine statistische Signifikanz wurde mit einem p-Wert <0.05 angenommen.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristika der StudienteilnehmerInnen. Es wurden 1.077 VTE-PatientInnen in die Studie eingeschlossen, wobei 105 PatientInnen einmalig positiv auf Lupusantikoagulans getestet und 20 PatientInnen mindestens zweimal positiv auf LA getestet wurden. Die verbleibenden 952 PatientInnen hatten keinen positiven Lupus Inhibitor.

Weiters hatten drei der getesteten Personen rezidivierend positive Beta-2-GP-1-Ak und sieben hatten rezidivierend positive Cardiolipin-Ak-Bestimmungen.

Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug 49,5 (± 17.1) Jahre, das Durchschnittsgewicht 77 kg (± 18.3), die Durchschnittsgröße 168,1 cm (± 21.2) und der durchschnittliche BMI 26,5 (± 5.9).

Tabelle 1: Patientencharakteristika

n	1077
rez. pos. Lupus-Inhibitor, n(%)	20(1.9)
einmalig pos. Lupus-Inhibitor, n(%)	105(9.7)
rez. pos. Beta 2 Glykoprotein1 Ak., n(%)	3(0.3)
rez. pos. Anti Cardiolipin Ak., n(%)	7(0.6)
Alter in Jahren, Mean(\pm SD)	49.5(± 17.1)
Gewicht in kg, Mean(\pm SD)	77.0(± 18.3)
Größe in cm, Mean(\pm SD)	168.1(± 21.2)
BMI in kg/m ² , Mean(\pm SD)	26.5(± 5.9)

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden die Werte zwischen PatientInnen mit rezidivierend positiven Lupus-Inhibitor und PatientInnen ohne positiven Lupus-Inhibitor verglichen (Tabelle 2). Die Anzahl der PatientInnen mit mehrmals pos. Lupus-Inhibitor war mit 20 Personen sehr gering im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne pos. Lupus-Inhibitor.

Es fand sich keine statistische Signifikanz, weder beim BMI ($p=0.4$) noch beim Körpergewicht ($p=0.7$).

Tabelle 2: Vergleich von PatientInnen mit mehrmals positiver Bestimmung auf Lupus-Inhibitor verglichen mit PatientInnen ohne positive Bestimmung auf Lupus-Inhibitor

	rez. pos. Lupus-Inhibitor	kein pos. Lupus-Inhibitor	p-value
n	20	991	
Alter in Jahren, Mean(\pm SD)	53.7(\pm 20.8)	49.4(\pm 17.1)	0.3, ns
Gewicht in kg, Mean(\pm SD)	78.9(\pm 14.2)	77.0(\pm 18.4)	0.7, ns
Größe in cm, Mean(\pm SD)	169.1(\pm 9.4)	168.1(\pm 21.4)	0.8, ns
BMI in kg/m^2 , Mean(\pm SD)	27.6(\pm 5.5)	26.4(\pm 5.9)	0.4, ns

Da PatientInnen mit einem einmaligen spontanen VTE-Geschehen prinzipiell die Indikation für eine längerfristige Antikoagulation mit einem VKA haben und eine Kontrolle des Lupus-Inhibitors unter VKA Therapie nicht möglich ist, haben wir auch die erhobenen Werte von PatientInnen mit einem zumindest einmalig positiven Lupus-Inhibitor mit jenen von PatientInnen ohne Lupus-Inhibitor verglichen. Wir konnten zeigen, dass die PatientInnen mit zumindest einmalig positivem Lupus-Inhibitor im Vergleich zu den PatientInnen ohne positiven Lupus-Inhibitor einen signifikant höheren BMI ($p=0.0001$) und auch ein signifikant höheres Körpergewicht ($p=0.02$) hatten (Tabelle 3).

Der BMI beträgt bei PatientInnen mit einmalig positivem Lupus-Inhibitor durchschnittlich 28,4 (\pm 5.5), der BMI der Vergleichsgruppe ohne positives Lupusantikoagulans ist mit 26,3 (\pm 5.9) statistisch signifikant geringer.

