

Aus dem Fachbereich Medizin der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt am Main

Klinik für Innere Medizin III

Dissertation

Thema:

„Klinische Manifestationen des Antiphospholipidsyndroms in Abhängigkeit von
Alter und Geschlecht sowie laborchemischen Parametern“

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin der Johann Wolfgang Goethe-
Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von

Herrn Robert Hudek

aus Pressburg

Frankfurt am Main 2008

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1. Einleitung	7
1.1 Definition des Antiphospholipidsyndroms	8
1.1.1 Klinische Kriterien	8
1.1.1.1 Thrombosen.....	8
1.1.1.2 Erkrankungen in der Schwangerschaft.....	8
1.1.1.3 „major“ und „minor“ Kriterien.....	8
1.1.2 Laborchemische Kriterien	9
1.2 Einteilung	9
1.3 Diagnostik des Antiphospholipidsyndroms.....	10
1.3.1 Labordiagnostik.....	10
1.3.1.1 Bestimmung von LA	10
1.3.1.2 Bestimmung der Anticardiolipin Antikörper.....	11
1.3.2 Klinische Manifestationen des Antiphospholipidsyndroms	13
1.3.2.1 Venöse Thrombosen.....	13
1.3.2.2 Arterielle Thrombosen	14
1.3.2.3 Geburtshilfliche Manifestation.....	14
1.3.2.4 Thrombozytopenie	15
1.3.2.5 Neurologische Manifestationen.....	15
1.3.2.6 Catastrophic APS	16
1.3.2.7 Revidierte Klassifikationskriterien eines APS	16
1.3.3 Therapie des Antiphospholipidsyndroms	17
1.3.4 Nicht-thrombotische Manifestation eines APS	18
1.3.5 Zielsetzung	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Patientenkollektiv	20
2.2 Charakteristika des Kollektivs	20
2.3 Datensammlung und Datenbankerstellung	21
2.4 Ausschlusskriterien	21
2.5 Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse	23
3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs	23
3.1.1 Arterielle Manifestation im Gesamtkollektiv	24
3.1.2 Venöse Manifestation im Gesamtkollektiv	25

3.1.3 Gynäkologische Manifestation im Gesamtkollektiv der Frauen	26
3.1.4 Kardiologische Manifestationen im Gesamtkollektiv	27
3.1.5 Neurologische Manifestation im Gesamtkollektiv	28
3.1.6 Thrombopenie im Gesamtkollektiv	28
3.1.7 Weitere Manifestationen des Gesamtkollektivs	29
3.1.8 Manifestationen in Abhängigkeit von Laborparametern: Lupusantikoagulantien (LA)	30
3.1.9 Manifestationen in Abhängigkeit von IgG-aCL Antikörpern	31
3.1.10 Manifestation in Abhängigkeit von IgM-aCL Antikörpern.....	32
3.1.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Gesamtkollektiv	33
3.2 Aufteilung nach Alter, Geschlecht und Manifestation	34
3.2.1 Aufteilung nach Alter.....	34
3.2.1.1 Arterielle, venöse und gynäkologische Manifestationen in den Altersgruppen	34
3.2.1.1.1 Arterielle Manifestation nach Altersgruppe	35
3.2.1.1.2 Venöse Manifestation nach Altersgruppe.....	36
3.2.1.1.3 Gynäkologische Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen.....	37
3.2.1.2 Kardiologische, neurologische und thrombopenische Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen	37
3.2.1.2.1 Kardiologische APS-Manifestationen aufgeteilt nach Geschlechtern.....	37
3.2.1.2.2 Thrombopenische Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen.....	38
3.2.1.2.3 Neurologische Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen	38
3.2.1.3 Weitere krankheitsrelevante Charakteristika aufgeteilt nach Altersgruppen.....	39
3.2.1.3.1 Thrombophile Risikofaktoren	39
3.2.1.3.2 Gerinnungsdefekte	39
3.2.1.3.3 SLE.....	40
3.2.1.3.4 Thromboserezidive.....	41
3.2.1.3.5 Tumorerkrankung.....	41
3.2.1.4 Patienten bis 30 Jahre	42
3.2.1.4.1 Manifestationen in der Gruppe bis 30 Jahre	42
3.2.1.4.2 Manifestationen bei Männern bis 30 Jahre.....	43
3.2.1.4.3 Manifestationen bei Frauen bis 30 Jahre	44
3.2.1.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten bis 30 Jahre.....	45
3.2.1.5 Patienten zwischen 31 und 50 Jahren.....	45
3.2.1.5.1 Manifestationen in der Gruppe von 31-50 Jahren	45
3.2.1.5.2 Manifestationen bei Männern von 31-50 Jahre	47
3.2.1.5.3 Manifestationen bei Frauen von 31-50 Jahre	47
3.2.1.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten zwischen 31-50 Jahren	49
3.2.1.6 Patienten zwischen 51 und 70 Jahre	49
3.2.1.6.1 Manifestationen der Gesamtgruppe zwischen 51 -70 Jahre	49
3.2.1.6.2 Manifestationen bei Männern zwischen 51-70 Jahre	50
3.2.1.6.3 Manifestationen bei Frauen zwischen 51 und 70 Jahre	51

