

**Thromboseinzidenz bei hospitalisierten Patienten
in der Psychiatrie**

Jochen M. Dresel

2004

Aus der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie
(Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Schramm)
der Klinik für Anästhesiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus Peter

**Thromboseinzidenz bei hospitalisierten Patienten
in der Psychiatrie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Jochen M. Dresel
München
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Schramm

Mitberichterstatter: Privatdozent Dr. med. M. Vogeser

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Privatdozent Dr. med. M. Spannagl

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2005

Inhalt

1	Einleitung	1
2	Material und Methoden	4
2.1	Patientenkollektiv	4
2.2	Psychopharmaka	5
2.2.1	Trizyklische Antidepressiva	6
2.2.2	Nicht Trizyklische Antidepressiva	7
2.2.3	Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren.....	7
2.2.4	Typische Neuroleptika	7
2.2.5	Atypische Neuroleptika	8
2.2.6	Benzodiazepine	8
2.3	Untersuchungsmethodik.....	9
2.3.1	D-Dimer.....	9
2.3.2	APC-Resistenz	10
2.3.3	Protein C global	11
2.3.4	Protein C-Aktivität	13
2.3.5	Protein S-Aktivität.....	14
2.3.6	Faktor VIII	14
2.3.7	Kontrollplasma	15
2.3.8	Blutbild	15
2.3.9	Farbkodierte Duplexsonographie.....	16
2.3.10	Statistische Methoden	16
3	Theoretische Grundlagen	17
3.1	Phlebothrombosen.....	17
3.1.1	Definition	17
3.1.2	Inzidenz	17
3.1.3	Ätiologie und Pathogenese	18
3.1.4	Klinische Manifestation	19
3.2	Hämostase	20
4	Ergebnisse	25
4.1	Verlauf.....	25
4.1.1	Altersverteilung	26
4.1.2	Mobilität.....	27
4.1.3	D-Dimer-Verteilung.....	28
4.1.4	Weitere Gerinnungsdiagnostik.....	30
4.1.4.1	APC-Resistenz.....	31

4.1.4.2 Protein C global	32
4.1.4.3 Protein C Aktivität	33
4.1.4.4 Protein S Aktivität	34
4.1.4.5 Faktor VIII	35
4.1.5 Sonographie-Verteilung.....	36
4.1.6 Co-Morbidität.....	37
4.1.7 Thromboseprophylaxe	38
4.2 Diagnosenverteilung.....	39
4.3 Screeningwerte (D-Dimere) und Schwankungsbreite	42
4.4 Akute Venenverschlüsse	45
4.5 Signifikanz der D-Dimererhöhung bei Alter >60 Jahren ..	46
4.6 Zusammenhang zwischen Alter und D-Dimeren.....	47
4.7 Zusammenhang zwischen D-Dimer-Erhöhung und Psychopharmaka	49
4.7.1 DD-Erhöhung und Neuroleptikagruppe	49
4.7.2 DD-Erhöhung und Antidepressivagruppe	50
4.7.3 DD-Erhöhung und SSRI-Gruppe	50
4.7.4 DD-Erhöhung und Benzodiazepingruppe	50
4.7.5 Thrombotische Ereignisse	51
4.7.5.1 Patient 1:	51
4.7.5.2 Patient 2:	53
4.7.5.3 Patient 3:	56
4.7.6 Outcome	59
5 Diskussion	60
5.1 D-Dimere	60
5.2 D-Dimere und Alter	63
5.3 D-Dimere und Neuroleptika	65
5.4 D-Dimere und Antidepressiva	67
5.5 D-Dimere und SSRI	67
5.6 D-Dimere und Benzodiazepine.....	68
5.7 D-Dimere und andere Psychopharmaka.....	69
6 Zusammenfassung	70

Abkürzungsverzeichnis

APC	Aktiviertes Protein C
APTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT III	Antithrombin III
BVT	Beinvenenthrombose
DD	D-Dimere
GP IIb/IIIa-Rezeptor	Glykoprotein IIb/IIIa-Rezeptor
PAI	Plasminogenaktivator-Inhibitor
ProC global	Protein C global
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SSRI	Serotonin-Reuptake-Inhibitor
t-PA	Tissue-Plasminogenaktivator
u-PA	Urokinasetyp-Plasminogenaktivator

1 Einleitung

Die tiefe Beinvenenthrombose gilt trotz sensitiver Diagnose- und wirksamer Behandlungsmöglichkeiten immer noch als ernst zu nehmende Komplikation in der Klinik. In den letzten Jahren werden bei hospitalisierten Patienten unter psychopharmakologischer Behandlung immer wieder tiefe Gefäßverschlüsse diagnostiziert, die nicht selten von schweren Komplikationen begleitet sind und in Einzelfällen letal enden (40) (47) (61). Es wird über Fälle in allen Altersgruppen und auch unter mobilen Patienten berichtet, so dass die bekannten Risikofaktoren wie Alter, Immobilisation und familiäre Vorbelastung aber auch Tumoren als Verdachtsursachen in den Hintergrund treten und zunehmend die eingesetzten Medikamente als Risikofaktor angeschuldigt werden.

Die Wirkungsmechanismen dieser Medikamente sind äußerst vielfältig, jedoch gelten für die Genese der Thrombose nach wie vor die bekannten Grundlagen der eingeschränkten Hämodynamik und der quantitativen und qualitativen Veränderungen der zellulären und humoralen Bestandteile des Blutes.

Seit ihrer Entdeckung im Jahre 1994 (8) wird eine Mutation auf dem Gen 1691, das für den Faktor V der Gerinnungskaskade kodiert und das sich phänotypisch in einer Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C manifestiert (16) als ein weiterer, begünstigender Faktor für die Entstehung eines Venenverschlusses angesehen. Diese Mutation (Faktor V Leiden) tritt mit einer Prävalenz von etwa 5-7 % in der Bevölkerung Mitteleuropas auf, jedoch bei immerhin 20-40 % der konse-

kutiven Thrombosepatienten und gilt somit als einer der häufigeren Faktoren, die eine Hyperkoagulabilität des Blutes ermöglichen können. Darüber hinaus gelten erhöhte Spiegel des Faktors VIII, sowie ein Mangel an Protein C oder seines Co-Faktors Protein S mit einer mitteleuropäischen Prävalenz von 0,2 bis 0,8 % beziehungsweise 0,7 bis 1,0 % als seltenere, hereditäre Thrombophiliefaktoren. Immerhin treten diese Defekte bei 3-6 % (Protein C-Mangel) und 1-3 % (Protein S-Mangel) der konsekutiv untersuchten Patienten mit einem Venenverschluss auf.

Die Diagnostik der akuten Beinvenenthrombose stützt sich neben den typischen klinischen Beschwerden, die vom Patienten selbst geäußert werden, vor allem auf die Ultraschalluntersuchung, die eine Beurteilung der großen abführenden Gefäße des Beines von der Vena iliaca bis in den Bereich der Vena poplitea etwa 10 cm unterhalb des Kniegelenks zuverlässig erlaubt. Hiermit lassen sich jedoch Verschlüsse unterhalb dieses Bereiches nur schwer feststellen, da die Gefäße aufgrund des kleineren Kalibers oft nicht mehr einwandfrei beurteilt werden können. Außer einer selektiven Diagnostik mit Hilfe der Angiographie ist hier nur eine unspezifische Diagnostik unter Verwendung eines Labortests möglich, der sensitiv eine Gerinnungsaktivität über das normale, zur Homöostase wichtige Maß hinaus erfasst.

Mit Hilfe der quantitativen Messung der Fibrinolyseprodukte (sog. D-Dimere), die beim Abbau von Thrombenmaterial entstehen, lässt sich diese erhöhte Aktivität messen. Aufgrund der sehr hohen Sensitivität bei gleichzeitig sehr niedriger Spezifität für das Ereignis einer tiefen Beinvenenthrombose, stellt dieser Test in der heutigen Praxis eine

etablierte Methode dar (49). Ob dieser immunologische Assay auch als eine geeignete Screeningmethode bei konsekutiv stationär aufgenommenen Patienten gelten kann und ob hier eine erhöhte Thrombophilie im Patientengut auftritt, die im Zusammenhang mit der eingesetzten psychopharmakologischen Behandlung steht, soll diese an 129 Patienten der Psychiatrischen Klinik durchgeführte, klinische Untersuchung klären. Zudem soll eine Darstellung erfolgen über das Verhalten der Laborwerte bei Patienten höheren Lebensalters und im Rahmen ablaufender thrombotischer Ereignisse.

2 Material und Methoden

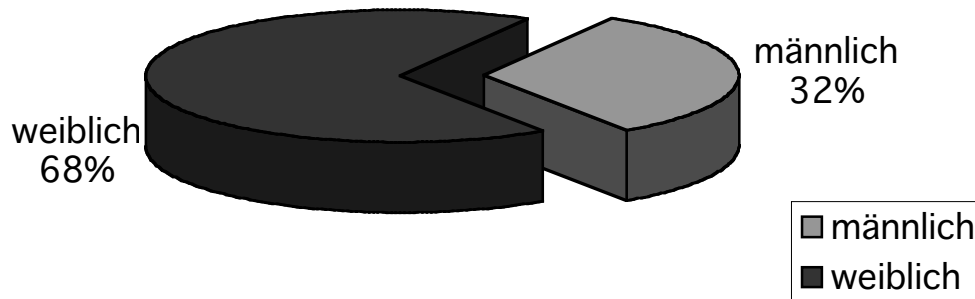
2.1 Patientenkollektiv

Um ein möglichst breit angelegtes Patientenkollektiv zu erfassen wurden Patienten jeden Alters mit verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern und unterschiedlicher Medikation auf drei großen Stationen der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München untersucht. Die Patienten befanden sich zur Therapie unterschiedlicher Formen der Schizophrenie, der Depression und auch aufgrund altersbedingter psychiatrischer Störungen in stationärer Behandlung.

Im Zeitraum von 7 Monaten wurden insgesamt 129 Patienten erfasst, wovon nach Ausschluss aufgrund unten beschriebener Faktoren sowie unzureichender Datenlage 112 Probanden zur Auswertung gelangten, davon 76 weiblich und 36 männlich.

Die durchschnittliche Liegedauer der Patienten im Krankenhaus lag bei 72,2 Tagen.

Geschlechterverteilung



Für eine möglichst genaue Untersuchung im Hinblick auf die Thematik der Inzidenz der Thrombosebildung unter Psychopharmaka wurden möglichst viele hospitalisierte Patienten untersucht, jedoch diejenigen mit bekannten Einflusskriterien für Thrombosen von vornherein ausgeschlossen. So wurden Patienten, die sich in ihrer Anamnese einer kurz (< eine Woche) zurückliegenden Operation unterzogen hatten oder die akut an schweren Infektionen (Pneumonie) litten, nicht berücksichtigt; darüber hinaus Patienten, die therapeutisch heparinisiert oder marcumarisiert waren.

2.2 Psychopharmaka

Die Patienten erhielten zur Therapie ihrer verschiedenen Krankheitsbilder eine Reihe unterschiedlicher Psychopharmaka, die anhand ihrer Wirkungsweise in einzelne Gruppen eingeteilt wurden. Im Einzel-

nen kamen Präparate aus folgenden Medikamentengruppen zum Einsatz:

- Trizyklische Antidepressiva
- Nicht-trizyklische Antidepressiva
- Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
- Typische Neuroleptika
- Atypische Neuroleptika
- Benzodiazepine

Zur Auswertung wurde darüber hinaus eine Einteilung in sedierende und nicht sedierende Präparate vorgenommen, da wir hier der einen wesentlichen Faktor zur Genese der Thrombose unter psychopharmakologischer Behandlung vermuteten.

2.2.1 Trizyklische Antidepressiva

Die Wirkungsweise der trizyklischen Antidepressiva beruht auf der Hemmung der Wiederaufnahme der freigesetzten Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin. Somit wird deren Wirkung verstärkt. Darüber hinaus sind diese Wirkstoffe Antagonisten an M-Cholinozeptoren und α_1 -Adrenozeptoren sowie H₁- und H₂-Rezeptoren. Hierüber werden die unerwünschten Wirkungen vermittelt wie Sedation, Verwirrtheit und orthostatische Hypotonie.

2.2.2 Nicht Trizyklische Antidepressiva

Hierbei handelt es sich nicht um eine einheitliche Gruppe. Im Wesentlichen weisen diese Präparate eine schwächer ausgeprägte M-Cholinozeptor-antagonistische Wirkung auf. Jedoch stehen hier einige unerwünschte Wirkungen wie Agranulozytosen und aplastische Syndrome, Konvulsionen und Herzrhythmusstörungen sowie Priapismus zur Diskussion.

2.2.3 Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

Diese stellen eine Untergruppe der Nicht-trizyklischen Antidepressiva dar. Es handelt sich um Fluoxetin, Paroxetin, Trazodon und Fluvoxamin. Sie hemmen selektiv die Wiederaufnahme von Serotonin am Rezeptor. Probleme können hier von einem spezifischen Agitationssyndrom mit Unruhe und Antriebssteigerung und der hierin begründeten Suizidgefahr ausgehen. Eine Sedation wie bei den trizyklischen Antidepressiva findet hier nicht statt.

2.2.4 Typische Neuroleptika

Neuroleptika im Allgemeinen sind Antagonisten an zentralnervösen Dopamin-Rezeptoren (vor allem D_2 -), insbesondere im Corpus striatum. Daneben sind Neuroleptika auch antagonistisch wirksam an M-Cholinozeptoren, α_1 -Adrenozeptoren, Histamin- und Serotoninrezeptoren. Den antipsychotischen Effekt vermitteln vermutlich Wirkungen auf das mesolimbische und mesocorticale System. Sie vermindern den Antrieb im Rahmen schizoaffektiver Psychosen und dämpfen psy-

2.3.9 Farbkodierte Duplexsonographie

Bei Patienten, die aufgrund eines D-Dimer-Wertes über $1,0\mu\text{g/ml}$ einen laborchemisch fassbaren Anhalt für den Ablauf eines thrombotischen Geschehens boten, wurde auch ohne Hinweis auf klinische Beschwerden zeitnah eine Untersuchung der Beinvenen mittels farbkodierter Duplexsonographie durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt. Es wurden die allgemeinen gültigen Kriterien für das Vorliegen einer Thrombose angewendet. Hierunter insbesondere der Nachweis echogenen Materials innerhalb des Gefäßes und fehlende Komprimierbarkeit der Vene.

2.3.10 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mittels EDV unter Verwendung von SPSS für Windows™ und Excel™ für Apple Macintosh™. Es wurden deskriptive Methoden angewandt und zur Ermittlung von Korrelationen der einzelnen Patientendaten der Chi-Quadrat-Test verwendet unter Berücksichtigung des bei wissenschaftlichen Arbeiten üblichen Signifikanzniveaus von $p < 0,05$.

3 Theoretische Grundlagen

3.1 *Phlebothrombosen*

3.1.1 Definition

Der Begriff Phlebothrombose bezeichnet den thrombotischen Verschluss oder Teilverschluss eines definierten Abschnitts der tiefen Leitvenen (1).

3.1.2 Inzidenz

Die Inzidenz der tiefen Beinvenenthrombose liegt in Deutschland im Bevölkerungsdurchschnitt bei 3 pro 1000 (17). bei Männern meist niedriger als bei Frauen. Im Rahmen stationärer Krankenhausaufenthalte erhöht sich die Zahl der Neuerkrankungen/ Jahr/ 1000 Einwohner auf 100 bis 300, vor allem nach operativen Eingriffen (7) (19) (20) (26) auch bei optimierter Thromboseprophylaxe. Als entscheidende Faktoren gelten hier neben Co-Morbiditäten wie Tumoren, schweren entzündlichen Erkrankungen und der klassischen Varicosis Einschränkungen der Mobilität und medikamentöse Nebenwirkungen. Zum Zeitpunkt der initialen Nachweisbarkeit mittels apparativer Methoden sind Thrombosen meist klinisch stumm (28).

3.1.3 Ätiologie und Pathogenese

Ätiologische Bedeutung haben die von Virchow vor bereits über 100 Jahren benannten Faktoren:

- Gefäßwandschädigung
- Hyperkoagulabilität
- Verlangsamter Blutfluss

Die eigentlichen Ursachen sind jedoch bis heute unbekannt. Als Risikofaktoren werden angesehen (51).

- Alter
- Weibliches Geschlecht
- Immobilisation
- Adipositas
- Schwangerschaft
- Einnahme oraler Antikonzeptiva
- Maligne Erkrankungen
- Medikamente wie etwa Schleifendiuretika
- Varikosis
- Gerinnungsstörungen
- Herzinsuffizienz
- Frakturen
- Zustand nach Operationen
- Exsikkose

Patienten, bei denen die für eine im Rahmen einer Hospitalisation typischen Risikofaktoren wie Immobilisation und postoperativer Zustand nicht zutreffen, stehen andere Faktoren bei der Ausbildung einer Thrombose im Vordergrund (33). Hierunter fallen Gerinnungsstö-

rungen, die sich in Aktivitätsminderungen von Inhibitoren der Gerinnung und Aktivatoren der Fibrinolyse manifestieren und auch Dysfunktionen einzelner Faktoren sowie Autoantikörper gegen gerinnungsaktive Phospholipide. Die ätiologischen Faktoren lassen sich in hereditäre und erworbene Defekte einteilen (4).

Als gefährlichste Komplikation der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose, der häufigsten Manifestation einer Venenthrombose, gilt die Lungenembolie. Zudem kommt es in Folge einer solchen Thrombose oft zu einer dauerhaften Schädigung des Venensystems und längerfristig zur Ausbildung eines postthrombotischen Syndroms.

3.1.4 Klinische Manifestation

Im Rahmen der Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit soll neben der Bestimmung der Inzidenz der Beinvenenthrombose bei Patienten unter Psychopharmaka auch die Eignung des D-Dimer-Tests als Screeningmethode untersucht werden. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurde ebenso auf die klassischen klinischen Zeichen der Thrombose geachtet.

Die Diagnose „Beinvenenthrombose“ wurde endgültig jedoch sonographisch gestellt. Allgemein gültige Kriterien hierbei sind unter Voraussetzung ausreichender Untersuchungsqualität:

- Fehlende Kompressibilität der Vene
- Querschnittszunahme
- Vermehrter Reflexbesatz im Lumen
- Keine Kalibervarianz unter Atemmanövern
- Kein Dopplersignal, fehlende Farbbelegung

- Direkter Thrombusnachweis

3.2 Hämostase

Im Rahmen der so genannten „primären Hämostase“, welche die Phasen der Adhäsion, der Freisetzungsreaktion und der Aggregation beschreibt, kommt es zu einer Anheftung von zirkulierenden Thrombozyten an subendotheliale Bindegewebsfasern. Dies geschieht entweder direkt oder unter Vermittlung des von-Willebrand-Jürgens-Faktors (Adhäsion). Dies führt zur Freisetzung von Adenosindiphosphat und Thromboxan A₂, wodurch es zur weiteren Anlagerung von Thrombozyten kommt (Freisetzungsreaktion). Im Rahmen dieser Freisetzungsreaktion wird auf der Thrombozytenoberfläche durch eine Konformationsänderung von Membranglykoproteinen am Glykoprotein IIb/IIIa-Komplex) ein funktioneller Fibrinogenrezeptor ausgebildet. Durch Anlagerung von Fibrinogen entsteht im Rahmen der so genannten Aggregation der primäre Plättchenthrombus aus miteinander „verklebten“ Thrombozyten. Die so genannte „sekundäre Hämostase“ beginnt parallel zur Thrombozytenaktivierung, indem die plasmatische Gerinnung durch Kontakt des Plasmas mit Gewebefaktor aktiviert wird. Als plasmatische Gerinnung wird das Zusammenwirken der Faktoren II, VII, IX und XII als so genannte Serinproteasen bezeichnet, die als inaktive Vorstufen im Blut zirkulieren und durch proteolytische Spaltung aktiviert werden (9) (25). Diesen Plasmaproteinen gemeinsam ist die Aminosäure Serin im aktiven Zentrum (5).