Tabelle 3: Vergleich von PatientInnen mit zumindest einmalig positiver Bestimmung auf Lupus-Inhibitor verglichen mit PatientInnen ohne positive Bestimmung auf Lupus-Inhibitor

	Zumindest einmalig pos. Lupus-Inhibitor	Kein pos. Lupus-Inhibitor	p-value
n	104	907	
Alter in Jahren, Mean(\pm SD)	52.3(\pm 19.0)	49.2(\pm 16.9)	0.1, ns
Gewicht in kg, Mean(\pm SD)	80.9(\pm 15.2)	76.6(\pm 18.6)	0.02
Größe in cm, Mean(\pm SD)	168.8(\pm 9.1)	168.0(\pm 22.2)	0.5, ns
BMI in kg/m ² , Mean(\pm SD)	28.4(\pm 5.5)	26.2(\pm 5.9)	0.0001

Diskussion

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass VTE-PatientInnen mit einem zumindest einmalig positiven Lupus-Inhibitor einen signifikant höheren BMI bzw. ein signifikant höheres Körpergewicht haben als PatientInnen ohne pos. Lupus-Inhibitor.

Ein Zusammenhang zwischen Antiphospholipidantikörper-Positivität und Übergewicht bzw. Adipositas oder metabolischem Syndrom liegt nahe.

Bezüglich des Zusammenhanges zwischen erhöhten BMI und positiven Beta-2-GP-1-Ak und Cardiolipin-Ak kann keine Aussage gemacht werden, da zu wenige PatientInnen positiv getestet wurden (nur drei Patienten hatten positive Beta-2-GP-1-Ak und sieben PatientInnen hatten positive Cardiolipin-Ak).

Dass der überwiegende Anteil der PatientInnen nur einmal positiv getestet wurde, ist dadurch zu erklären, dass nach erstmaligem Auftreten vor allem eines spontanen thromboembolischen Ereignisses und zusätzlich positivem Lupus-Inhibitor eine oft längerfristige orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten eingeleitet wird.

Die Sydney-Kriterien besagen zwar, dass nach 12 Wochen der Lupusantikoagulans-Test (z.B. mit einem Russel Venom Viper Test) wiederholt werden muss, dies wird jedoch in der Praxis nicht angewandt, da für die Bestimmung die OAK-Therapie abgesetzt werden müsste, weil der Test unter OAK mit einem VKA nicht aussagekräftig ist (bereits oben ausgeführt).

Der Lupusantikoagulans-Test ist prinzipiell ein unspezifischer Test, da er bei akuten Prozessen, wie einer Entzündung deutlich pathologisch sein kann. Die PatientInnen waren zum Zeitpunkt der Visite an unserer Ambulanz in einem stabilen AZ und es bestand zumindest klinisch kein Hinweis auf eine akute Infektion. Eine latente Infektion als mögliche Ursache des APA ist natürlich nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen.

Dass Lupusantikoagulans-positive PatientInnen zu Übergewicht und Adipositas bzw. metabolischem Syndrom neigen, sollte künftig in der Diagnostik und vor allem in die Therapie mit einfließen.

Unsere Ergebnisse sollten jedenfalls in einer prospektiven Studie bestätigt werden. Eine Interventionsstudie eventuell mit Kontrollen des Lupus-Inhibitors nach Gewichtsreduktion scheint ebenso sinnvoll.