3.2.1.6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten zwischen 51-70 Jahre	53
3.2.1.7 Patienten über 70 Jahre	53
3.2.1.7.1 Manifestationen bei der Gesamtgruppe über 70 Jahre	53
3.2.1.7.2 Manifestationen bei Männern über 70 Jahre	54
3.2.1.7.3 Manifestationen bei Frauen über 70 Jahre.....	55
3.2.1.7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten über 70 Jahre	56
3.2.1.8 Zusammenfassung aller Ergebnisse aus der Aufteilung nach Alter	56
3.2.2 Aufteilung nach Geschlecht	57
3.2.2.1 Manifestation vorhanden vs. Manifestation nicht vorhanden.....	57
3.2.2.1.1 Vergleich der Männer mit und ohne APS Manifestation	57
3.2.2.1.2 Vergleich der Frauen mit und ohne APS Manifestation.....	58
3.2.2.2 Verteilung der einzelnen Manifestationen bei Männern und Frauen	59
3.2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Aufteilung nach dem Geschlecht	60
3.2.3 Aufteilung nach Manifestationen	61
3.2.3.1 Patienten mit klinischer Manifestation	61
3.2.3.2 Vergleich der Manifestationsgruppen	62
3.2.3.3 Aufteilung in IgG-aCL Titergruppen	70
3.2.3.3.1 Aufteilung in IgG Titergruppen: Gruppe unter 10 Unit	71
3.2.3.3.2 Aufteilung in IgG Titergruppen: Gruppe zwischen 10 und 40 Unit.....	74
3.2.3.3.3 Aufteilung in IgG Titergruppen: Gruppe hoher Titer über 40 Unit.....	75
3.2.3.3.4 Vergleich der IgG Titergruppen	77
3.2.3.3.5 IgG-Titergruppen: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse aus der Aufteilung nach IgG Titern.....	80
3.2.3.4 Aufteilung in IgM-aCL Titergruppen.....	81
3.2.3.4.1 Aufteilung in IgM Titergruppen: Gruppe unter 10 Unit IgM-aCL Titer	81
3.2.3.4.2 Aufteilung in IgM Titergruppen: Gruppe zwischen 10 und 40 Unit IgM-aCL Titer	82
3.2.3.4.3 Aufteilung in IgM Titergruppen: Gruppe über 40 Unit IgM-aCL.....	83
3.2.3.4.5 Vergleich der IgM Titergruppen	84
3.2.3.4.6 IgM Titergruppen: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse aus der Aufteilung nach IgM-aCL Titern.....	88
3.2.3.5 Manifestationen in Abhängigkeit von LA	89
3.2.3.5.1 Positive Lupusantikoagulationen.....	89
3.2.3.5.2 Negative Lupusantikoagulationen	90
3.2.3.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Aufteilung nach Lupusantikoagulationen.....	91
3.2.3.6 Manifestationen bei LA im Vergleich mit hohen IgG-aCL Titern und hohen IgM-aCL Titern....	92
3.2.3.6.1 Manifestationen bei positiven LA	92
3.2.3.6.1.1 Allgemeiner Überblick	92
3.2.3.6.2 IgG über 40 Unit	93
3.2.3.6.3 IgM über 40 Unit.....	94
3.2.3.6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse im Vergleich LA vs. IgG vs. IgM	95