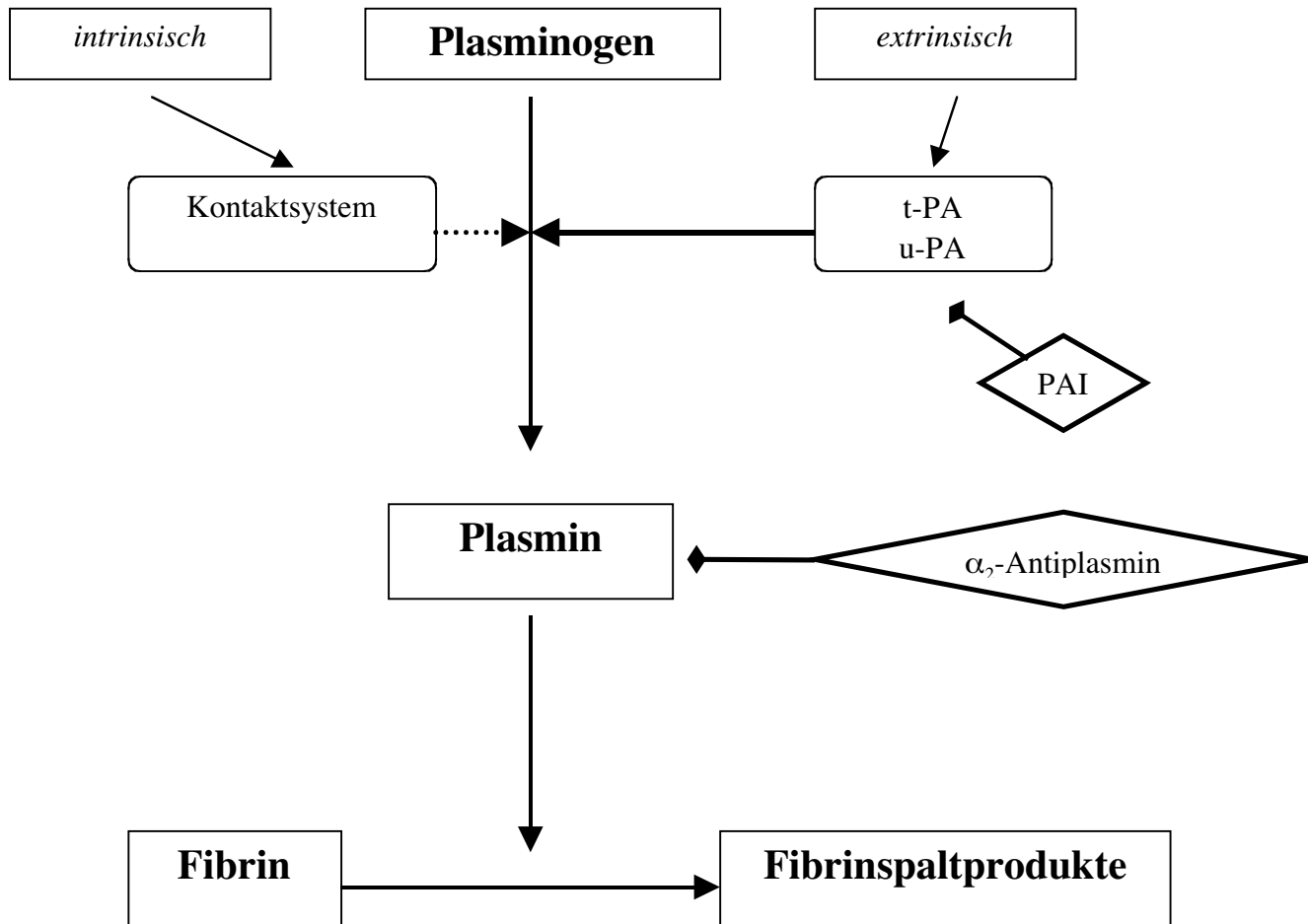
Gewebefaktor wird von der subendothelialen Basalmembran sowie von perivaskulären Fibroblasten exprimiert. Als membranständiges Protein bindet er den aktivierten Faktor VII (VIIa). Dieser Komplex führt zur Aktivierung der Faktoren IX und X (IXa/ Xa). Es kommt zur

Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin und dadurch zur Ausbildung von längs- und quervernetzten Fibrinpolymeren aus aktiviertem Fibrinogen. Essentieller Co-Faktor bei nahezu allen Aktivierungsvorgängen sind Calcium-Ionen. Durch das entstandene Netzwerk der Fibrinpolymere findet eine Stabilisierung und Fixierung des während der primären Hämostase gebildeten Plättchenthrombus an der Gefäßwand statt. Beide Systeme sind über Thrombin als stärkstem Thrombozytenaktivator und somit Ausbildung neuer Phospholipidoberflächen eng verbunden.

Um unter physiologischen Bedingungen die Hämostase, das heißt eine Balance zwischen Thrombusbildung zur Blutstillung und Auflösung desselben gewährleisten zu können, sind alle beteiligten Komponenten zusätzlich über verschiedenste positive und negative Rückkopplungsmechanismen miteinander verzahnt und laufen weitgehend parallel ab (29).

So bedarf es zur Vermeidung einer überschießenden Gerinnungsaktivierung physiologischer Gerinnungsinhibitoren wie Antithrombin III, Protein C und dessen Co-Faktor Protein S. Durch diese Proteine wird die Gefäßdurchgängigkeit aufrechterhalten bzw. nach Ausbildung eines Thrombus wiederhergestellt. Sowohl auf lokaler als auch systemischer Ebene wird durch Plasminogenaktivatoren, welche aus der Gefäßwand und dem Gewebeparenchym unter Steuerung durch oben genannte Gerinnungsinhibitoren freigesetzt werden, Plasminogen zu Plasmin umgewandelt, welches seinerseits Fibrin zu löslichen Fibrin-spaltprodukten (D-Dimere) abbaut. Diese können mit Hilfe von Labortests hoch sensitiv erfasst werden. Auch diese Gerinnungsinhibition unterliegt einer Steuerung durch Inhibitoren wie α_2 -Antiplasmin (Plasminhemmung) und Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) (Inhibition von t-PA (Tissue-Typ) und u-PA (Urokinase-Typ)).

System der Fibrinspaltung



(aus (15)).

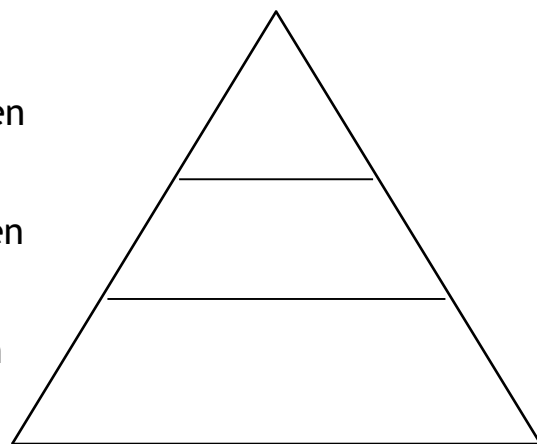
Die Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose stützt sich trotz zunehmender Verbesserung vor allem der bildgebenden Verfahren wie Duplexsonographie oder Spiral-Computertomographie immer noch im Wesentlichen auf die klinische Untersuchung (48). Entsprechende Symptome treten jedoch häufig nur bei relativ proximalen Verschlüssen auf, da hier erst die fehlende Drainage eines größeren Blutvolumens, welche für die typische Klinik verantwortlich ist, anfällt. Die

farbkodierte Duplexsonographie bietet die Möglichkeit, bis etwa 10 cm unterhalb des Kniegelenks verlässliche Aussagen über vorhandenes beziehungsweise fehlendes thrombotisches Material zu gewinnen. Laborchemisch lässt sich ein erhöhter Anfall vom Fibrinospaltmaterial, welches bei der Bildung eines Thrombus aufgrund der Homöostase des Systems frei wird, mit hoher Sensitivität bei eingeschränkter Spezifität mittels des D-Dimer-Tests nachweisen. Somit ergibt sich folgendes theoretisches Muster als Grundlage der vorliegenden Untersuchung:

Thrombosen mit klinischen Symptomen

Sonographisch erkennbare Thrombosen

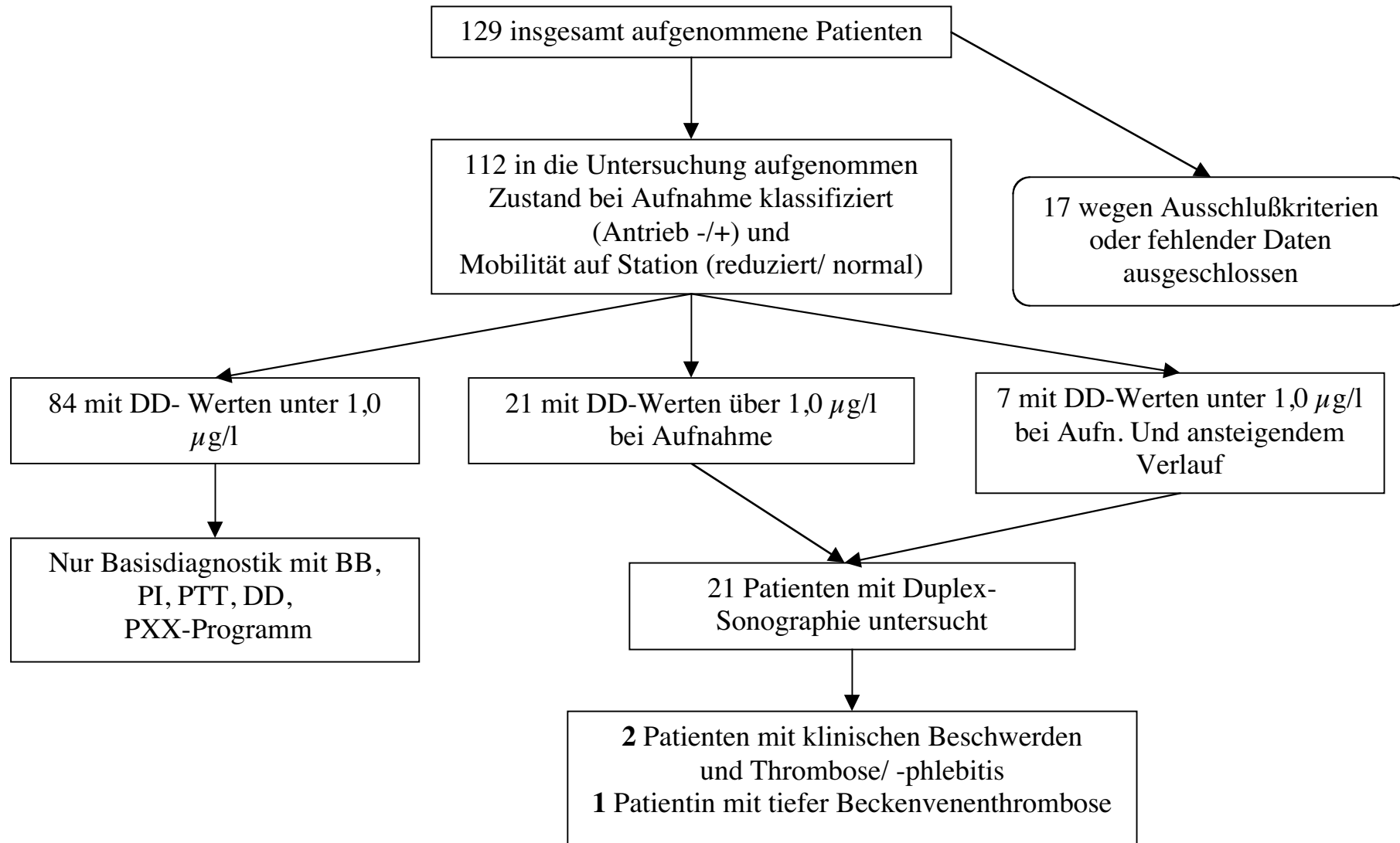
Laborchemisch messbare Thrombosen



Patientenzahl n

4 Ergebnisse

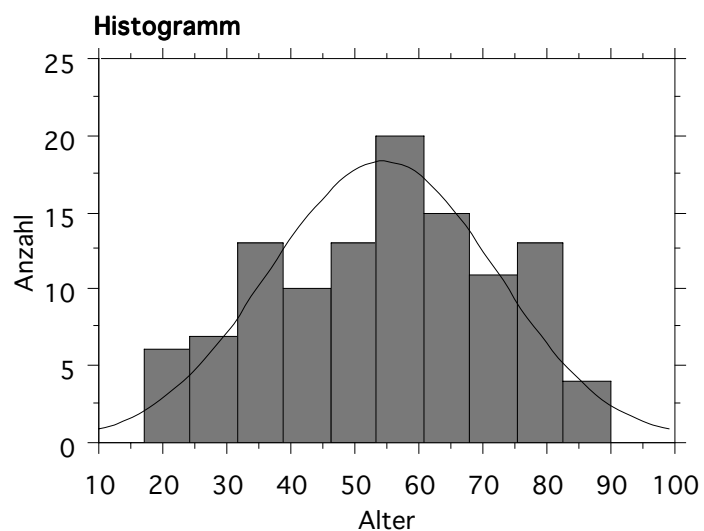
4.1 Verlauf



4.1.1 Altersverteilung

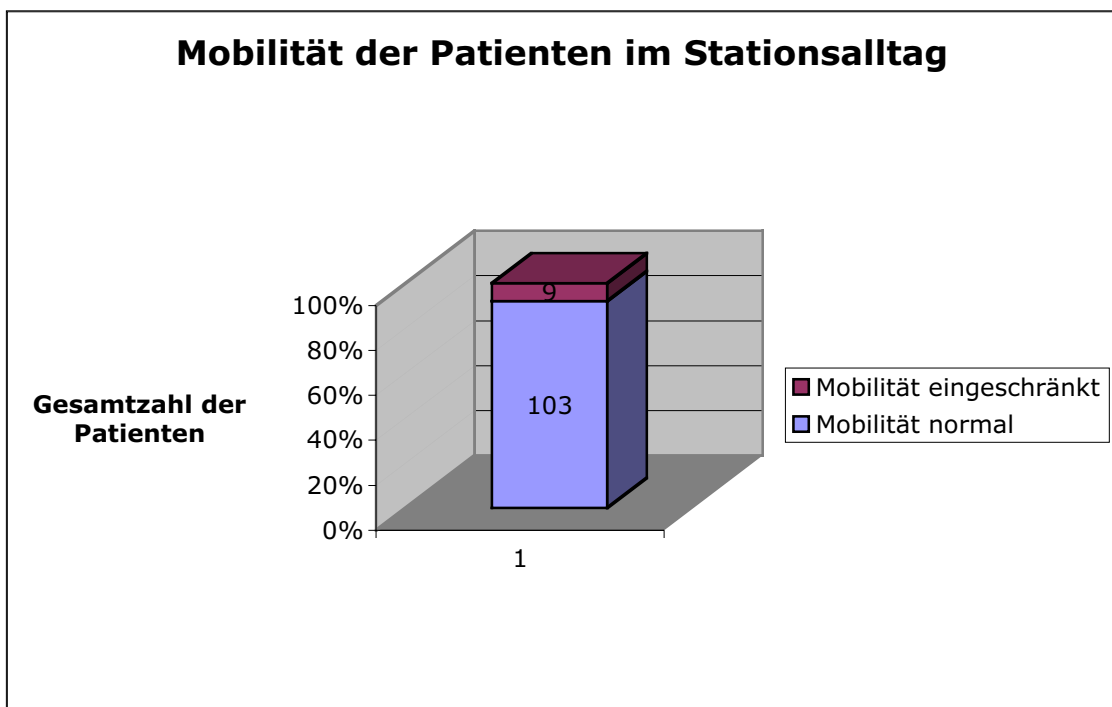
Über einen Zeitraum von etwa 8 Monaten wurden auf drei Stationen der Psychiatrischen Klinik der LMU München 129 Patienten in die prospektive Untersuchung aufgenommen. Wegen zum Teil unzureichender Datenlage kamen 112 Patienten zur Auswertung. Hierunter befanden sich 76 weibliche und 36 männliche Patienten im Alter zwischen 17 und 90 Jahren (Mittelwert 54,4 Jahre).

Altersverteilung der Patienten



4.1.2 Mobilität

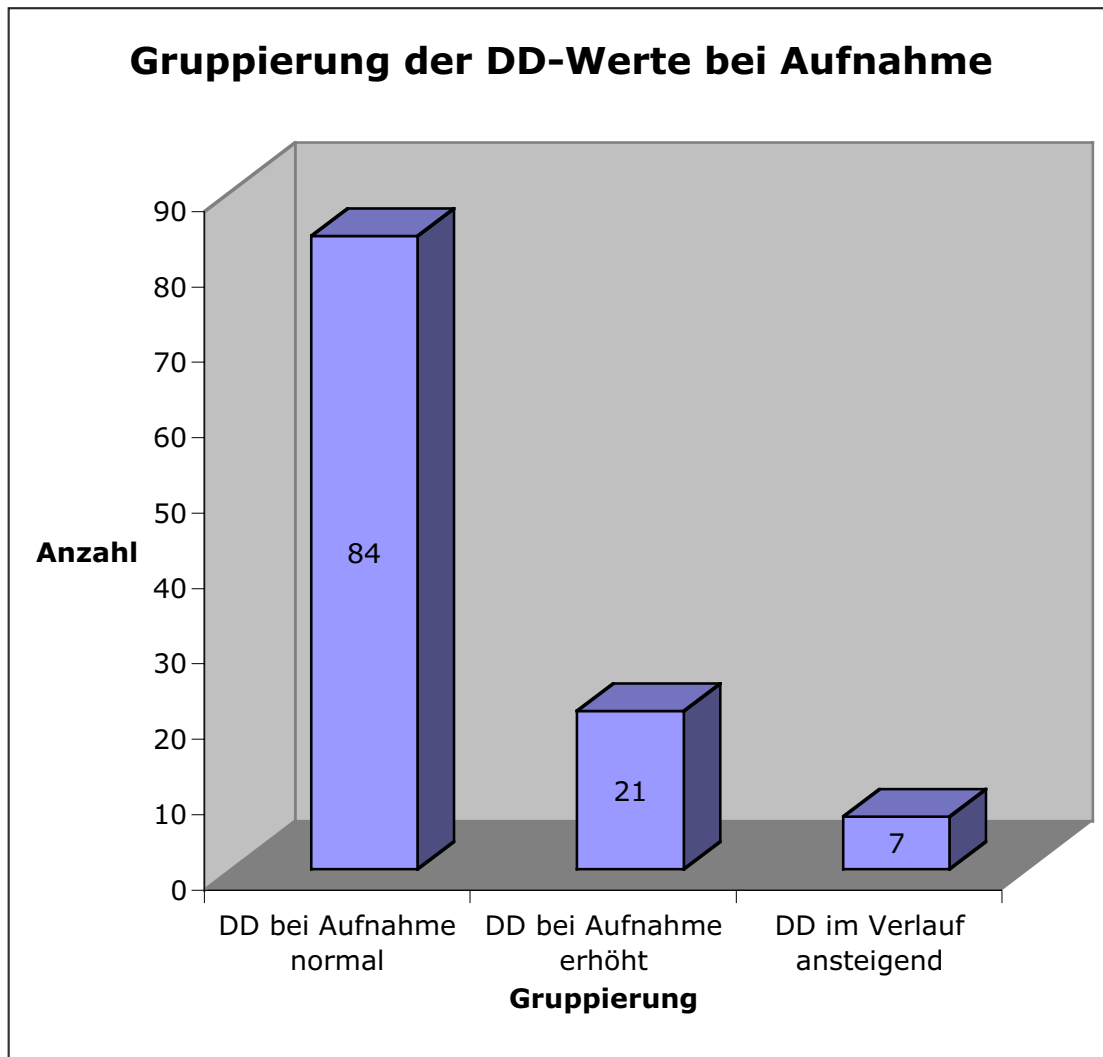
Bei Aufnahme erfolgte neben der körperlichen Untersuchung im üblichen Rahmen eine Einstufung des Aufnahme- und Mobilitätszustands auf der Station. Dies erfolgte, um den Faktor Immobilität für die Entstehung einer Thrombose zu berücksichtigen.