Literaturverzeichnis

1. Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. München: Elsevir GmbH; 2004. S. 233.
2. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 785.
3. Ludwig L, Kania U, Schild H. Angiologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Thieme; 1998. S. 182.
4. Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. München: Elsevir GmbH; 2004. S. 233.
5. Fauci B, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrisons Innere Medizin. M. Dietel, N. Suttorp, M. Zeitz. S. 913.
6. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 785 ff.
7. Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. München: Elsevir GmbH; 2004. S. 233
8. Kemkes-Matthes B. Blutgerinnung und Thrombose. Stuttgart: Thieme; 2001. S. 71 ff.
9. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 786.
10. Kemkes-Matthes B. Blutgerinnung und Thrombose. Stuttgart: Thieme; 2001. S. 72 ff.
11. Ludwig M, Kania U, Schild H. Angiologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Thieme; 1998. S. 181 ff.
12. Kemkes-Matthes B. Blutgerinnung und Thrombose. Stuttgart: Thieme; 2001. S. 76.
13. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 783.
14. Böcker, Denk, Heitz. Pathologie. München: Elsevir GmbH; 2004. S. 234.
15. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 801.
16. Kappert A. Lehrbuch und Atlas der Angiologie. Schulte K-L, editor. Berlin: Verlag Hans Huber, Bern; 1998.
17. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 786 ff.
18. Ludwig M, Kania U, Schild H. Angiologie in Klinik und Praxis. Stuttgart, New York: Thieme; 1998. S. 183.
19. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Ruth P, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen kompakt. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2005. S. 248 ff.
20. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Elsevir GmbH; 2005. S. 536.
21. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Ruth P, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 2008. S. 517.
22. Henne-Bruns D, Düring M, Kremer B. duale Reihe Chirurgie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2008. S. 1116.
23. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 799 f.
24. Arvieux J, Roussel B, Pouzol P, Colomb M. Platelet activating properties of murine monoclonal antibodies to beta2-glycoprotein I. Thromb Haemost. 1993;70:336-41.
25. Lutters B, Meijers J, Derksen R, Arnout J, de Groot P. Dimers of Beta2-glycoprotein I mimic the in vitro effects of beta2-glycoprotein I -anti-beta2-glycoprotein I antibody complexes. J Biol Chem. 2000;276:3060-7.
26. Ludvik B. Metabolisches Syndrom/Diagnose. [Web Page] Wien: Universimed Publishing GmbH; 2003-2009 [updated 2003-2009; cited 8.4.2010]; Available from: <http://akh-consilium.at/indikation/Metabolisches-Syndrom/Diagnose>.
27. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 1861.
28. Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, (Hrsg.). Handbuch Essstörungen und Adipositas. Heidelberg: Springer; 2008. S. 274.

29. Bray G, Bouchard C. Handbook of Obesity. Clinical Applications. New York: Informa Healthcare 2008. S. 19.
30. Ludvik B. Metabolisches Syndrom/Diagnose. [Web Page] Wien: Universimed Publishing GmbH; 2003-2009 [updated 2003-2009; cited 13.4.2010]; Available from: <http://akh-consilium.at/indikation/Metabolisches-Syndrom/Diagnose>.
31. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrisons Innere Medizin Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 1859.
32. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 680.
33. Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, (Hrsg.). Handbuch Essstörungen und Adipositas Heidelberg: Springer; 2008. S. 251.
34. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrisons Innere Medizin Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 579.
35. Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, (Hrsg.). Handbuch Essstörungen und Adipositas. Heidelberg: Springer; 2008. S. 255.
36. Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, (Hrsg.). Handbuch Essstörungen und Adipositas. Heidelberg: Springer; 2008. S. 247.
37. Bray G, Bouchard C. Handbook of Obesity. Clinical Applications New York: Informa Healthcare; 2008. S. 11.
38. Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, (Hrsg.). Handbuch Essstörungen und Adipositas. Heidelberg: Springer; 2008. S. 250.
39. Herold G. Innere Medizin. Köln: Herold, G.; 2010. S. 680
40. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 579.
41. Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, (Hrsg.). Handbuch Essstörungen und Adipositas. Heidelberg: Springer; 2008. S. 256.
42. Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, (Hrsg.). Handbuch Essstörungen und Adipositas. Heidelberg: Springer; 2008. S. 297 ff.
43. Bray G, Bouchard C. Handbook of Obesity. Clinical Applications. New York: Informa Healthcare; 2008. S. 3 ff.
44. Herpertz S, De Zwaan M, Zipfel S, (Hrsg.). Handbuch Essstörungen und Adipositas. Heidelberg: Springer; 2008. S. 254.
45. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 578.
46. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 1860.
47. Raynaud E, Pérez-Martin A, Brun J, Aissa-Benhaddad A, Fédou C, Mercier J. Relationship between fibrinogen and insulin resistance. *Arteriosclerosis*. 2000;150(2):365-70.
48. Carvalho de Sousa J, Bruckert E, Giral P, al. e. Coagulation factor VII and plasma triglycerides. Decreased catabolism as a possible mechanism of factor VII hyperactivity. *Haemostasis*. 1989;19(3):125-30.
49. Nakata M, Yada T, Soejima N, Maruyama I. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes*. 1999;48(2):426-9.
50. Ozata M, Avcu F, Durmus O, Yilmaz I, Ozdemir I, Yalcin A. Leptin does not play a major role in platelet aggregation in obesity and leptin deficiency. *Obes Res*. 2001;9(10):627-30.
51. Blake G, Ridker P. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(4):37-42.
52. Nickenig G. Should angiotensin II receptor blockers and statins be combined? *Circulation*. 2004;110(8):1013-20.
53. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, al. e. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941-6.

54. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon M. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2003;278(45):45021-6.
55. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Herold, G.; 2010. S. 681 ff.
56. de Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005 Aug;3(8):1854 ff.
57. Ginsburg K, Liang M, Newcomer L, Goldhaber S, Schur P, Hennekens C, al. e. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1992;117:992-1002.
58. Walker I, Greaves M, Preston F. Haemostasis and thrombosis task force, British Committee for standards in haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol.* 2001;114:512-28.
59. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):297.
60. Malia R, Kitchen S, Greaves M, Preston F. Inhibition of activated protein C and its cofactor protein S by antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol.* 1990;76:101-07.
61. Roubey R. Update on antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:74-8.
62. de Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005 Aug;3(8): 1854.
63. Bick RL. *Disorders of Thrombosis and Hemostasis.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. S. 313.
64. Bergmann F, Hempel M. *Klinik und Diagnostik des Antiphospholipid-Syndroms.* Hannover: Schlattauer GmbH; 2008 [updated 2008; cited 8.8.2011]; Available from: www.haemostaseologie-online.com.
65. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295.
66. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet.* 1999 Apr 17;353(9161):1348
67. Levine J, Branch D, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752-63.
68. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):296 f.
69. Creagh M, Malia R, Cooper S, Smith A, Duncan S, Greaves M. Screening for the lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *J Clin Pathol.* 1991;44:45-7.
70. Roubey R. Update on antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12: 74-8.
71. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):296
72. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet.* 1999 Apr 17;353(9161):1351.
73. Thomas L. *Labor und Diagnose.* Stiegler H, Krieg M, editors. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 2005. S. 893 f.

74. Bick R. The antiphospholipid thrombosis syndromes: fact, fiction, confusion and controversy. *Am J Clin Pathol.* 1993;100:477-80.
75. Thomas L. Labor und Diagnose. Stiegler H, Krieg M, editors. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 2005. S. 894.
76. Moll I. Duale Reihe - Dermatologie. Stuttgart: Thieme Verlag KG; 2010. S. 276
77. Simmelink M, Derksen R, Arnout J, de Groot P. A simple method to discriminate between beta-2-glycoprotein I and prothrombin-dependent lupus anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2003;1:740-7.
78. Machin S, Giddings J, Greaves M, al e. Guidelines on testing for the lupus anticoagulant. *J Clin Pathol.* 1991;44:885-89.
79. Committee SaS. Lupus AntiCoagulant/Phospholipid-dependent Antibodies. Boston: International Society for Thrombosis and Haemostasis. [Annual Report]. 2002.
80. de Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005 Aug;3(8):1856.
81. de Laat B, Derksen R, Urbanus R, de Groot P. IgG antibodies that recognize epitope Gly40-Arg43 in domain I of beta2-glycoprotein I cause LAC and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood.* 2005;105:1540-5.
82. Kandiah D, Krilis S. Heterogeneity of lupus anticoagulant (LA) antibodies: LA activity in dilute Russell's viper venom time and dilute kaolin clotting time detect different populations of antibodies in patients with the "antiphospholipid" syndrome. *Thromb Haemost.* 1998;80:250-57.
83. Thomas L. Labor und Diagnose. Stiegler H, Krieg M, editors. Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft; 2005. S. 894 f.
84. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. *Harrisons Innere Medizin.* Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2009. S. 1216.
85. von Scheven E, Athreya BH, Rose CD, Goldsmith DP, Morton L. Clinical characteristics of antiphospholipid antibody syndrome in children. *J Pediatr.* 1996 Sep;129(3):339-45.
86. Medina G, Gutierrez-Moreno AL, Vera-Lastra O, Saavedra MA, Jara LJ. Prevalence of metabolic syndrome in primary antiphospholipid syndrome patients. *Autoimmun Rev.* Feb;10(4):214-7.
87. Salobir B, Sabovic M, Hojnik M, Cucnik S, Kveder T. Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies of IgM class are linked to thrombotic disorders in young women without autoimmune disease. *Immunobiology.* 2007;212(3):193-9.
88. Salobir B, Sabovic M. Interleukin-6 and antiphospholipid antibodies in women with contraceptive-related thromboembolic disease. *Obstet Gynecol.* 2004 Sep;104(3):564-70.
89. Pascut D, Princi T, Donato M, Tamaro G, Parco S. Antiphospholipid antibodies and lipoprotein(a) in obese children. *Acta Paediatr.* 2009 Apr;98(4):703-7.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59

60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89