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	96
5.1.1 Ergebnisse Gesamtkollektiv	96
5.1.2 Aufteilung nach Patientenalter	96
5.1.3 Aufteilung nach Geschlecht	96
5.1.4 Aufteilung nach Manifestationen	96
5.1.5 Aufteilung nach Laborparametern.....	97
4. Diskussion der Ergebnisse	98
4.1 Alter und Geschlecht im Gesamtkollektiv.....	98
4.2 Aufteilung nach Alter, Geschlecht und Manifestation	99
4.2.1 Klinische Manifestationen im Gesamtkollektiv	99
4.2.2 Aufteilung nach Alter.....	101
4.2.2.1 Klinische Manifestationen bei Patienten bis 30 Jahre	101
4.2.2.2 Klinische Manifestationen bei Patienten zwischen 31 und 50 Jahre	103
4.2.2.3 Klinische Manifestationen bei Patienten zwischen 51 und 70 Jahre	103
4.2.2.4 Klinische Manifestationen bei Patienten über 70 Jahre.....	104
4.2.3 Aufteilung nach Geschlecht und klinischer Manifestation.....	105
4.2.3.2 Verteilung der einzelnen Manifestationen bei Männern und Frauen	105
4.2.4 Aufteilung nach Manifestationen	107
4.2.4.1 Patienten mit klinischer APS Manifestation.....	107
4.2.4.2 Klinische Manifestationsgruppen	107
4.2.4.2.1 Patienten mit arterieller Manifestation	107
4.2.4.2.2 Patienten mit venöser Manifestation	110
4.2.4.2.3 Patienten mit arterieller und venöser Manifestation	111
4.2.4.2.4 Patientinnen mit gynäkologischer Manifestation	112
4.2.4.2.5 Patienten mit neurologischer Manifestation	112
4.2.4.2.6 Patienten mit kardiologischer Manifestation.....	114
4.2.4.2.7 Patienten mit einer Thrombopenie	115
4.2.4.3 Manifestationsgruppenvergleich	116
4.2.4.3.1 Verteilung der Patienten in den Manifestationsgruppen	117
4.2.4.3.2 Vergleich des Alters in den Manifestationsgruppen.....	117
4.2.4.3.3 Neurologische Befunde in den Manifestationsgruppen.....	117
4.2.4.3.4 Kardiologische Befunde in den Manifestationsgruppen.....	118
4.2.4.3.5 Thrombopenie in den Manifestationsgruppen	118
4.2.4.3.6 Thrombophile Risikofaktoren in den Manifestationsgruppen	118
4.2.4.3.7 Gerinnungsdefekte in den Manifestationsgruppen	118
4.2.4.3.8 SLE in den Manifestationsgruppen	118
4.2.4.3.9 Thromboserezidive in den Manifestationsgruppen	119
4.2.4.3.10 Tumorerkrankungen in den Manifestationsgruppen.....	119
4.2.4.3.11 LA in den Manifestationsgruppen	119

4.2.4.3.12 IgG-aCL Titer in den Manifestationsgruppen	120
4.2.4.3.13 IgM-aCL Titer in den Manifestationsgruppen.....	120
4.2.4.4 IgG-aCL Titer bei Patienten mit klinischer Manifestation	121
4.2.4.5 IgM-aCL Titer bei Patienten mit klinischer Manifestation	123
4.2.4.6 Klinische APS Manifestationen in Abhängigkeit von LA	126
5. Zusammenfassung.....	129
5.1 Danksagung.....	132
6. Literaturangaben.....	133

1. Einleitung

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine Form einer immunologisch beeinflussten Thrombophilie.

Es gilt als die häufigste erworbene thrombophile Diathese (Hughes 2000) und präsentiert sich mit rezidivierenden thrombotischen Ereignissen und einer erhöhten Schwangerschaftsmorbidität. Das APS ist mit positiven Labortests für Antiphospholipid Antikörper (aPL) in Form von Lupusantikoagulation (LA), Antikardiolipinantikörpern (aCL) oder Anti- β 2-Glykoprotein-I Antikörpern (anti β 2-GPI) verbunden (Miyakis, Lockshin et al. 2006).

Erster diagnostischer Hinweis kann eine verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) sein. Der Beweis erfolgt durch Screening und Bestätigungstests. Typisch ist das plötzliche, unvorhersehbare Auftreten von Thrombosen auch an ungewöhnlichen Lokalisationen und die Neigung zum Rezidiv. Untersuchungen zur Pathophysiologie des APS lassen vermuten, dass einige Antikörper eine prothrombotische Funktion in vivo besitzen (Mackworth-Young 2004). Der Mechanismus der Thromboseentstehung scheint ein multifaktorieller Prozess zu sein. Das APS ruft ein breites Spektrum klinischer Manifestationen hervor und die laborchemische Diagnose kann sich aufgrund der Heterogenität der beteiligten Antikörper und unzureichender Standardisierung in Labors als schwierig gestalten (Bertolaccini, Khamashta et al. 2005). Der therapeutische Standard in der Behandlung und Prophylaxe von Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen ist eine adäquate Antikoagulation (Petri and Qazi 2006). Neue Therapieansätze, die auf Signaltransduktion und zellspezifischen Mechanismen beruhen, sind Gegenstand der Forschung und könnten die Antikoagulation in Zukunft ergänzen (Erkan and Lockshin 2006).