Mobilität	n	%
Eingeschränkt	9	8,0
normal	103	92,0

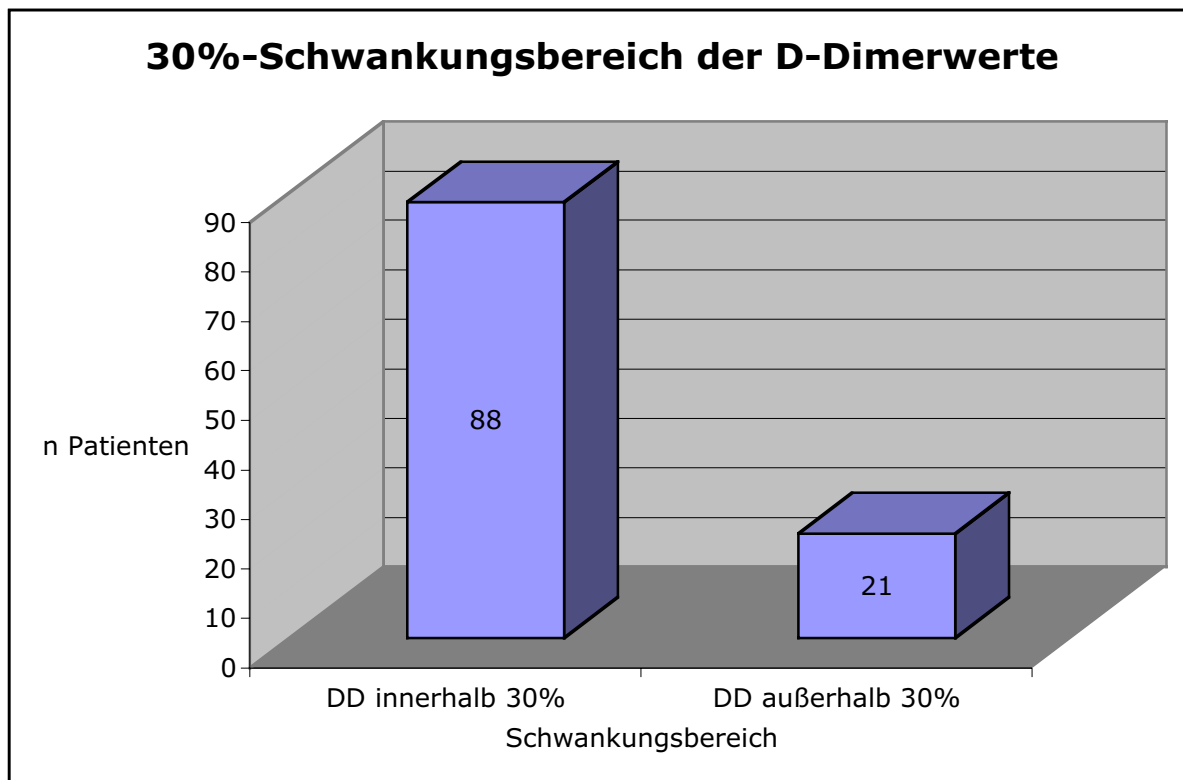
4.1.3 D-Dimer-Verteilung

Die Einteilung der D-Dimer-Werte erfolgte in drei Klassen (normal bei Aufnahme + nicht ansteigend, normal bei Aufnahme + ansteigend, erhöht bei Aufnahme).



D-Dimere bei Aufnahme	n	%
Normal	84	75,0
Erhöht	21	18,8
ansteigend	7	6,2

Auffällig bei diesen Werten war die Tatsache, dass ausgenommen der mit thrombotischem Ereignis auffällig gewordenen bei 88 Patienten der Wert nur innerhalb von 30% ober- oder unterhalb des Ausgangswertes schwankte, bei 21 waren größere Ausschläge zur messen.



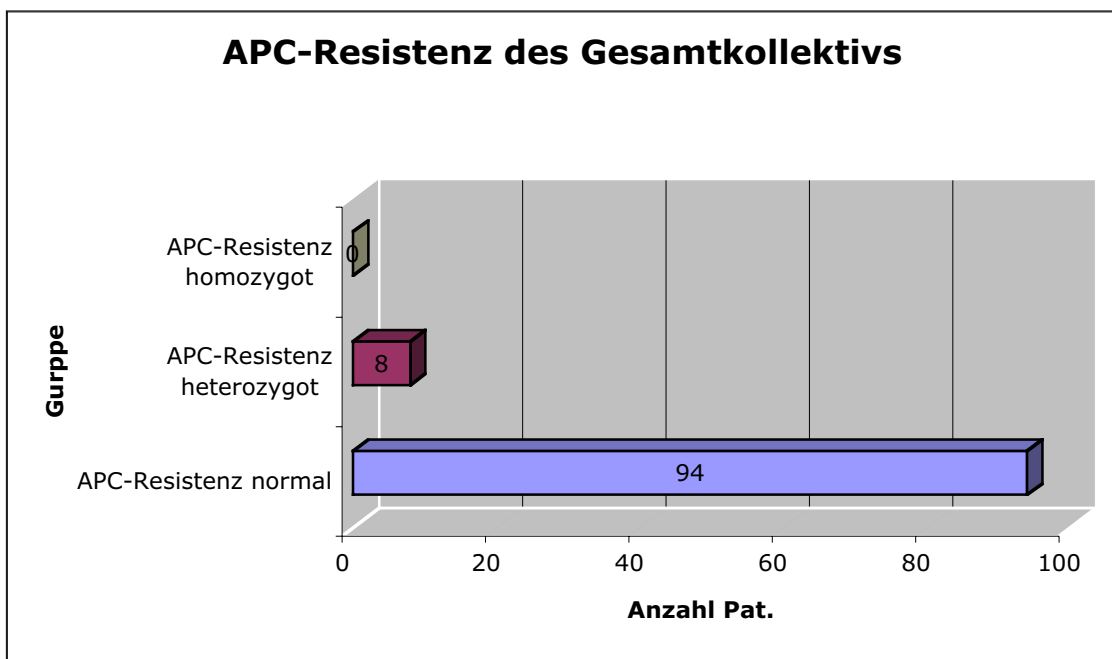
4.1.4 Weitere Gerinnungsdiagnostik

Zum Ausschluß von Faktoren, welche die Gerinnungsphysiologie der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten hinsichtlich einer thrombophilen Diathese beeinflussen, wurde weitere Diagnostik durchgeführt. Zur Untersuchung des ProteinC-/ Protein S-Systems wurde die Aktivität der beiden Faktoren gemessen sowie des Faktors VIII. Darüberhinaus wurde das Plasma der Patienten einer Messung auf APC-Resistenz unterzogen.

Zur Auswertung konnten hier 102 Patienten herangezogen werden.

4.1.4.1 APC-Resistenz

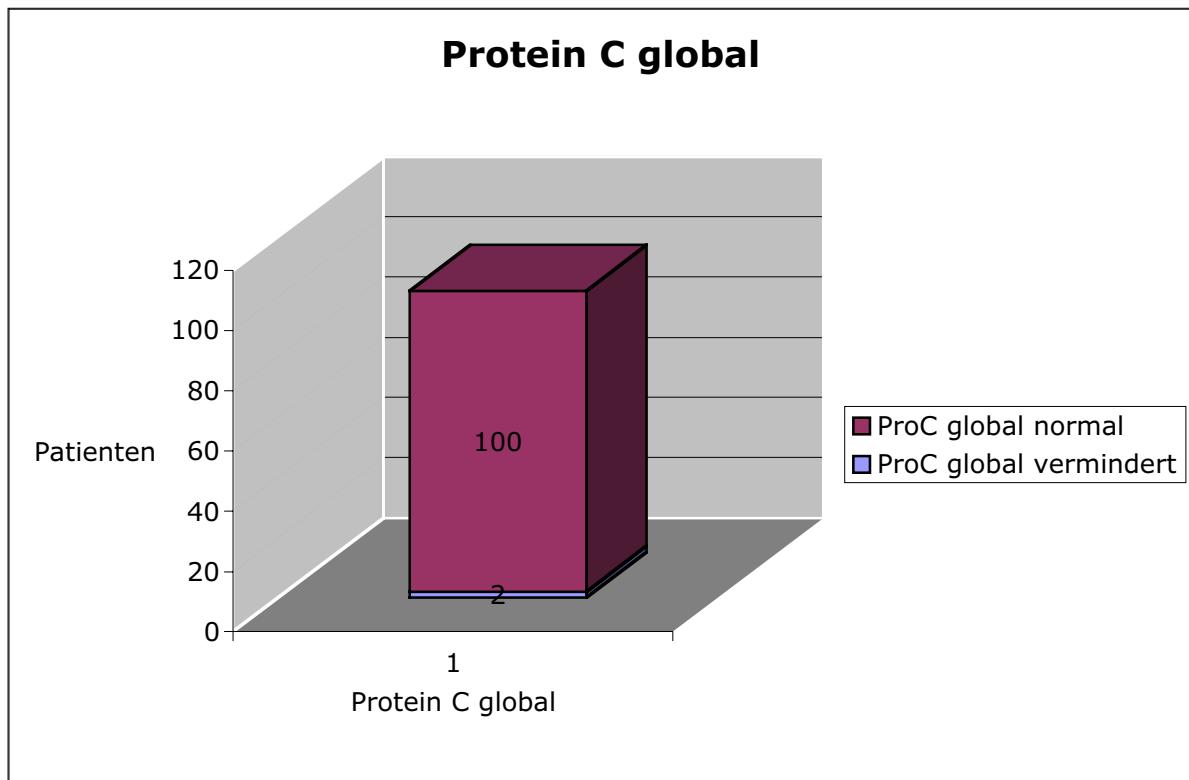
Die APC-Resistenz wurde unter Zugabe von Faktor V-Mangelplasma aus Citrat-Blut bestimmt. Aus der gemessenen Ratio zweier PTT-Werte lässt sich ein Rückschluss ziehen auf eine vorhandene Mutation des Gens für Faktor V. Bei 94 Patienten ergibt sich hier ein normaler Wert. Bei 8 Pat. zeigen sich pathologische Werte.



APC-Resistenz	n	%
Homozygot	0	0
Heterozygot	8	7,8
Normal	94	92,2

4.1.4.2 Protein C global

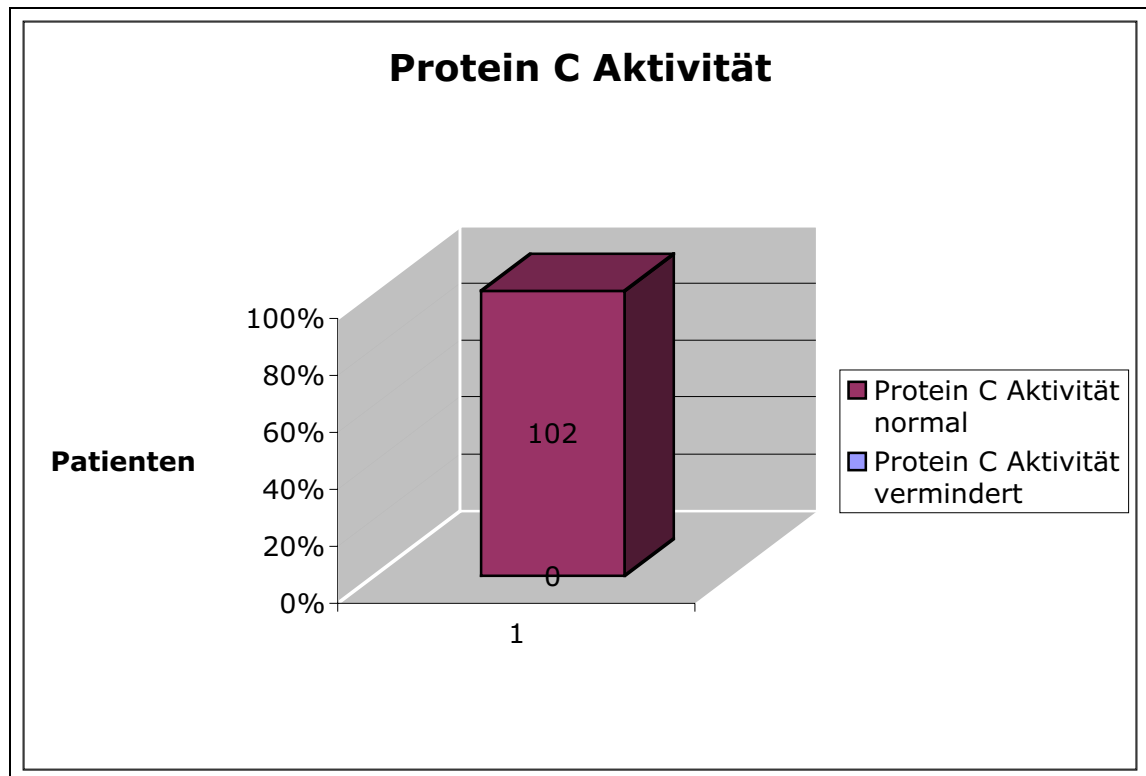
Die Messung der antikoagulatorischen Gesamtkapazität des Protein C-Systems ergab bei 2 Patienten verminderte Werte.



Protein C global	n	%
Normal	100	98,0
vermindert	2	2,0

4.1.4.3 Protein C Aktivität

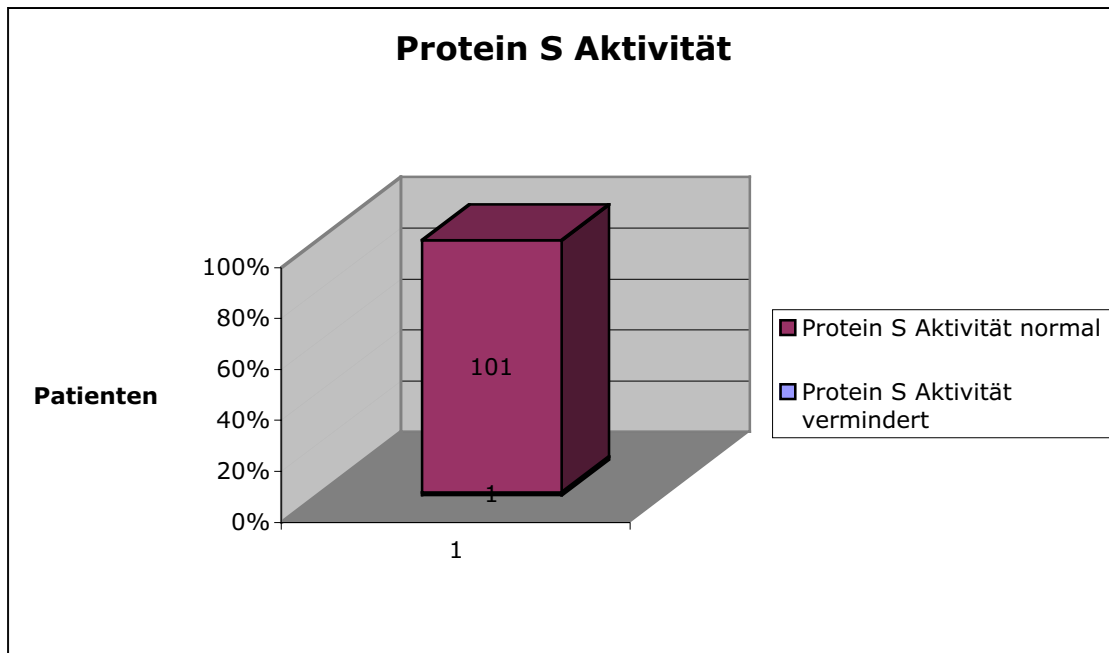
Die Messung der Protein C-Aktivität zeigte allen 102 Patienten normale Werte. Auch die Patienten mit Thromboseereignissen waren hier normwertig.



Protein C Aktivität	n	%
Normal	102	100
vermindert	0	0

4.1.4.4 Protein S Aktivität

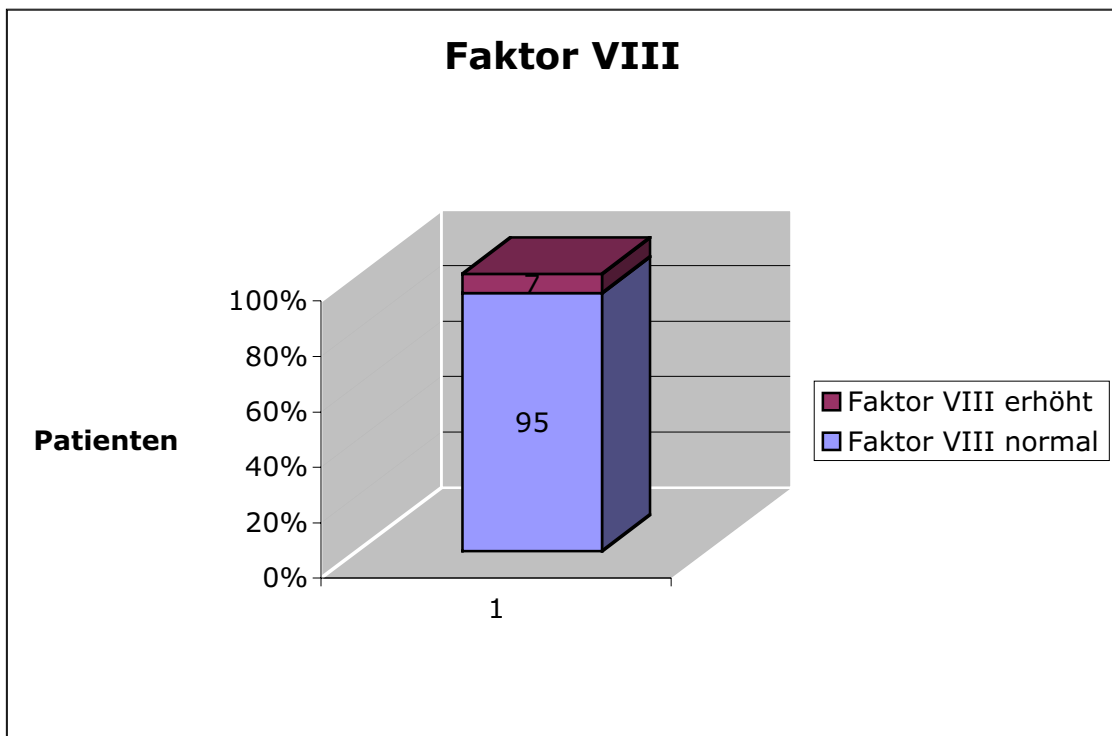
Ein ähnliches Ergebnis ergab sich bei der Messung es Protein S. Hier zeigte 1 Patient pathologische Werte, 101 waren normal.



Protein S- Aktivität	n	%
Normal	101	99,0
vermindert	1	1,0

4.1.4.5 Faktor VIII

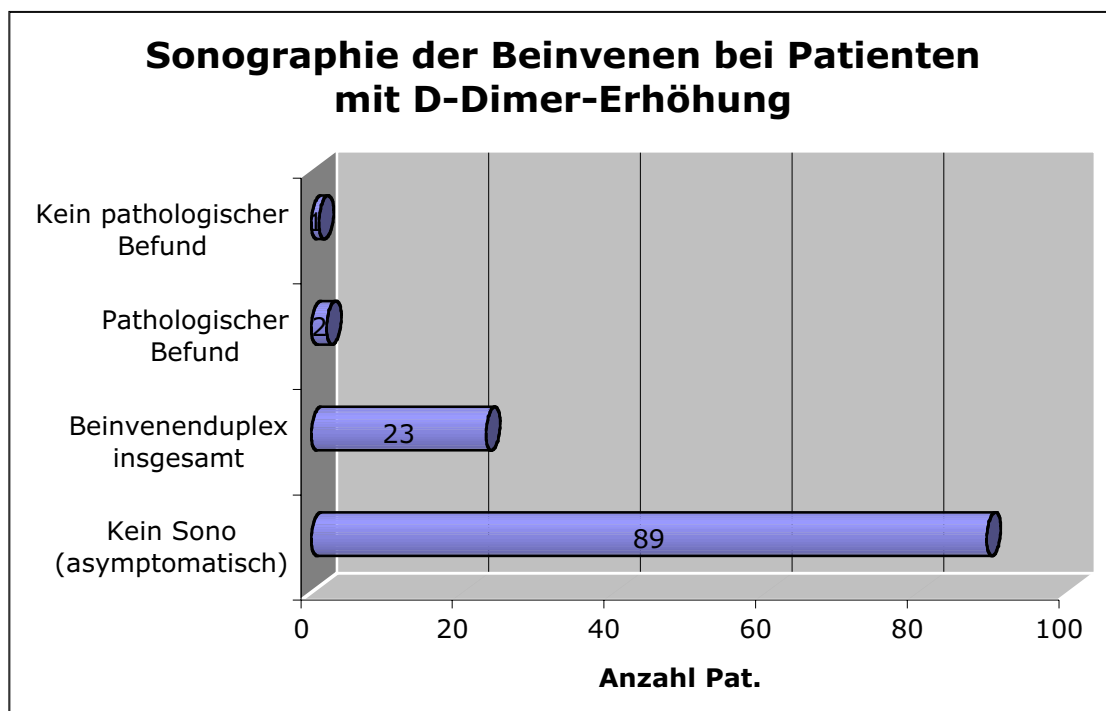
Beim Faktor VIII zeigten 7 Patienten erhöhte Werte. Die Patienten mit Thrombosen waren jedoch normwertig. Die Patienten mit erhöhtem Faktor VIII zeigten unkomplizierte Harnwegsinfekte, welche unter Therapie rasch ausheilten.



Faktor VIII	n	%
Erhöht	7	6,9
normal	95	93,1

4.1.5 Sonographie-Verteilung

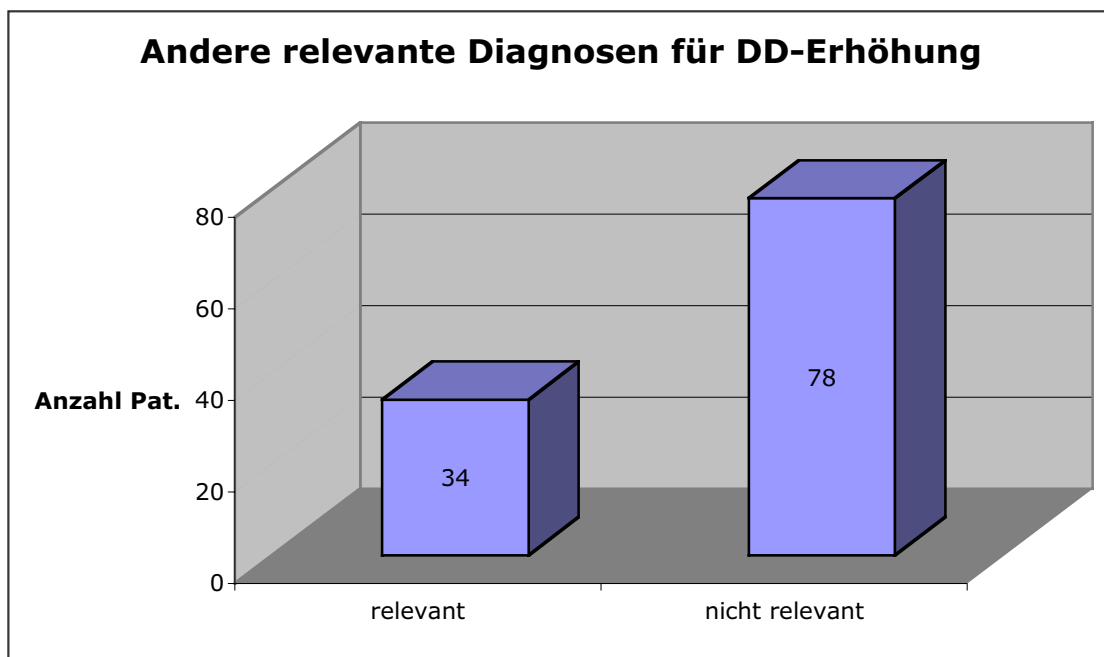
Es wurde angestrebt, von allen Patienten, die einen Screeningwert von $1,0\mu\text{g/ml}$ und höher aufwiesen, eine duplexsonographische Darstellung des tiefen Venensystems anzufertigen. Aufgrund von Transportproblemen gelang nicht bei allen Patienten eine Sonographie. Von insgesamt 28 auffälligen Patienten wurden 23 sonographiert. Von 3 symptomatischen Patienten konnte nur bei 2 Patienten Thrombusmaterial nachgewiesen werden.



4.1.6 Co-Morbidität

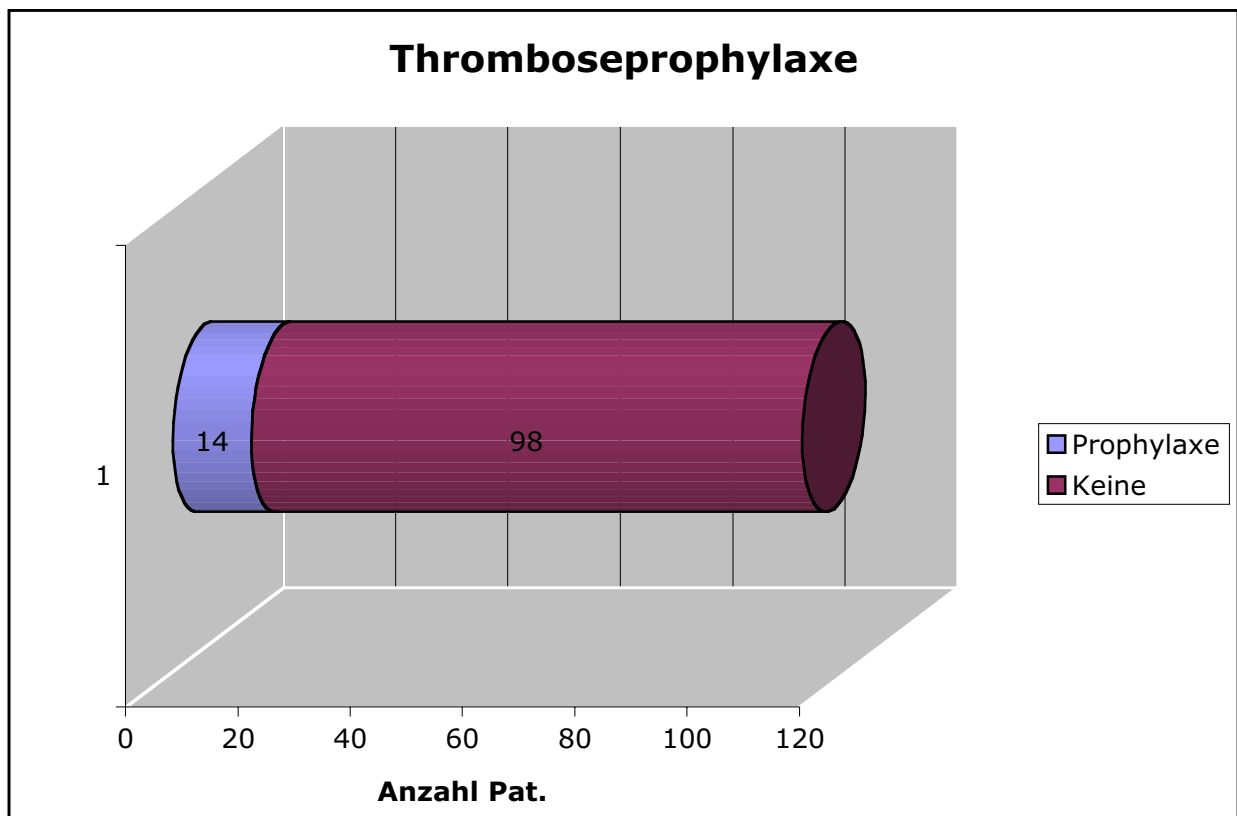
Weiterhin wurde eine eventuell vorhandene Co-Morbidität, insbesondere solcher Erkrankungen, welche für D-Dimer-Veränderungen relevant sind, dokumentiert.

Um eine zeitgerechte Aufarbeitung der Daten zu ermöglichen wurde der Focus auf die ersten vier Wochen des stationären Aufenthaltes gelegt. Unter der psychiatrischen Medikation wurde während dieser Zeit ein brauchbares Ergebnis hinsichtlich der Entstehung thrombotischer Diathesen erwartet.



4.1.7 Thromboseprophylaxe

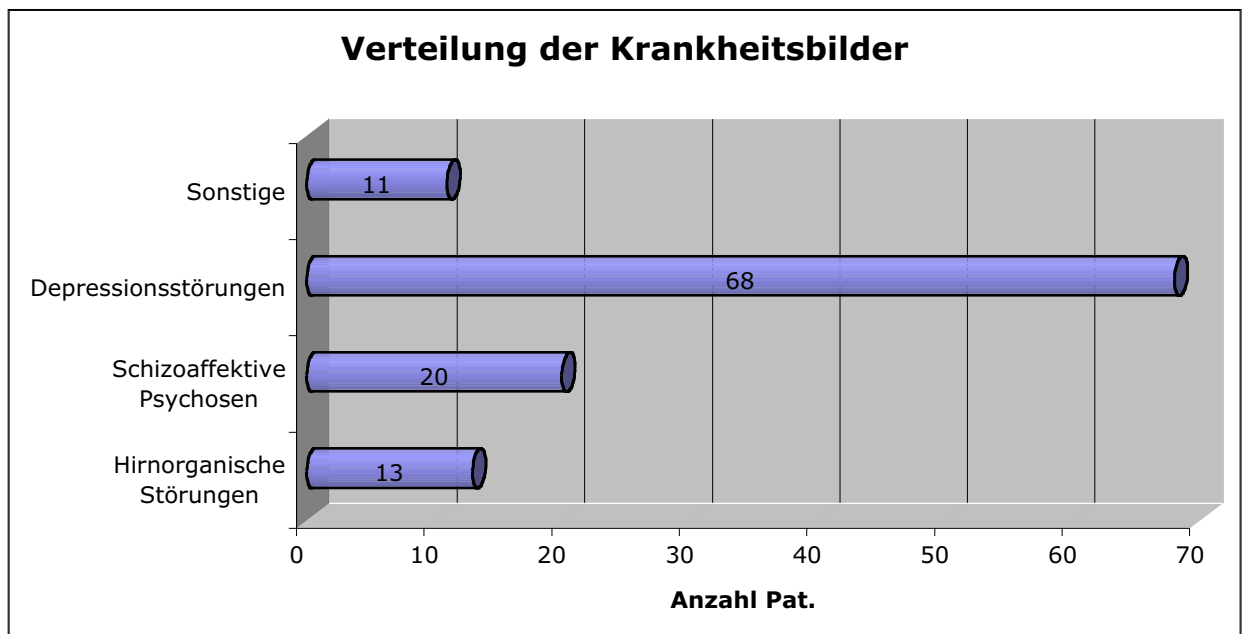
Die Patienten, die nicht mobil auf Station waren oder bei denen es aufgrund anderer Erkrankungen geboten schien, eine Thromboseprophylaxe durchzuführen, erhielten einmal täglich niedermolekulares Heparin in Standarddosierung.



4.2 Diagnosenverteilung

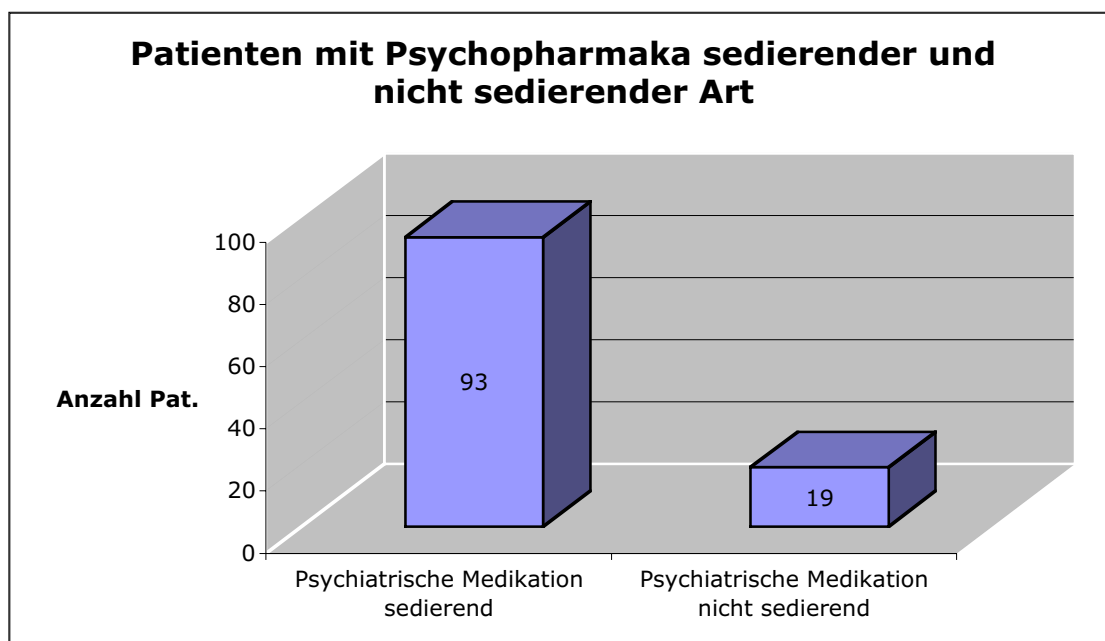
Die Klassifizierung der psychiatrischen Diagnosen erfolgte nach folgendem Schema:

Diagnosegruppe	n	%
Hirnorganische Störungen	13	11,6
Schizoaffektive Psychosen	20	18,0
Depressionsstörungen	68	60,7
Sonstige	11	9,8



Die Klassifizierung der Medikamente erfolgte nach folgenden Kriterien:

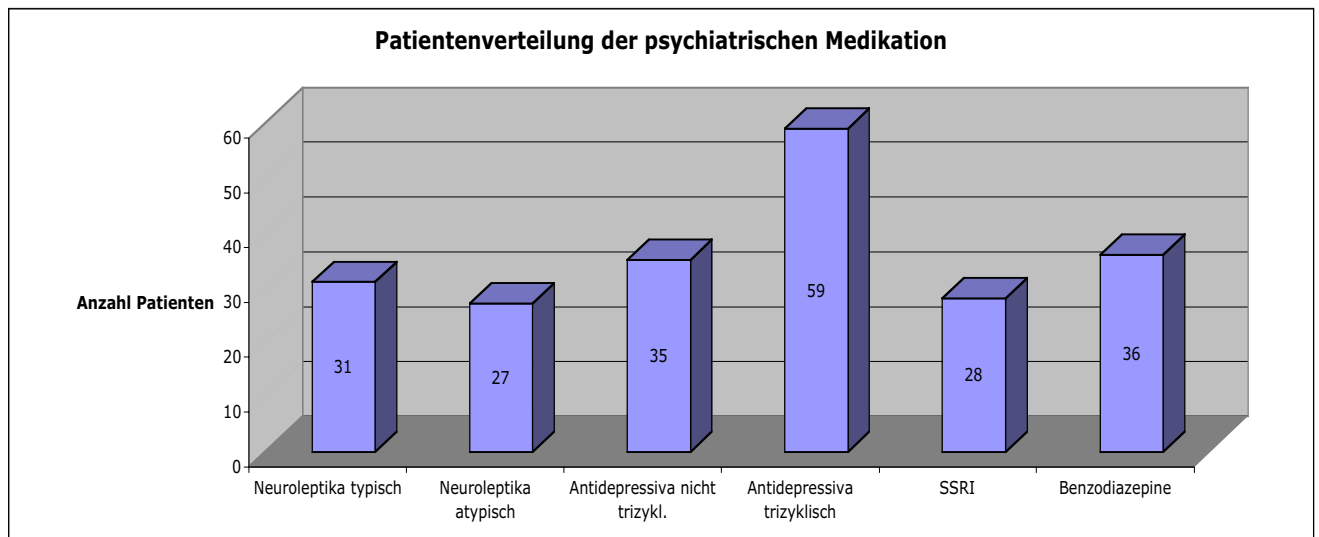
Medikation	n	%
Sedierende Medikamente	92	82,1
Nicht sedierende Medikamente	20	17,9



Patienten mit Psychopharmaka	n	%
Sedierend	93	83,0
Nicht sedierend	19	17,0

Darunter:

Medikamentenklasse	Patientenanteil mit dieser Medikation in %
Neuroleptika	46,5
• Typische	22,3
• Atypische	18,8
• Beide	5,4
Antidepressiva	70,5
• Nicht trizyklische	13,4
• Trizyklische	37,5
• Beide	19,6
Selektive Serotonin-Reuptake Inhibitoren	26,8
Benzodiazepine	33,9
Andere Psychopharmaka	17,9



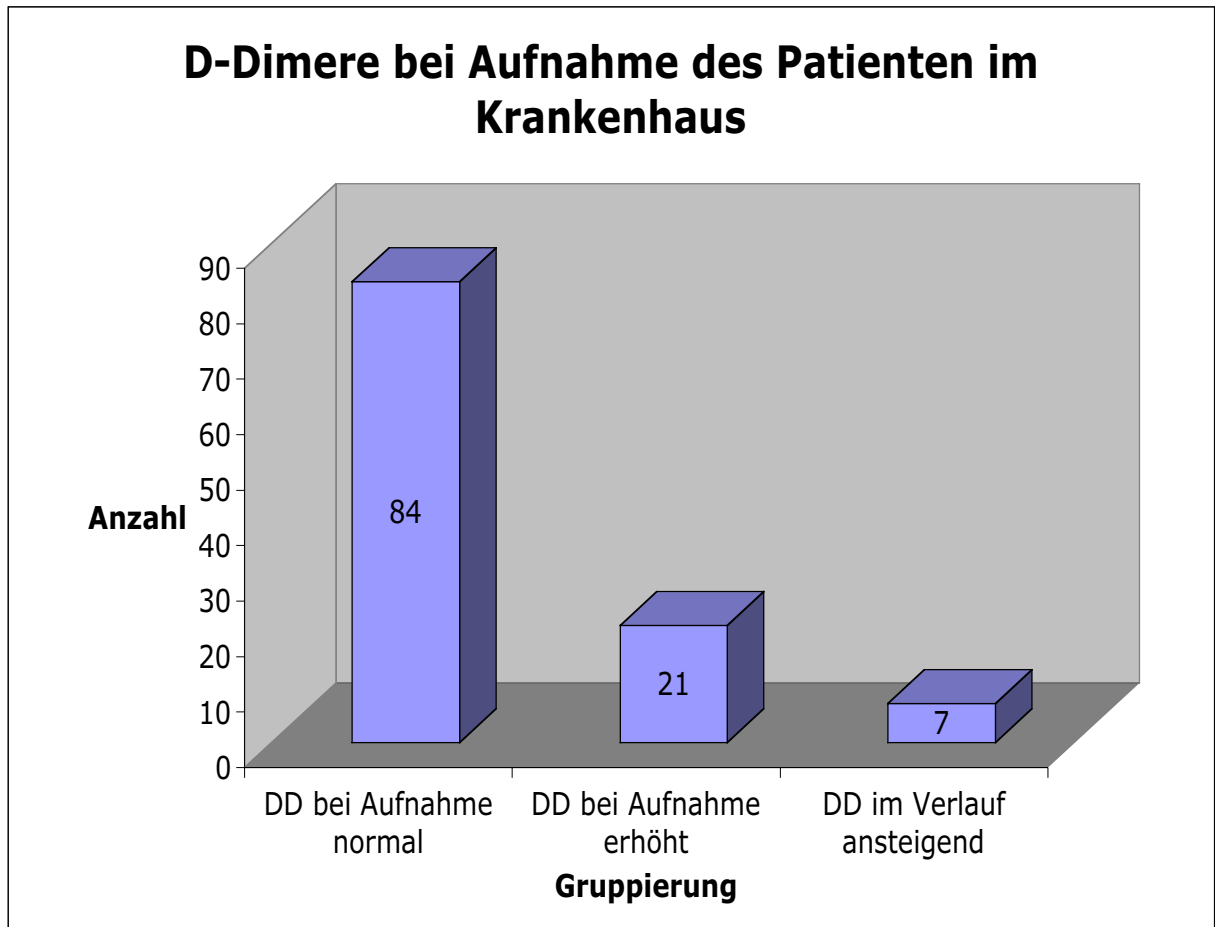
Es wurde neben der Einstufung der Mobilität der Patienten bei stationärer Aufnahme auch ein D-Dimer-Wert bestimmt, um eine später gemessene Erhöhung des Wertes genauer dem Zeitpunkt zuordnen zu können, welches im Hinblick auf die Entstehung einer Thrombose unter Psychopharmaka in stationärer Behandlung wichtig erschien.

4.3 Screeningwerte (D-Dimere) und Schwankungsbreite

Dargestellt ist Verteilung der D-Dimerwerte der Patienten bei Aufnahme ins Krankenhaus und die Anzahl der im Verlauf der Beobachtung ansteigenden Zahlen.

Hohe D-Dimer-Werte	n	%
Bei Aufnahme	21	18,8
Im Verlauf der ersten	7	6.3

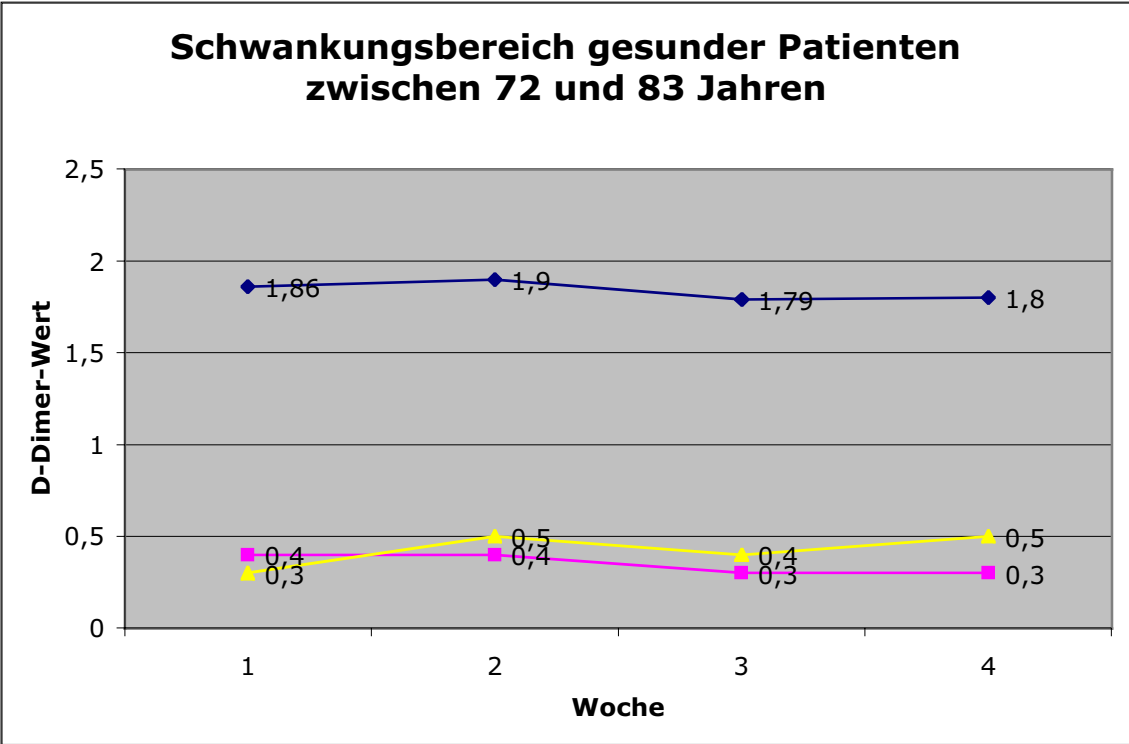
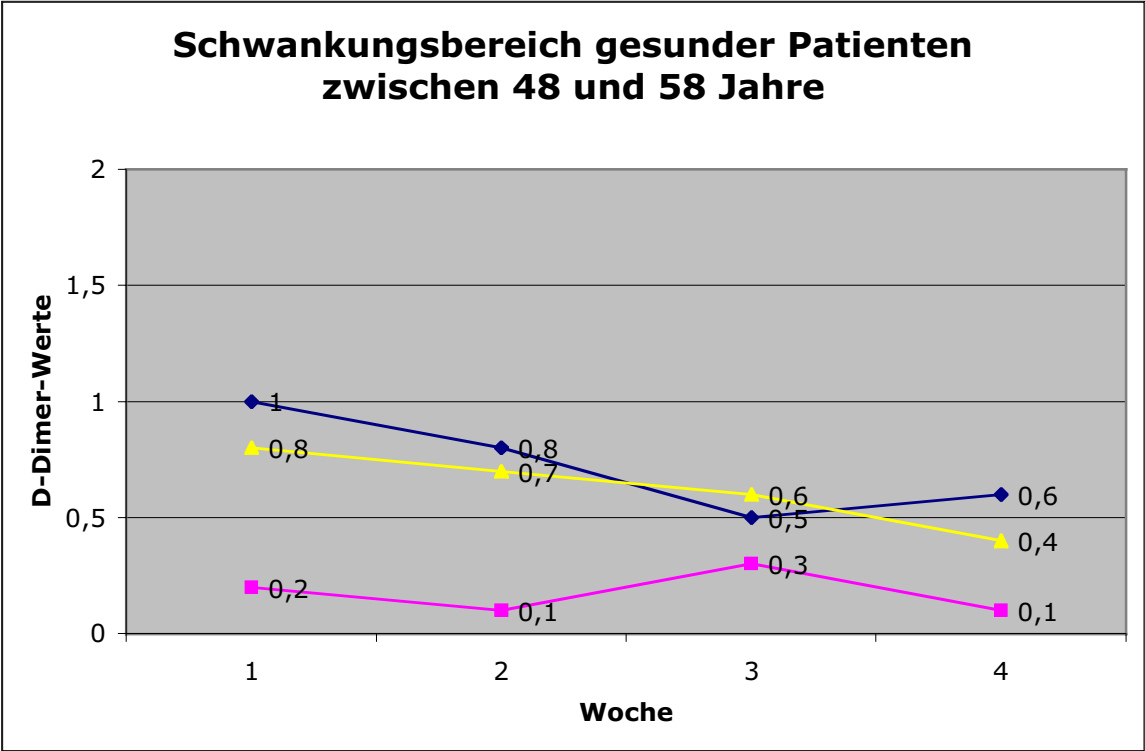
4 Wochen ansteigend		
---------------------	--	--



Bemerkenswert war in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass die Schwankungsbreite der D-Dimere einzelner Patienten in der Regel sehr klein war, sofern sie kein thrombotisches Ereignis hatten. Niedrige Werte unter $0,5 \mu\text{g/ml}$ fanden sich nicht nur bei jungen Patienten, sondern auch bei älteren. Jedoch ist aus den folgenden Abbildungen ersichtlich, dass Patienten, welche bereits bei Aufnahme hohe Werte hatten, diese auch weiterhin zeigten, ohne durch ein thrombotisches Ereignis auffällig zu werden oder eine sonstige Erkrankung aufwiesen, welche für eine Elevation der Werte verantwortlich zu machen gewesen wäre. Exemplarisch sind in den folgen-

den beiden Abbildungen sechs Patienten aus der mittleren und der höheren Altersgruppe dargestellt.

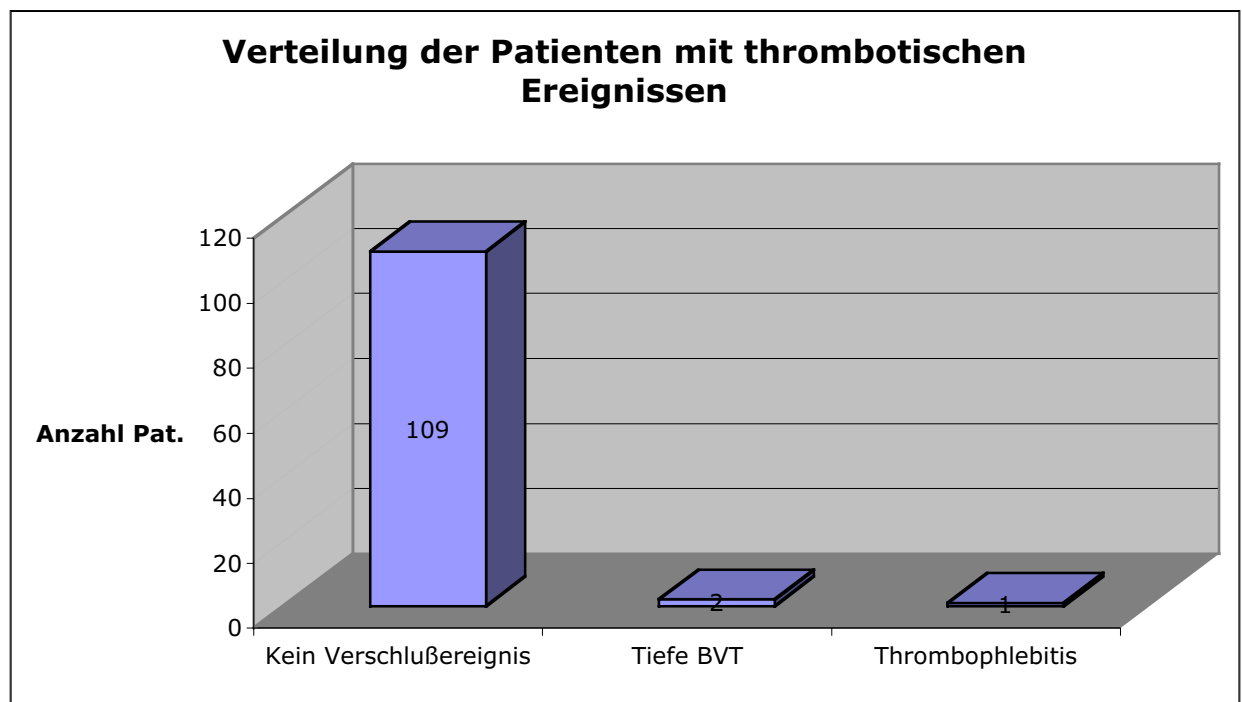
Exemplarische Darstellung von 6 Patienten verschiedenen Alters und der Schwankungsbreite ihrer D-Dimer-Werte:



4.4 Akute Venenverschlüsse

Thromb. Ereignisse	n	%
Auftreten einer tiefen BVT	2	1,8
Thrombophlebitis	1	0,9

Bei allen drei Patienten bestand bereits bei Aufnahme ein erhöhter D-Dimer-Wert.



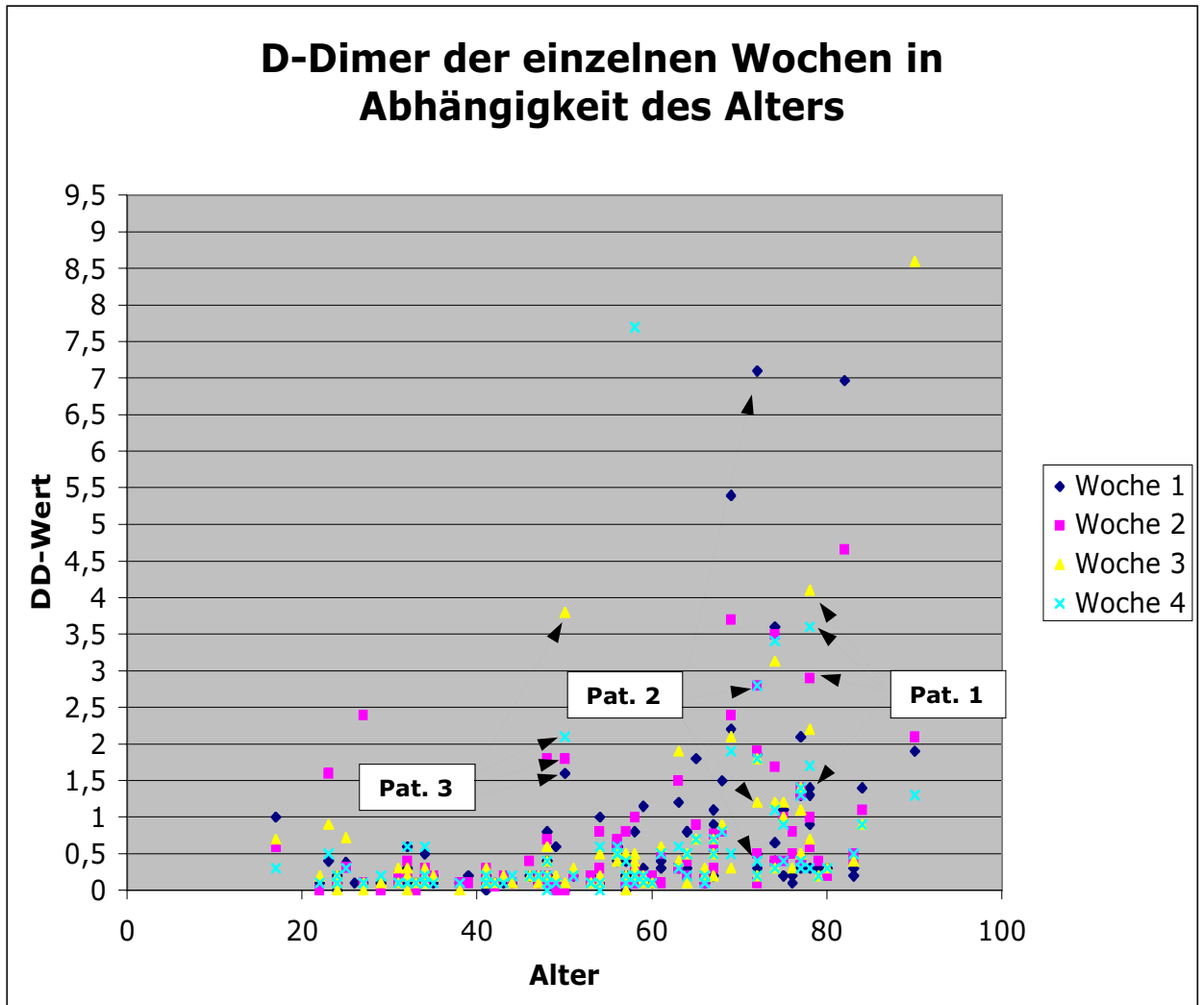
4.5 Signifikanz der D-Dimererhöhung bei Alter >60 Jahren

Untersucht wurde das Signifikanzniveau für Patienten mit erhöhtem D-Dimer-Wert in der Altersgruppe über 60 Jahre beziehungsweise unter 60 Jahre:

	D-Dimer-Verlaufstyp			p
	Niedrig n	Niedrig/ im Verlauf er- höht n	Bei Aufnah- me erhöht n	
Altersgruppe über 60 Jahre	61	19	6	,001
Altersgruppe unter 60 Jahre	21	2	1	n.s.

Es zeigt sich ein hohes Signifikanzniveau für die Altersgruppe über 60 Jahre mit erhöhten D-Dimer-Werten.

4.6 Zusammenhang zwischen Alter und D-Dimeren



In oben dargestelltem Diagramm sind die einzelnen D-Dimer-Werte der Wochen 1 bis 4 in Abhängigkeit des Patientenalters dargestellt. Auffällig ist hier eine deutliche Häufung höherer Werte in der Altersgruppe der 60 bis 80-jährigen. Die auffällig hohen Werte des 92-jährigen Patienten ließen sich nicht auf eine Thrombose zurückfüh-

ren. Einige Werte sind mit Patient 1 bis 3 bezeichnet und beziehen sich auf die unter Kapitel 4.8.1.1 bis 4.8.1.3 genannten Patienten, die während des Untersuchungszeitraums mit thrombotischen Ereignissen aufgefallen waren. Deutlich wird auch die große Zahl der Werte im Bereich des Normalniveaus.

4.7 Zusammenhang zwischen D-Dimer-Erhöhung und Psychopharmaka

Es erfolgte eine Auswertung hinsichtlich einer D-Dimer-Erhöhung unter der Gabe von Psychopharmaka. Die einzelnen Generika wurden zum einen in sedierende und nicht sedierende Substanzen eingeteilt, zum anderen vier Gruppen wie folgt zugeordnet:

- Neuroleptika
- Antidepressiva
- Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
- Benzodiazepine

4.7.1 DD-Erhöhung und Neuroleptikagruppe

Neuroleptikagruppe	n Pat. mit DD-Erhöhung	p
52	11	,832

Es zeigt sich somit kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Neuroleptika und einer Erhöhung der D-Dimere. Es wurden Vertreter der typischen und atypischen Neuroleptika zusammengefasst.

4.7.2 DD-Erhöpfung und Antidepressivagruppe

Antidepressivagruppe	n Pat. mit DD-Erhöpfung	p
79	17	,538

Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Antidepressiva und einer Erhöhung der D-Dimere.

4.7.3 DD-Erhöpfung und SSRI-Gruppe

SSRI-Gruppe	n Pat. mit DD-Erhöpfung	p
30	11	,832

Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von SSRI und einer Erhöhung der D-Dimere.

4.7.4 DD-Erhöpfung und Benzodiazepingruppe

Benzodiazepingruppe	n Pat. mit DD-Erhöpfung	p
38	8	,369

Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gabe von Benzodiazepinen und einer Erhöhung der D-Dimere.

4.7.5 Thrombotische Ereignisse

Bei zwei Patienten traten im Verlauf des stationären Aufenthaltes tiefe Beinvenenthrombosen auf, bei einem Patienten kam es zu einer Thrombophlebitis. Allen drei Patienten gemeinsam war jedoch die bereits vor der stationären Aufnahme bestehende D-Dimer-Erhöhung.

4.7.5.1 Patient 1:

Hier handelt es sich um eine weibliche, 78 Jahre alte Patientin, welche sich zur Behandlung einer rezidivierend schweren Depression für insgesamt 34 Tage in stationärem Aufenthalt befand. Aufgrund der bestehenden Depression war die Patientin zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in deutlich antriebsvermindertem Zustand, welcher sich anamnestisch bereits seit einigen Wochen manifestiert hatte. In der eingehenden Aufnahmeuntersuchung ergaben sich keine Hinweise auf relevante internistische Vorerkrankungen, welche ein thrombophiles Potenzial ergeben hätten. Bereits bei stationärer Aufnahme zeigte die Messung der D-Dimere einen Wert von 1,4 µg/ml, welcher im weiteren Verlauf auf Werte von 2,9 µg/ml, 4,1 µg/ml anstieg und im Rahmen der eingeleiteten Therapie abfiel. Die übrigen Werte für Gerinnung und Blutbild zeigten sich unauffällig. Ebenso unauffällige

Werte wurden für die APC-Resistenz sowie für Protein C und S und Faktor VIII gemessen.

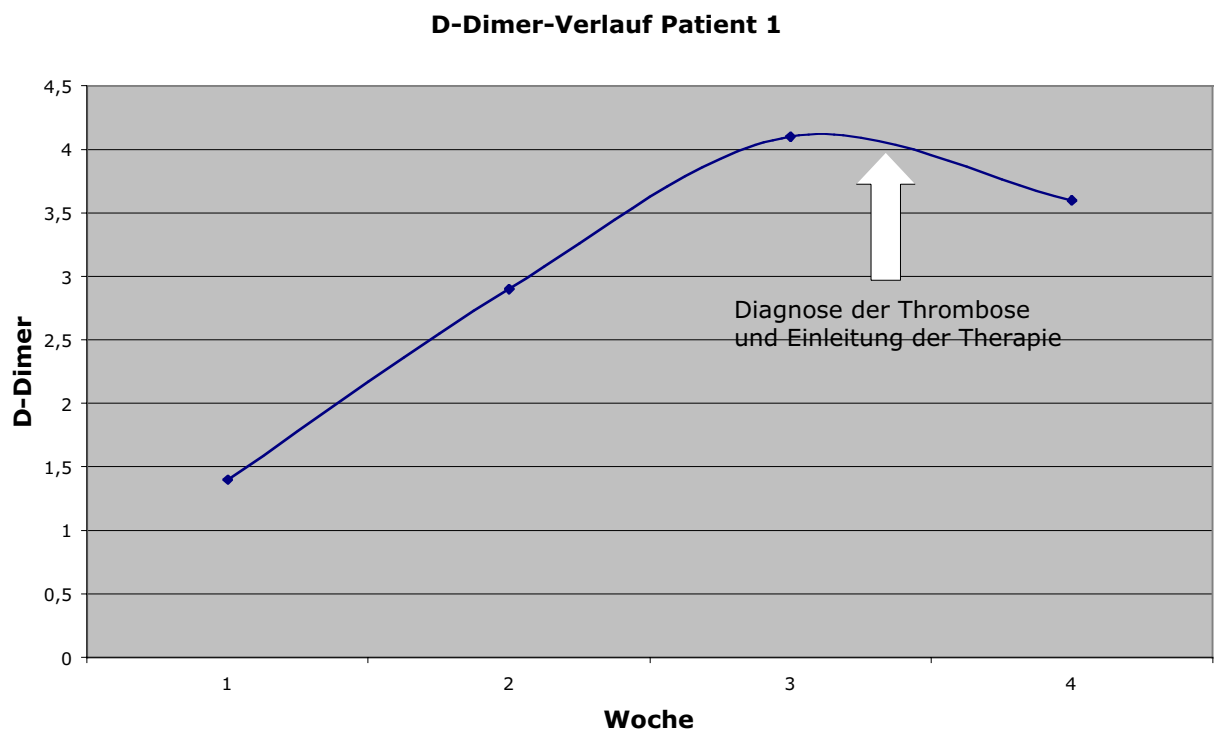
Laborwerte Pat. 1:

Quick (%)	92
PTT (sec.)	27,6
Hämatokrit (%)	39,1
Leukozyten (T/ μ l)	6,8
Thrombozyten (T/ μ l)	231
APC Ratio	2,9
Protein C (% d. N.)	108,3
Protein C global (Ratio)	0,94
Protein S (% d. N.)	125,2
Faktor VIII (% d.N.)	111,9

In der duplexsonographischen Untersuchung der unteren Extremität zeigte sich der eindeutige Hinweis auf thrombotisches Material im rechten Unterschenkel etwa 8 cm unterhalb des Kniegelenks. Ein Venen-Duplex etwa drei Wochen zuvor hatte bei schon erhöhten D-Dimer-Werten noch keinen Hinweis auf eine Thrombose ergeben. Die Patientin erhielt während des stationären Aufenthaltes Medikamente

aus der Gruppe der Neuroleptika (Olanzapin) und der trizyklischen und nicht-trizyklischen Antidepressiva (Anafranil, Lithium).

Neben einer essentiellen Hypertonie, welche bei der Patientin mit Enalapril und Bisoprolol gut eingestellt war, bestanden bereits vor Aufnahme Beschwerden wegen einer Diskusprotrusion der Wirbelsäule, welche die Mobilität der Patientin einschränkte. Die Patientin erhielt während des stationären Aufenthaltes eine Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin sowie einmal täglich 100 mg Acetylsalicylsäure. Die Patientin erfüllt als signifikante Kriterien für das Entstehen einer Thrombose das hohe Alter und die eingeschränkte Mobilität.



4.7.5.2 Patient 2:

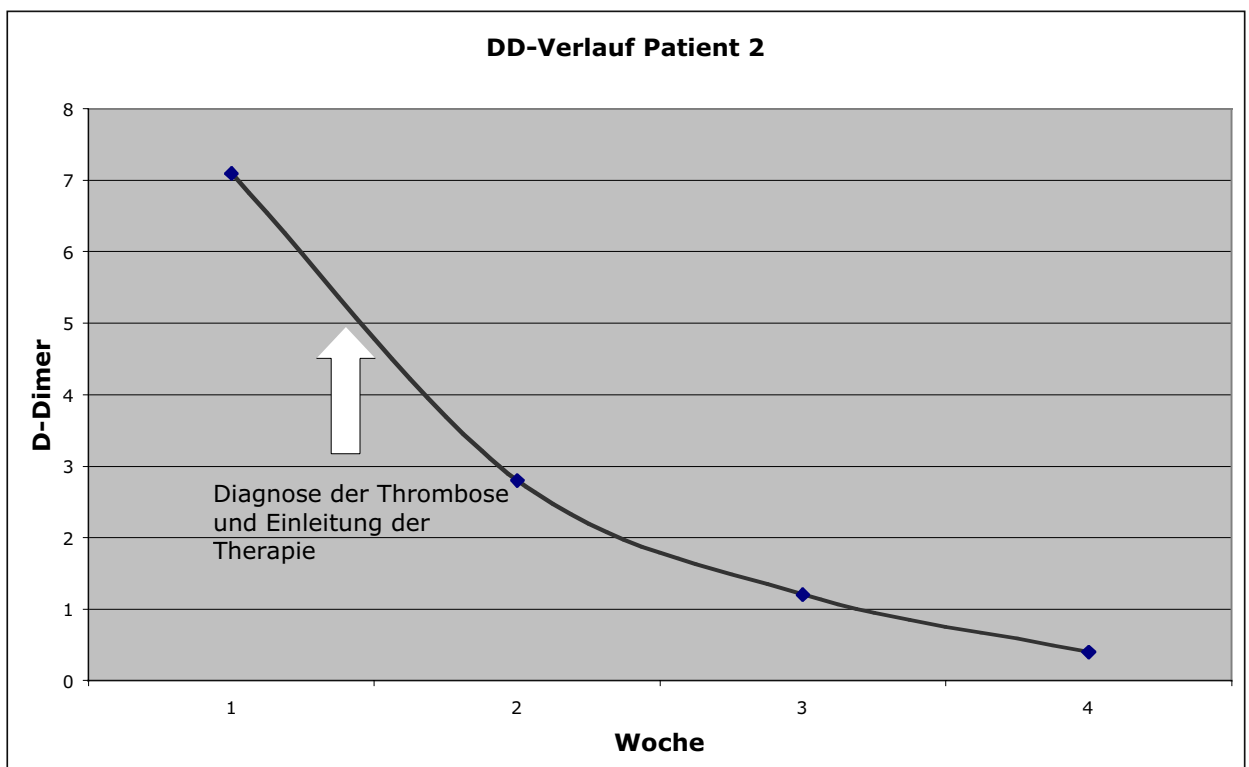
Die zweite Patientin, die durch ein thrombotisches Ereignis auffiel, war ebenfalls weiblich und 72 Jahre alt. Der stationäre Aufenthalt erstreckte sich über insgesamt 77 Tage, in welcher die Patientin aufgrund einer Schizophrenie behandelt wurde. Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich die Patientin in einem antriebsverminderten Zustand. Bereits zum Aufnahmezeitpunkt beklagte die Patientin einen Schmerz des linken Unterschenkels. Im Verlauf zeigten sich die typischen Zeichen einer Thrombophlebitis mit tastbarem, derbem Strang und Rötung im Bereich der linken Vena saphena, die auch sonographisch gesichert werden konnte. Die D-Dimere gipfelten in einem Wert von 7,1 µg/ml und waren nach Beginn der Behandlung deutlich rückläufig bis zu normalen Werten von 0,4 µg/ml. Therapiert wurde lokal mittels Heparinsalbe und systemisch mit niedermolekularem Heparin und Schmerz lindernder Medikation. Bei der Patientin bestanden keine die Thrombophilie fördernden Erkrankungen wie etwa Tumoren. Die Laborwerte für Gerinnung - hier insbesondere die Spezialdiagnostik hinsichtlich angeborener oder erworbener Gerinnungsdefekte - und das Blutbild bezüglich des Hämatokrits waren unauffällig. Die Patientin erhielt Medikamente aus der Gruppe der Neuroleptika und der trizyklischen Antidepressiva.

Laborwerte Pat. 2:

Quick (%)	100
PTT (sec.)	24
Hämatokrit (%)	42,4
Leukozyten (T/ µl)	8
Thrombozyten (T/ µl)	126

μl)	
APC Ratio	2,8
Protein C (% d. N)	107,7
Protein C global (Ratio)	0.95
Protein S (% d.N)	111,4
Faktor VIII (% d.N.)	91

Die Patientin erfüllt als signifikante Kriterien für das Entstehen einer Thrombose das hohe Alter und die eingeschränkte Mobilität.



4.7.5.3 Patient 3:

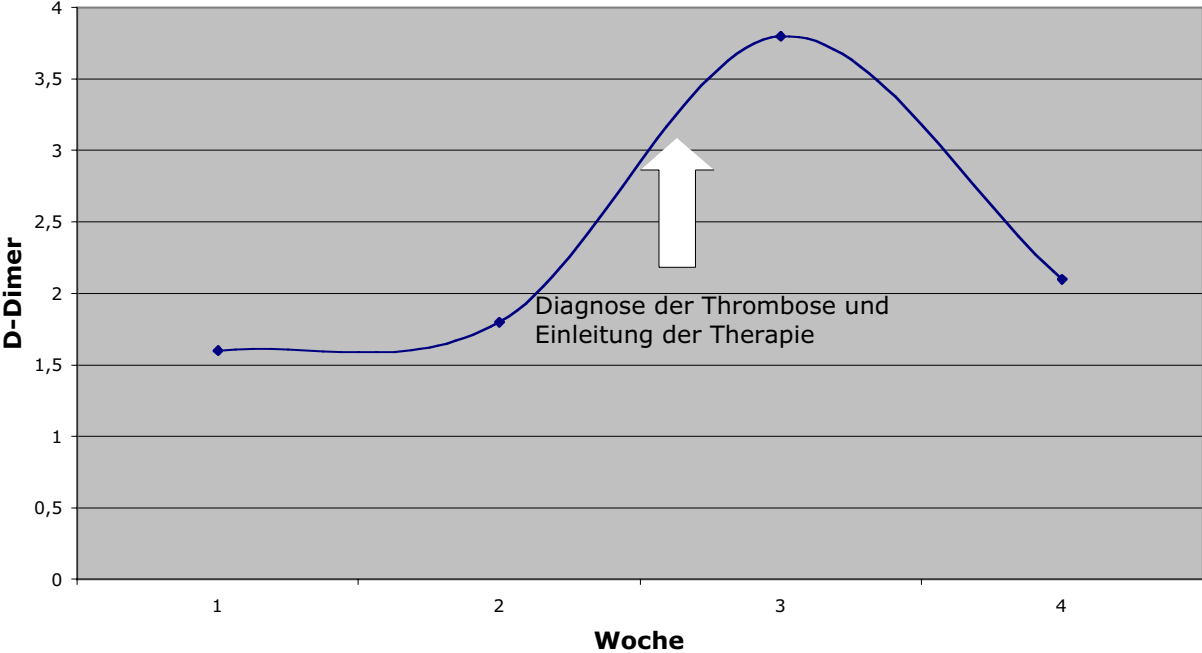
Die dritte Patientin mit thrombotischem Ereignis war ebenfalls weiblich, jedoch mit 50 Jahren deutlich jünger als die anderen beiden Patientinnen. Der stationäre Aufenthalt dauerte hier 58 Tage. Die Patientin wurde wegen somatisierter Depression mit Fibromyalgiesyndrom aufgenommen. Gemeinsam mit den beiden anderen Patientinnen war dieser der antriebsverminderte Zustand bei Aufnahme. Die D-Dimer-Werte dieser Patientin stiegen im Verlauf von 1,6 µg/ml bis auf 3,6 µg/ml an und waren trotz des schweren duplexsonographischen Befundes insgesamt auffallend niedriger als bei Patientin Nr. 2 mit der Thrombophlebitis. Im Ultraschall zeigte sich in der linksseitigen Vena iliaca externa und der Vena femoralis ein großer Thrombus. Zuvor zeigten sich bereits Zeichen einer Thrombophlebitis im linken Unterschenkel, weswegen die Patientin mit niedermolekularem Heparin behandelt wurde. Nach der Diagnosestellung des tiefen Beinvenenthrombose wurde die Patientin in die Medizinische Klinik zur weiteren Versorgung verlegt. Sie präsentierte keine weiteren internistischen Erkrankungen, welche den Gefäßverschluss begünstigt haben könnten. Insbesondere waren die Hämatokritwerte und die Ergebnisse für APC-Resistenz sowie Protein S und Faktor VIII ohne Auffälligkeiten. Im Protein C Global-Test zeigten sich gering erniedrigte Werte. Diese lagen am ehesten in der bereits aufgrund der Thrombophlebitis erfolgten Antikoagulation begründet. Die Patientin erhielt im psychiatrisch-stationären Verlauf Medikamente aus der Gruppe der trizyklischen Antidepressiva.

Laborwerte Pat. 3:

Quick (%)	100
PTT (sec.)	27,8
Hämatokrit (%)	42,3
Leukozyten (T/ μ l)	7,4
Thrombozyten (T/ μ l)	248
APC Ratio	2,7
Protein C (% d.N.)	83,5
Protein C global (Ratio)	0,82
Protein S (% d.N.)	98,2
Faktor VIII (% d.N.)	115,4

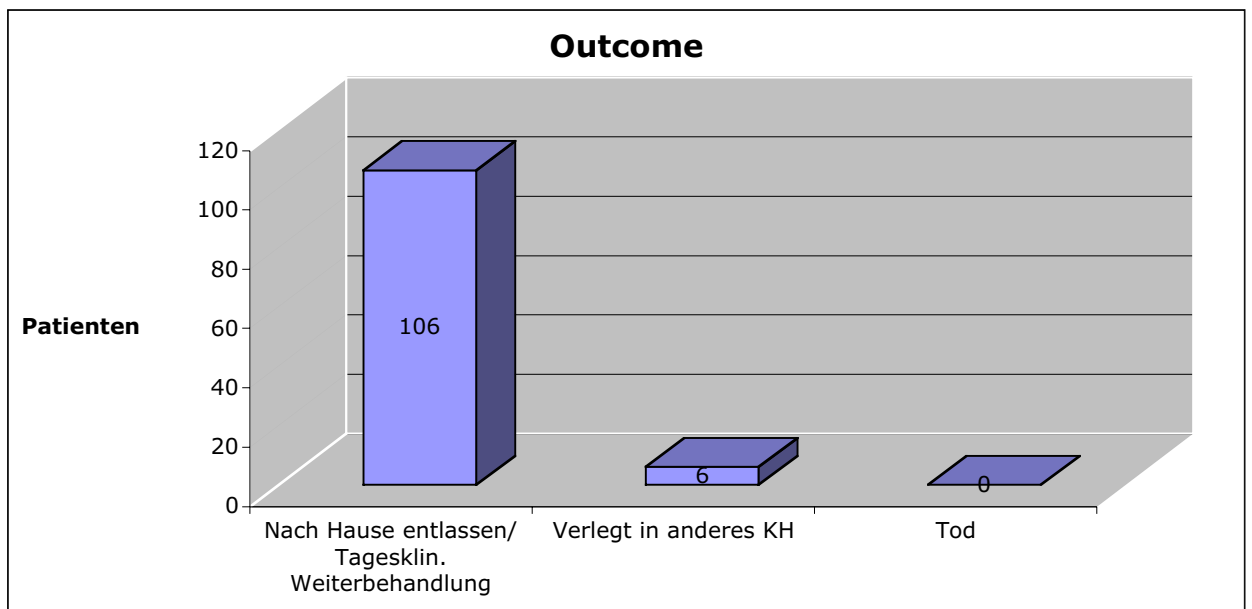
Das in diesem Fall deutlich niedrigere Niveau der D-Dimer-Werte, das sich trotz des ausgeprägten Befundes im Vergleich zur Patientin 2 zeigte, bestätigt die Annahme, dass die absolute Höhe des D-Dimer-Wertes nicht sicher aussagekräftig im Hinblick auf die Schwere des Befundes ist.

DD-Verlauf Patient 3



4.7.6 Outcome

Von allen untersuchten Patienten wurden insgesamt 106 nach Hause entlassen oder nach dem stationären Aufenthalt in tagesklinischer Betreuung weitergeführt. 6 Patienten wurden zur Weiterbehandlung teils mit internistischen Problemen in ein anderes Krankenhaus verlegt. Kein Patient verstarb während des Untersuchungszeitraums.



5 Diskussion

5.1 D-Dimere

Für die vorliegende Untersuchung wurde der als Akut-Phase-Parameter geltende Labortest auf lösliche Fibrinospaltprodukte als Screeningtest verwendet. Die Bestimmung der D-Dimere zeigt mit hoher Sensitivität eine Aktivierung des Gerinnungssystems an (36) (49). Da die Spezifität jedoch sehr eingeschränkt ist, war bei der Planung der Untersuchung ein Ausschluss von Störfaktoren notwendig, welche die Ergebnisse im Sinne einer Verfälschung der Messwerte sowohl nach oben als auch nach unten beeinflussen konnten. Dies war nur im Rahmen einer prospektiv durchgeführten Studie möglich. Somit wurde dem ersten, bei stationärer Aufnahme des Patienten gemessenen Wert besondere Bedeutung beigemessen. Bei 21 Patienten (18,8%) wurde bereits bei Aufnahme ein Wert oberhalb von $1,0\mu\text{g/ml}$ gemessen. Die Grenze von $1,0\mu\text{g/ml}$ wurde statt der üblichen $0,5\mu\text{g/ml}$ gewählt, da im bei Werten im Bereich zwischen $0,5\mu\text{g/ml}$ und $1,0\mu\text{g/ml}$ in der Regel noch keine thrombotischen Ereignisse zu erwarten sind, welche von solchem Ausmaß sind, dass sie mit Hilfe der Sonographie verifiziert werden könnten. Michiels et al zeigten anhand einer Messung mittels ELISA D-Dimer, dass ein Wert unterhalb von $1,0\mu\text{g/ml}$ eine Thrombose mit hoher Sicherheit ausschließt (41). Dass die Festlegung auf ein bestimmtes Screening-Niveau hinsichtlich der positiven oder negativen Vorhersage eine Gefäßverschlusses schwierig ist zeigt auch die Studie von Nilsson et al (43), die Cut-off-Level von $0,25\text{ mg/l}$ und $0,5\text{ mg/l}$ und Spiral-CT/Arteriographie verglichen und auch hier aufgrund der Ergebnisse kei-

ne eindeutige Empfehlung geben konnten, in einem verdächtigen Fall auf die Bildgebung zu verzichten.

Eine Aufgabe dieser Untersuchung war herauszufinden, ob mit Hilfe der D-Dimer-Testung bereits frühzeitig Thrombosen erkannt werden könnten, bevor sie klinisch relevant werden und bevor sie mit Hilfe aufwendigerer bildgebender Verfahren dargestellt werden könnten. Ver Elst untersuchte bereits Cut-off-Level von 775 $\mu\text{g} / \text{l}$ (63). Jedoch zeigt sich selbst bei dem mit 1,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ höher als üblich gewählten Grenzwert, dass die als Störfaktoren wirkenden Begleiterkrankungen, welche oft nicht von so hohem Krankheitswert wie die Thrombose sind, also zum Beispiel banale Infekte, aber auch schwerwiegendere wie die Pneumonie, auf den D-Dimer-Wert schon einen so hohen Einfluss nehmen, dass eine verlässliche Aussage hinsichtlich der Thrombose nahezu unmöglich wird. Schutgens et al fordert den D-Dimer Test nur in Kombination mit anderen Untersuchungen (54). Ein Ausschlusskriterium dieser Untersuchung war auch der kurz zurückliegende operative Eingriff. Die dazu vorliegenden Studien ergaben große Konzentrationsschwankungen, die eine zuverlässige Zuordnung der D-Dimer-Erhöhung zum einem definitiven thromboembolischen Ereignis unmöglich machen (46) (67). Diese Beobachtung deckt sich mit der von Jimenez et al. gemachten Beobachtung, dass sowohl bei ausgeprägten Thrombosen als auch bei Infekten der D-Dimer-Wert auf vergleichbar hohe Werte ansteigt (31). Dass eine alleinige D-Dimer-Diagnostik bei dem Verdacht auf einen Gefäßverschluss nicht ausreicht, zeigen auch Untersuchungen bei klinisch auffälligen Situationen wie instabile Angina pectoris bei koronarer Herzerkrankung, thrombolytische Therapie, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), Sichelzellanämie, Leberzirrhose, bösartige Tumoren, ausgeprägte entzündliche Genesen wie Arthritis und auch ganz allgemein bei aku-

ten Infektionen. Schrecengost et al sehen die D-Dimere aufgrund der Comorbiditäten bei hospitalisierten Patienten als eher ungünstig in der Beurteilung der Venenthrombose an im Vergleich zu ambulanten oder der Lungenembolie bei hospitalisierten Patienten (52). Zudem zeigten in unserer Untersuchung vornehmlich ältere Patienten teils durchgehend erhöhte Werte, die auch ohne ein dazu korrelierendes Ereignis auf hohem Niveau verblieben. Umgekehrt konnte durch die hohe Sensitivität bei niedrigen Werten für Spaltprodukttests eine Thrombose weitgehend ausgeschlossen werden (11) (12) (18) (22) (37). Wells schreibt nach einer großen Untersuchung an über 100 Patienten, bei negativem D-Dimer-Test könne auch eine Ultraschalluntersuchung unterbleiben (66). Weitere Diagnostik neben der klinischen Untersuchung erscheint bei begründetem Verdacht unbedingt notwendig (50) und auch kosteneffektiv, da nur die Kombination aus D-Dimer-Bestimmung und bildgebender Diagnostik neben der klinischen Untersuchung eine verlässliche Aussage erbringt (48) (49). Jedoch zeigen sowohl die vorliegende Studie als auch die Ergebnisse von Perrier (49), dass der Anstieg der D-Dimere im Plasma bei thrombotischen Ereignissen zuverlässig zu erwarten ist und somit die Sensitivität sehr hoch liegt. Alle drei Patienten mit Thrombosen/ Thrombophlebitiden hatten D-Dimer-Werte deutlich über 1,0 µg/ml. Bucek et al (14) sehen die D-Dimer-Bestimmung weiterhin als Goldstandard beim Ausschluss einer tiefen Venenthrombose, andere Marker wie von-Willebrand-Faktor oder aktivierter Faktor VII sowie Thrombusprecursor-protein bringen in der Diagnostik keine signifikante Verbesserung (14). Allerdings erscheint nicht jeder auf dem Markt befindliche Test auch gleich zuverlässige Ergebnisse zu bringen (34) (62) (65).

5.2 D-Dimere und Alter

Als allgemein gültig wird der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Phlebothrombosen und dem Alter des Patienten angesehen. Bei Kindern beträgt die Häufigkeit etwa 1: 10 000, im Alter von 30 Jahren etwa 1: 1000 und im Alter von 60 Jahren etwa 1: 100. In der Untersuchung von Giannoukas et al (24). wird bereits ein Alter über 40 Jahre als signifikanter Risikofaktor angesehen, andere Meinungen sehen eine Signifikanz erst ab 60 Jahre. Es wurde diesbezüglich eine Auswertung hinsichtlich der Erhöhung des Screeningparameters in Korrelation mit dem Alter über 60 Jahre der Patienten durchgeführt. Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang. Lowe et al (38) so wie Bauer et al (6) und Ogston (45) beschrieben bereits früher eine Korrelation zwischen der Erhöhung der Aktivität der Gerinnung und hohem Lebensalter. Schutgens et al (53) sehen die Durchführung des Tests bei über 70-jährigen Patienten als nicht indiziert an, da diese meistens positiv ausfielen. Lowe (38) konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen gesteigerter Thrombinbildung und Lebensalter nachweisen und auch zwischen Protein C Aktivität und Alter. Als Gründe werden neben erhöhter Thrombozytenaktivierung im Alter (32) (57) ebenso erhöhte Werte für Gerinnungsfaktoren wie Fibrinogen und Faktor VII gemessen. Dies konnte in einer epidemiologischen Studie nachgewiesen werden. Lowe folgert daraus, dass die Erhöhung der Gerinnungsaktivität im Alter offenbar im Zusammenhang steht mit dem Auftreten vaskulärer Erkrankungen (10) (31) (32) (33) (35) (37). D-Dimere gelten jedoch als Marker der Fibrinolyse. Nossel (44) untersuchte 1981 das Verhältnis von Gerinnungsaktivität zu Fibrinolyseaktivität bei 35- bis 54-jährigen Männern. Dabei fand er

keine signifikante Korrelation zwischen der vermehrten Aktivität und dem Alter der Patienten. Dies deckt sich in gewisser Weise mit unseren Ergebnissen, da auch hier eine signifikante Erhöhung der D-Dimere erst in der Altersgruppe über 60 Jahre auftrat. Astrup (3) vermutete bereits 1956, dass ein Missverhältnis zwischen Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität zu einer erhöhten Gefahr für Arteriosklerose und Thrombose führt. Lowe fand ein solches Missverhältnis in oben genannter Studie bei kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und akuter cerebraler Ischämie. Da D-Dimere als Stoffwechselendprodukt keine zuverlässige Differenzierung ermöglichen zwischen einem vermehrten Stoffwechsel beim Thrombusaufbau oder -abbau muss hier, folgt man den Ergebnissen von Lowe, aufgrund des erhöhten Turn-over auf jeden Fall ein vermehrter Anfall an Produkten messbar sein. Dies zeigt unsere Untersuchung für die Altersgruppe über 60 Jahren signifikant. In einer epidemiologischen Studie mit über 800 Personen fand Lowe nahezu eine Verdoppelung der D-Dimer Plasma-Level im Alter (39). Wieczorek (68) et al bestätigen die Ergebnisse (56), dass im Alter auch eine vermehrte Kapazität des fibrinolytischen Systems vorhanden ist und führen dies auf eine subklinische, chronische Thromboseneigung zurück. Brotman et al sehen gar die Bestimmung der D-Dimere bei älteren Patienten ohne besondere Selektion als sehr begrenzt bezüglich ihrer Aussagekraft (13). Dies lässt sich auch aus der vorliegenden Arbeit schlussfolgern, da sich die hohen Werte zwar im Alter häufen, jedoch Werte unter $0,5 \mu\text{g}/\text{ml}$ durchaus zu finden sind.

5.3 D-Dimere und Neuroleptika

In der Therapie mit Neuroleptika finden die Vertreter der atypischen Neuroleptika wie Clozapin, welches hier als Prototyp gilt und Risperidon Verwendung. Ein in der praktischen Anwendung bei schizophrenen Psychosen wichtiger Vorteil des Clozapins gegenüber Vertretern der typischen Neuroleptika ist das Fehlen extrapyramidalen Nebenwirkungen. Die unerwünschten Wirkungen indes sind vielfältig. Sie betreffen nahezu alle Organsysteme, insbesondere das blutbildende System durch die Gefahr einer Leukopenie, Granulozytopenie und Thrombopenie sowie bei einer längeren Verabreichung einer Angerulozytose. Die Bildung von Thrombosen ist vereinzelt in der Literatur beschrieben (27) (60) (69) und führt immer dann, wenn sie von schweren Komplikationen begleitet wird zu größerer Zurückhaltung in der Verordnung dieses Medikaments. Eine direkte Wirkung von Clozapin auf die Aktivierung des Gerinnungssystems ist jedoch bis jetzt nicht beschrieben worden. In unserer Untersuchung bekamen 46,5% der Patienten Neuroleptika, davon 22,3% typische, 18,8% atypische und 5,4% Medikamente aus beiden Gruppen. Wir fanden in der Auswertung hinsichtlich der Erhöhung der D-Dimere - und somit einer Gerinnungsaktivierung - ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang. Die Veröffentlichungen zum Thema Phlebothrombosen unter Clozapin stützen sich auf Fallvorstellungen oder berücksichtigen nicht die nicht zu unterschätzende Immobilisierung des Patienten unter der Therapie, oft sogar in Kombination mit anderen Psychopharmaka. Laut Müller-Spahn et al. und Gaebel et al. (23) (42) wird Clozapin mit 30% bis 50% sehr häufig in Kombination mit anderen Psychopharmaka eingesetzt. Zum einen bei der überlappenden Einstellung von typischen Neuroleptika auf Clozapin, zum anderen bei Therapieresistenz und persistierenden extrapyramidal-motorischen Be-

gleitwirkungen. Die Gefahr hierin besteht in einer Potenzierung der Begleitwirkungen wie etwa Delir, Agranulozytose, Gewichtszunahme und vor allem der Sedation (59). Die unter Clozapin-Gabe beschriebenen Fälle von Thrombosen beschreibt Hägg et al (27) im Rahmen von zwölf Fallvorstellungen, davon fünf mit letalem Ausgang. Jedoch scheint dies eine Kumulation von Einzelfällen zu sein, die in Anbetracht unserer Ergebnisse nicht eindeutig ein thrombophiles Potenzial von Clozapin beweisen kann. Zudem wird seit der Einführung von Clozapin zur Therapie schizophrener Psychosen durch Angst (2), Stille und Hippus (58) dieses Medikament bereits über 25 Jahre angewendet, so dass die beschriebene Zahl der Thrombosefälle doch eher gering erscheint.

Neben Clozapin wurden unsere Patienten auch mit atypischen Neuroleptika neuerer Generation behandelt. Hier sind vor allem Risperidon, Zotepin und Olanzapin zu nennen. Diese atypischen Neuroleptika - ein bislang noch nicht eindeutig definierter Begriff (47) - weisen eine relativ höhere Affinität zum 5HT₂-Rezeptor als zum D₂-Rezeptor auf. Sie besitzen damit einen niedrigeren 5HT₂/D₂-Rezeptorblockade-Quotienten (> 0,1) und extrapyramidal-motorische Störungen sind bei dieser Gruppe seltener als unter klassischen Neuroleptika (35).

Zusammenfassend lässt sich aufgrund unserer Ergebnisse, die sich auf Patienten mit Neuroleptika in Kombinationstherapie mit anderen Psychopharmaka stützen, keine Erhöhung des thrombophilen Potenzials feststellen. Sollte es unter Verwendung von Neuroleptika vor allem in Kombination mit anderen sedierend wirkenden Psychopharmaka zu einer Immobilisation des Patienten kommen, so erscheint eine Thromboseprophylaxe aufgrund der Immobilisation und eventuell vorhandener anderer Kriterien wie hohes Alter oder internistischer Erkrankungen sinnvoll.

5.4 D-Dimere und Antidepressiva

Der Anteil der Patienten mit einer antidepressiven Medikation machte den größten Teil der Patienten in unserer Untersuchung aus. Insgesamt 70,5% der Untersuchten erhielten Antidepressiva, davon 13,4% nicht-trizyklische, 37,5% trizyklische und 19,6% aus beiden Gruppen. Aus der Blockade von zentralen und peripheren Neurotransmitter-Rezeptoren ergibt sich das Bild der unerwünschten Wirkungen. Unter den zentralen Wirkungen steht bei den trizyklischen Antidepressiva die Sedation und Schläfrigkeit im Vordergrund. Diese treten besonders am Anfang der Therapie mit Amitriptylin und Doxepin auf durch die Blockade von H₁-Rezeptoren. Besonders bei älteren Patienten kann es durch die Blockade von Muscarin-Rezeptoren zu deliranten Zuständen kommen. Eine Erhöhung des thrombophilen Potenzials ist in der Literatur nicht beschrieben und zeigt sich auch in unserer Untersuchung nicht. Die Spiegel der D-Dimere im Plasma zeigen sich nicht signifikant erhöht bei Patienten mit Antidepressiva, auch nicht in Kombinationstherapien mit anderen Psychopharmaka. Trotzdem sollte auch hier die von der Sedation ausgehende Gefahr nicht unterschätzt werden.

5.5 D-Dimere und SSRI

Der Anteil der Patienten mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (Serotonin-Reuptake-Inhibitoren) lag in unserer Untersuchung bei 26,8%. Auch hier muss beachtet werden, dass fast alle Pa-

tienten diese Medikamente in Kombination mit anderen Psychopharmaka erhalten haben. Bei SSRI treten in aller Regel wegen der wesentlich geringeren oder sogar fehlenden Affinität zu Muscarinrezeptoren und α_1 -Adrenozeptoren anticholinerge oder kardiovaskuläre Effekte auf. Eine Sedierung ist kaum festzustellen. Als typische Vertreter gelten hier Paroxetin und Fluoxetin. Eine signifikante Steigerung der Thrombophilie ließ sich nach unseren Ergebnissen nicht erkennen. In der Literatur finden sich keine Hinweise auf eine vermehrte Beobachtung von Thrombosen unter der Gabe von SSRI. Dagegen wurde zuletzt über eine erhöhte Blutungsneigung unter SSRI-Therapie berichtet (64). Unter SSRI-Gabe ist die Aufnahme von Serotonin in die Thrombozyten vermindert, so dass daraus eine verminderte Aggregationsfähigkeit resultiert. In der retrospektiv durchgeführten Kohortenstudie der kanadischen Gruppe, die 317 824 ältere Patienten mit antidepressiver Medikation einschloss, wurden in den Jahren 1992 bis 1998 insgesamt 974 gastrointestinale Blutungen beobachtet, was einer Rate von 7,3 pro 1000 Patientenjahren entspricht. Diese Gruppe von Antidepressiva gilt als Substanzklasse mit der größten therapeutischen Breite (30). Aufgrund des Anti-Aggregationseffektes auf die Thrombozyten und der auch unter höheren Dosierungen kaum feststellbaren Sedierung erscheint die Gefahr einer thrombophilen Diathese bei dieser Art der antidepressiven Medikation kaum gegeben.

5.6 D-Dimere und Benzodiazepine

Die Gruppe der Patienten mit Benzodiazepinen war mit 33,9% bei den Patienten größer als die Gruppe der noch neueren SSRI. Sie werden in der Regel in Kombination mit anderen Therapeutika zur Anxiolyse,

als Sedativa und Antikonvulsiva eingesetzt. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Patientengruppe mit Benzodiazepinen und Gerinnungsaktivierung konnte auch hier nicht nachgewiesen werden. Zornberg et al (69) sehen zwar ein erhöhtes Risiko für Patienten unter Psychopharmaka auch unter 60 Jahre, jedoch keinen Unterschied in bei den als „konventionell“ bezeichneten Medikamenten.

5.7 D-Dimere und andere Psychopharmaka

17,9% der Patienten erhielten unter anderen Psychopharmaka, die keiner der vorher genannten Gruppen zuzuordnen waren. In der Regel handelte es sich hier um Bedarfsmedikation wie etwa Chloralhydrat oder ähnliches, welche in aller Regel zur Nachtruhe angewendet wurde. Aufgrund der nicht regelmäßigen Anwendung oder auch der kurzen Wirkdauer war hier eine Signifikanz im Hinblick auf eine Thrombophilie nicht zu erwarten.

6 Zusammenfassung

Anhand der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, neben der Darstellung des altersbezogenen Verhaltens der D-Dimer-Werte von konsekutiv hospitalisierten Patienten in der Psychiatrie, einen Referenzbereich für diesen Laborwert im Alter zu finden und auch die Thrombosehäufigkeit unter Psychopharmaka zu untersuchen ohne Einfluss von Faktoren, die eine Thrombophilie begünstigen können.

Die Behauptung, dass unter der Gabe von Psychopharmaka die Thrombosehäufigkeit zunimmt, hält sich seit den sechziger Jahren in der psychiatrischen Literatur. Die damals durchgeführten Studien wiesen jedoch allesamt das Problem der weit gehenden Immobilität der Patienten unter diesen Medikationen auf.

In den letzten Jahren zunehmend ins Visier geraten ist die Substanz Clozapin, welche als atypisches Neuroleptikum wegen seiner guten Wirksamkeit häufig Verwendung in der Therapie akuter und chronischer Formen schizophrener Psychosen findet.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde mit prospektivem Ansatz versucht, die Häufigkeit des Auftretens thrombotischer Ereignisse unter stationären Bedingungen zu untersuchen und gleichzeitig mit Hilfe eines sehr sensitiven Labortests die Möglichkeit eines „Frühwarnsystems“ zu etablieren. Diesem Ansatz liegt die Überlegung zu Grunde, dass aufgrund der Sensitivität des verwendeten Tests bereits thrombotische Ereignisse zu verifizieren sind, welche sich aufgrund ihrer Lokalisation und ihrer geringen Ausdehnung mit Hilfe der Duplex-Sonographie noch nicht sichern lassen und klinisch auch noch nicht eindeutig relevant werden. Mögliche schwerwiegende Komplikationen sollten so verhindert werden können.

Über einen Zeitraum von acht Monaten konnten 112 Patienten beobachtet werden, welche von der stationären Aufnahme bis zu ihrer Entlassung überwacht wurden. Bei Aufnahme konnten bereits bestehende Erkrankungen erfasst und für die spätere Auswertung bei Vorliegen relevanter Ausschlusskriterien aussortiert werden. Die Patienten waren über einen langen Zeitraum hospitalisiert und unterlagen einer wöchentlichen laborchemischen und klinischen Überwachung, wovon die ersten vier Wochen zur Auswertung herangezogen wurden. Des Weiteren war der größte Teil, 103 von 112 Patienten im Stationsalltag mobil. Die Altersverteilung zeigte eine große Spannweite vom 17-jährigen bis zum 90-jährigen Patienten. Zudem wurde bei 102 Patienten weitere gerinnungsphysiologische Diagnostik betrieben im Hinblick auf eine angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung, welche die Ergebnisse hätte beeinflussen können.

Zur Auswertung gelangten schließlich die ersten vier Wochen des stationären Aufenthaltes der Patienten, da hier eine verlässliche Aussage zu treffen sein sollte und zudem alle Patienten auch mindestens diesen Zeitraum in der Klinik verbrachten. Neben den allgemeinen Risikokriterien für die Entstehung thrombotischer Ereignisse wie Immobilität, welche aufgrund der Patientenauswahl und des prospektiven Studienansatzes gering gehalten werden konnte und ein Patientenalter über 60 Jahre wurden die Patienten einzelnen Medikamentengruppen zugeordnet. Die Auswertung erfolgte nach Einteilung in die Medikamentengruppen und in Bezug auf die Altersgruppe der über 60-jährigen. Die in anderen Studien beschriebenen Thrombosefälle traten auch in dieser Untersuchung auf. Jedoch war bei allen drei Fällen der Screeninglaborwert bereits bei Aufnahme erhöht. Thrombotisches Material ließ sich sonographisch bei allen drei Patienten nachweisen und klinische Beschwerden in typischer Form wa-

ren ebenfalls vorhanden. In zwei Fällen lag das Alter der Patienten über 60 Jahre.

Statistisch signifikante D-Dimer-Erhöhungen waren nur in dieser Altersgruppe über 60 Jahre zu finden. Auch hier bestätigte sich der Verdacht auf einen thrombophilen Einfluss der Psychopharmaka nicht. Die bei immerhin fast 30 Patienten gefundenen D-Dimer-Erhöhungen ließen sich teils nachvollziehen aufgrund aufgetretener eskalierender Infekte oder wurden dem hohen Lebensalter zugeordnet. Bemerkenswert war in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass die Schwankungsbreite im Verlauf der D-Dimere einzelner Patienten in der Regel sehr klein war, sofern sie kein thrombotisches Ereignis hatten. Patienten, welche bereits bei Aufnahme hohe Werte hatten, zeigten diese auch weiterhin ohne durch ein thrombotisches Ereignis oder eine sonstige Erkrankung auffällig zu werden.

Sonographisch fand sich außer den drei beschriebenen und auch klinisch relevanten Fällen kein weiterer Patient mit thrombotischem Material. Bemerkenswert war, dass in allen drei Thrombosefällen die laborchemischen Thrombophilie marker negativ waren. Die Untersuchung im Gesamtkollektiv hinsichtlich APC-Resistenz (7,8 %), Protein C- (< 1%) oder -S-Mangel (1 %) lagen im Bereich der epidemiologischen Häufigkeit.

Die bisher zur Thromboseinzidenz veröffentlichten Berichte ließen entweder die Faktoren der Immobilität und des Alters außer Acht oder zeigten Einzelfälle auf. Bei Patienten, welche in überwiegender Zahl durch die Psychopharmaka immobilisiert sind, ist nach unserer Ansicht ein erhöhtes Thromboserisiko allein aufgrund der Tatsache der Immobilisation gegeben. Die Auswertung der Psychopharmakagruppen ergab keine signifikante Erhöhung der D-Dimere, die APC-Resistenz lag im Bereich der epidemiologischen Häufigkeit. Eine Ur-

sache in der Wirkungsweise der Psychopharmaka selbst erscheint unwahrscheinlich.

Der Ansatz des D-Dimer-Tests als Screeningparameter alleine scheint schwierig. Zwar kann aufgrund der hohen Sensitivität eine Aktivierung der Gerinnungskaskade frühzeitig angezeigt werden. Ein wesentliches Problem stellt jedoch die niedrige Spezifität des Tests dar. So kommt es zur Aktivierung von Akut-Phase-Proteinen, zu denen die D-Dimere allgemein gerechnet werden, bereits frühzeitig auch schon bei anderen Prozessen als bei sich anbahnenden Verschlüssen größerer Gefäße. Die Prädiktivität, vor allem bei älteren Patienten, ist somit ebenfalls stark eingeschränkt. Dies bestätigte der Vergleich mit der bei 23 Patienten mit erhöhten D-Dimeren durchgeführten Duplex-Sonographie. Relevante Befunde konnten hier nur bei den drei auch klinisch verdächtigen Patienten erhoben werden. Die beschriebenen Erhöhungen der D-Dimer-Plasma-Level in der hohen Altersgruppe decken sich mit früheren Ergebnissen, welche teils in epidemiologischen Studien gefunden worden waren und welche zu der Annahme Anlass geben, dass allein aufgrund hohen Lebensalters der Umsatz innerhalb des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems zunimmt oder durch alte Gefäße stimuliert wird. Eine zuverlässige Angabe hinsichtlich der Quantität der Erhöhung ist schwierig. Allerdings fiel auf, dass im Vergleich zum Aufnahmewert bei immerhin 88 Patienten innerhalb von vier Wochen bei wöchentlicher Bestimmung die Schwankungsbreite der Werte innerhalb von 30% nach oben oder unten lag, nur bei 21 lag sie darüber. Die 3 Thrombosefälle wurden hier nicht berücksichtigt.

Offensichtlich ist der D-Dimer-Level individuell unterschiedlich hoch. Ein absoluter cut-off-Level für alle Patienten wäre im klinischen Alltag demzufolge nicht sinnvoll. Somit erscheint es abhängig von der

pretest probability ratsam, unterschiedliche D-Dimer-Level als cut-off-Level anzusetzen um venöse Thrombosen im klinischen Alltag auszuschließen.

Literaturverzeichnis

- 1) *Alexander K*, Gefäßkrankheiten, Urban und Schwarzenberg Verlag 1993, S. 57 - 59
- 2) *Angst J, Bente d, Berner P et al.*, Das Klinische Wirkungsbild von Clozapin (Untersuchung mit dem AMP-System). 1971, *Pharmakopsychiatry* 4: 201- 21
- 3) *Astrup T* Fibrinolysis in the organism *Blood* 1956 11: 781-806
- 4) *Baker W F*; Outcome Analysis for treatment in 100 patients with deep vein thrombosis, *Clin. Appl. Thrombosis and Haemostasis* (1995), 1, S. 39-48
- 5) *Barthels M, Poliwoda H*; Gerinnungsanalysen, Georg Thieme Verlag 1993
- 6) *Bauer KK A, Weiss L M, Sparrow D, Vokoras P S, Rosenberg R D* Ageing-related changes in indices of thrombin generation and protein C activation in humans. Normative ageing study. 1987 *J Clin Invest* 80: 1527-1534
- 7) *Bergquist D*, Postoperative thromboembolism: Frequency, etiology, prophylaxis. New York, 1983 Springer Verlag

- 8) *Bertina RM, Koелеman BPC, Koster T et al*: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 369: 64 - 67 (1994)

- 9) *Bloom AL*; *Physiology of Blood Coagulation, Haemostasis* 1990, 20 (1): S. 14-29

- 10) *Boisclair M D, Ireland H, Lane D A* Assessment of hypercoagulable states by measurement of activation fragments and peptides. *1990 Blood Reviews* 4: 25-40

- 11) *Bounameaux H et al*, Does D-Dimer determination allow the exclusion of pulmonary embolism?; *Rev-Pneumol-Clin*, 1998, Jul; 54 (3); 144- 148

- 12) *Bounameaux H et al*, Measurement of D-Dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism, *Lancet*, 1991, Jan 26; 337 (8735): 196- 200

- 13) *Brotman DJ, Segal JB, Jai JT; Petty BG, Kickler TS*: Limitations of D-Dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism. *Am J Med* 2003 Mar; 114(4): 267-82.

- 14) *Bucek RA, Reiter M, Quehenberger P, Wetlermann A, Kyrle PA, Minar E*: Thrombus precursor protein, endogenous thrombin potential, von Willebrand factor and activated factor VII in suspected deep vein thrombosis: is there a place for new parameters?, *Br J Haematol.* 2003 Jan; 120(1): 123-8

- 15) *Classen M, Diehl V, Kochsiek K*; *Innere Medizin, 4. Auflage*, Urban und Schwarzenberg 1998, S.247

- 16) *Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ*: Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 1004- 1008 (1993)

- 17) *Diem C et al*, *Die tiefe Venenthrombose, Diagnostik und Therapie*, *Dt- Ärztebl.* 94 (6) 1997: A 301-311

- 18) *Duet M et al*, *A new qualitative D-dimer assay appropriate in emergency: reliability of the assay for pulmonary embolism exclusion diagnosis*, *Thromb-Res*; 1998 Jul 1; 91 (1): 1-5

- 19) *Eriksson BI et al*, *A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement*. *NEJM* 1997; 337: 1329-35

- 20) *Eriksson Bl*, Impaired fibrinolysis and postoperative thromboembolism in orthopedic patients. *Thromb Res* 1991; 62: 55-64
- 21) *Fijalkowska A, Kwiek S, Kurzyna M, Kuca P, Kober J, Tomkowski W, Subda-Zdzieborska A, Borowska A, Torbicki A*. Usefulness of measuring levels of D-Dimer für diagnosis of hospital venous thromboembolism. *Pol Arch Med Wewn.* 2000 Nov; 104(5): 735-40
- 22) *Freyburger G et al*, D-Dimer strategy in thrombosis- a gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. *Thromb-Haemost*, 1998 Jan; 79 (1): 23- 27
- 23) *Gaebel W, Klimke A, Klieser E* (1994), Kombination von Clozapin mit anderen Psychopharmaka. In: Naber D, Müller-Spahn F (Hrsg) Clozapin-Pharmakologie und Klinik eines atypischen Neuroleptikums. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 43- 58
- 24) *Giannoukas AD, Fatouros M, Batsis H, Mitsis M, Matsagas M, Koulouras V, Tsampoulas C, Kappas M, Cassioumis A*, Symptomatic deep venous thrombosis of the lower limb. *Int Angiol* 1998 Sep;17(3):151-4

- 25) *Griffin J, Bouma B*; The Contact Phase of Blood Coagulation, Aus: Bloom AL, Thomas DP (ed): Haemostasis and Thrombosis. Livinstone Verlag 1987, S. 223-244
- 26) *Gustafsson C et al*, Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke. 1990 Jan; 21: 47-51
- 27) *Hägg S, Spigset O, Soderstrom TG*, Association of venous thromboembolism and clozapine, Lancet 2000 Apr 1;355(9210):1155-6
- 28) *Harris WH et al*, Comparison of 125J-fibrinogend count scanning with phlebography for detection of venous thrombi after elective hip surgery. NEJM 1993; 329: 1365-1369
- 29) *Hemker HC, Kessels H*; Feedback Mechanisms in Coagulation, Haemostasis 1991, S. 189-196
- 30) *Hyttel J*, Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). Intern. Clin. Psychopharmacol. 1994, 9 (Suppl.1), S. 19-24

- 31) *Jimenez Castro D, Perez-Rodriguez E, Montaner L, Flores J, Diaz Nuevo G.* Diagnostic value of d dimer in pulmonary embolism and pneumonia. *Respiration* 2001;68(4):371-375
- 32) *Kaplan K L, Owen J* 1983 Radioimmunoassays of platelet alpha granule proteins. In: Harker L A, Zimmerman T S (eds), *Measurement of Platelet Function*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 115-125
- 33) *Kappert A,* Lehrbuch und Atlas der Angiologie, H. Huber Verlag (1989), S. 22-40
- 34) *Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ:* Plasma D-dimers in the diagnostic of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002 Apr 8; 162(7); 747-56
- 35) *Klages U, Hippus h, Müller-Spahn F,* Atypischen Neuroleptika: Pharmakologie und klinischen Bedeutung. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1993, 61: 390-398
- 36) *Kropacheva ES, Titaeva EV, Dobrovol'skii AB, Komarov AL, Karpov luA, Panchenko EP:* Role of D-Dimer in diagnosis of venous thrombosis and embolism. *Ter Arkh* 2001; 73(8): 16-9
- 37) *Lindahl AK et al,* Clinical evaluation of a diagnostic strategy for deep venous thrombosis with exclusion by low plasma

- levels of fibrin degradation product D-Dimer. Scand-J-Clin-lab-Invest, 1998 Jul; 58 (4): 307- 316
- 38) *Lowe G D O*, Effects of Age an Vascular Disease on Coagulation and Fibrinolysis Turnover Products, Fibrinolysis (1992) 6, Supp: 3, 25-26
- 39) *Lowe O G D, Douglas J T, Zahrani H, Pollock J G, Smith W C S, Tunstall-Pedoe H* 1988 Plasma D-Dimer antigen in chronic peripheral arterial disease and in a population study. Fibrinolysis 2, supp: 1: 37
- 40) *Meier-Ewert K, Baumgart H-H, Friedenber P*, Thrombembolische Komplikationen bei neuro- und thymoleptischer Behandlung, Dtsch. Med. Wschr. 92. Jg., Nr. 47, 2174-2178 (1967)
- 41) *Michiels JJ, Freyburger G, van der Graaf F, Janssen M, Oortwijn W, van Beek EJ*. Strategies for the safe and effective exclusion and diagnosis of deep vein thrombosis by the sequential use of clinical score, D-dimer testing, and compression ultrasonography. Semin Thromb Hemost 2000;26(6):657-667
- 42) *Müller-Spahn F, Grohmann R, Modell S, Naber D*. Kombinationstherapie mit Clozapin - Wirkungen und Risiken. In: Naber D, Müller-Spahn F (Hrsg). Clozapin - Pharmakologie und Kli-

nik eines atypischen Neuroleptikums. Schattauer, Stuttgart
New York, S. 161- 169

- 43) *Nilsson T, Soderberg M, Lundquvist G, Cederlund K, Lar-
sen F, Rasmussen E, Svane B, Brohult J, Johnsson H.* A compari-
son of spiral computed tomography and latex agglutination D-
dimer assay in acute pulmonary embolism using pulmonary ar-
teriography als gold standard. Scand Cardiovasc J. 2002
Dec;36(6): 373-7
- 44) *Nossel H L,* 1981 Relative proteolysis of the fibrinogen B β -
chain by thrombin and plasmin as a determinant of thrombosis.
Nature 291: 165-167
- 45) *Ogston D* 1983 The physiology of heamostasis. Croom
Helm, London, 254
- 46) *Philbrick JT, Heim S,* The D-dimer test for deep venous
thrombosis: gold standards an bias in negative predictive value.
Clin Chem 2003 Apr; 49 (4): 570-4
- 47) *Pajonk FG, Naber D,* Atypische Neuroleptika in der Be-
handlung schizophrener Psychosen, Arzneimitteltherapie, 1996,
14:80- 84

- 48) *Perrier A, Bounameaux H*, Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism, *Thromb Haemost* 2001 Jul;86 (1) S. 475-487
- 49) *Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H*, Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999 Jan 16;353(9148):190-195
- 50) *Prisco D, Antonucci E, Marcucci R, Pepe G*, [D-dimer in the year 2000: current data and new perspectives]. *Ann Ital Med Int* 2000 Oct;15(4):267-272
- 51) *Schramm W, Spannagl M*, Pathogenese und Labordiagnostik venöser Thrombosen, *Herz* (1989), S. 323-328
- 52) *Schrecengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, Moons KG, Gonias SL, Rose CE Jr, Bruns DE*: Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-Dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem* 2003 Sep; 49(9); 1483-90
- 53) *Schutgens RE, Esseboom EU, Hass FJ, Nieuwenhuis HK, Biesma DH*: Usefulness of a semiquantitative D-Dimer test for the exclusion of deep venous thrombosis in outpatients *Am J Med* 2002 Jun 1; 112 (8): 617-21

- 54) *Schutgens (2) RE, Ackermark P, Haas FJ, Nieuwenhuis HK, Peltenburg HG, Pjilman AH, Pruijm M, Oltmans R, Kelder JC, Biesma DH*: Combination of a normal D-Dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003 Feb 4; 107 (4) 593-7
- 55) *Spannagl M, Schramm W*: Thrombophilie: Laborchemisch fassbare Risikofaktoren. Aus: Marshall M, Breu FX, *Handbuch der Angiologie* 2. Erg.-Lfg. 5/00
- 56) *Stegnar M, Keber D, Pentek M, Vene N, Kluft K* 1988 Age and sex differences in resting and postocclusion values of tissue plasminogen activator in a healthy population. *Fibrinolysis supp* 2: 121-122
- 57) *Stewart M E, Douglas J T, Lowe O G D, Pentice C R M, Forbes C D* 1983 Prognostic value of beta-thromboglobulin in patients with transient cerebral ischaemia. *Lancet* ii: 479-482
- 58) *Stille G, Hippus H*, Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika (anhand von pharmakologischen und klinischen Befunden mit Clozapin), 1971, *Pharmakopsychiatrie* 4: 182-191

- 59) *Tegeler J*, Stationäre Langzeitbehandlung mit Clozapin.
In: Naber D, Müller-Spahn F (Hrsg). Clozapin- Pharmakologie
und Klinik eines atypischen Neuroleptikums, Springer Berlin
Heidelberg New York 1997 S.1-10
- 60) *Thomassen R, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR*, Antipsy-
chotic medication and venous thrombosis, *Br J Psychiatry* 2001
Jul;179:63-6
- 61) *Thorogood M, Cowen P, Mann J, Murphy M, Vessey M*, Fa-
tal myocardial infarction and use of psychotropic drugs in
young women, *The Lancet* 340: 1067-1068 (1992)
- 62) *Van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de
Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH*: Exclusion of deep venous
thrombosis with D-Dimer testing - comparison of 13 D-dimer
methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis
using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000
Feb;83(2): 191-8
- 63) *VerElst K, Jochmans K, De Pauw A, De Waele M*: Plasma
D-Dimer concentrations in different clinical conditions. *Acta Clin
Belg* 2002 Nov-Dec; 57 (6): 325-30
- 64) *Walraven van C, Mamdam MM, Wells PS et al.*: Inhibition
of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointe-

stinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study.
Brit J Med 2001, 323: 655- 658

- 65) *Watanabe R, Wada H, Mori Y, Nakasaki T, Sawa H, Shiku H: Plasma D-Dimer levels in patients with deep vein thrombosis. Rinsho Byori 1999 Sep; 47(9): 887-90*
- 66) *Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ: Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis, N Engl J Med 2003 Sep 25; 349 (13): 1227-35*
- 67) *Wersch van JW et al, Coagulation activation and reactive fibrinolysis in patients receiving oral anticoagulation after hip and knee replacement. Coagulation-Blood-Coagulation-Fibrinolysis 1994 Aug; 5(4): 605- 608*
- 68) *Wieczorek I, Ludlam C A, MacGregor I: Age dependent Changes in the Fibrinolytic System Are well Established in Healthy Middle Aged Subjects, Fibrinolysis 1992 6, supp: 3, 44-46*
- 69) *Zornberg GL, Jick H, Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study, Lancet 2000 Oct 7;356(9237):1219-23*

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Schramm für die freundliche Überlassung des Dissertationsthemas und seine fortwährende Unterstützung.

Herrn PD Dr. Spannagl gebührt mein persönlicher Dank für die engagierte Betreuung der Arbeit, für den Beitrag seiner Erfahrung und die wertvollen Anregungen bei der Durchführung.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. Grohmann und Herrn Prof. Dr. Engel von der Psychiatrischen Klinik der Universität München, die mit ihrer Unterstützung und den vielen hilfreichen Beratungen diese Arbeit mit initiiert und begleitet haben, zudem allen Kolleginnen und Kollegen der Psychiatrie, die bei der Probenakquisition tatkräftige Unterstützung leisteten.

Ebenso gilt mein Dank sämtlichen Mitarbeiterinnen der Abteilung für Hämostaseologie und Angiologie für die große Hilfe bei der Durchführung der Laboruntersuchungen.

Meiner Frau Carolin bin ich für ihre Geduld und die wertvolle Hilfe bei der Durchsicht des Manuskripts und des Layouts sehr verbunden.

Lebenslauf

Name Jochen Maria Dresel

Geboren am: 23. Juni 1971 in München

Familienstand: verheiratet mit Carolin Dresel, geb. Kück

Schulen: 1978 - 82 Grundschule am Ravensburger Ring,
München
1982 - 91 Karlsgymnasium München-Pasing

Abitur: 1991 Karlsgymnasium München-Pasing

Studium: 1993 bis 2000 Studium der Humanmedizin an
der Ludwig-Maximilians-Universität München
1997 Erstes Staatsexamen
1999 Zweites Staatsexamen
2000 Drittes Staatsexamen

Approbation: 11. Juni 2002

Berufstätigkeit: 2000 - 2003 I. Medizinische Abteilung
(Gastroenterologie), KH München-Harlaching,
Chefarzt Dr. H. Pösl
Seit 2003 Zentrum Innere Medizin, Fachbereich II
(Gastroenterologie und Onkologie),
Klinikum Bamberg,
Chefarzt Prof. Dr. M. Sackmann