Die Geschichte der Antiphospholipidantikörper begann 1906 als Wassermann mit einem Komplementbindungstest bei Syphiliskranken „Reagin“ nachwies (Kampmeier 1978). Als Antigen dieser Reaktion wurde später das Phospholipid „Cardiolipin“ erkannt. Es wurde erstmals aus Rinderherz isoliert und erhielt somit seinen Namen (Pangborn 1941). In den 50er Jahren stellte man fest, dass vor allem Patienten mit einem systemischen Lupus Erythematoses (SLE) positiv auf einen Syphilis Test reagierten, ohne jedoch klinische Symptome aufzuweisen. Später wurde bei SLE Patienten mit diesem falsch positiven Syphilis Test (BFP-STs) ein Hemmstoff der Blutgerinnung gefunden (Conley 1952). Paradoxe Weise litten sie nicht an Blutungen, sondern an Thrombosen. Der gefundene Hemmstoff erhielt den Namen Lupusantikoagulation (LA). Heute weiß man, dass es sich um eine heterogene Gruppe von Antikörpern handelt. Sie sind gegen eine Vielzahl von Plasmaproteinen gerichtet und besitzen eine hohe Affinität zu Phospholipiden. Darüber hinaus wurden in experimentellen Arbeiten multifaktorielle Mechanismen erkannt, die eine Reaktivität mit Endothelzellen, Monozyten, Thrombozyten, dem Komplement System sowie mit Thrombin aufwiesen (Mackworth-Young 2004). Als eigenständiges Krankheitsbild wurde das Antiphospholipidsyndrom erstmals von Graham Hughes beschrieben (Hughes 1983) und zunächst als Anticardiolipinsyndrom (Hughes 1985), später als Antiphospholipidsyndrom (Hughes 1993) und auch als Hughes Syndrom (Khamashta and Asherson 1995) bezeichnet. Nachdem es zunächst in Zusammenhang mit einem SLE, einer systemischen Autoimmunerkrankung, beschrieben wurde, erfolgte 1988 die Einteilung in das „primäre“, ohne weitere Systemerkrankung auftretende Syndrom (Asherson 1998). Falls eine systemische Autoimmunerkrankung und aPL Antikörper sowie typische klinische Manifestationen vorlagen, sprach man von einem „sekundären“ APS (Asherson 1998). Mittlerweile ist man von der Bezeichnung „primäres“ und „sekundäres“ APS abgerückt (Miyakis, Lockshin et al. 2006). Die Definitionskriterien eines APS, die auf einer Konferenz in Sapporo, Japan,

im Jahr 1999 ausgearbeitet wurden, (Wilson, Gharavi et al. 1999) sind 2006 aktualisiert worden (Miyakis, Lockshin et al. 2006). Die vorliegende Arbeit orientiert sich an den Kriterien aus Sapporo.

1.1 Definition des Antiphospholipidsyndroms

Anhand der „Sapporo“ Kriterien, die für diese Untersuchung Gültigkeit haben, liegt ein Antiphospholipidsyndrom dann vor, wenn mindestens eines der klinischen (1.1.1) und eines der laborchemischen Kriterien (1.1.2) nachgewiesen werden kann. Es müssen zweimal über einen Zeitraum von sechs Wochen LA im Screening- und Bestätigungstest und /oder mittel- bis hochgradig erhöhte Titer von aCL-Antikörpern gemessen werden.

1.1.1 Klinische Kriterien

1.1.1.1 Thrombosen

Die klinische Hauptmanifestation eines APS ist die Thrombose im venösen oder arteriellen Stromgebiet oder eine „small vessel“ Thrombose. Sie soll durch bildgebende Verfahren oder histopathologisch bestätigt sein. Histologisch sollte die Thrombose ohne signifikante Anzeichen eines entzündlichen Prozesses in der Gefäßwand vorliegen.

1.1.1.2 Erkrankungen in der Schwangerschaft

Bei Schwangerschaftskomplikationen gelten die folgenden klinischen Manifestationen als APS Manifestation:

1. Eine oder mehrere Totgeburten nach der 10. Schwangerschaftswoche bei sonst morphologisch normalem Fetus, bestätigt per Ultraschall oder direkter Untersuchung der Fetus.
2. Eine oder mehrere Frühgeburten bei morphologischem Normalbefund vor der 34. Schwangerschaftswoche aufgrund schwerer Präeklampsie, Eklampsie oder schwerer Plazentainsuffizienz.
3. Drei oder mehrere Spontanaborte vor der 10. Schwangerschaftswoche unter Ausschluss anatomischer, hormoneller und chromosomaler Ursachen.

1.1.1.3 „major“ und „minor“ Kriterien

Die venöse und arterielle Thrombose sowie die Erkrankungen in der Schwangerschaft zählen zu den sogenannten „major“ Kriterien zur Diagnose eines APS. Zur Diagnose eines APS müssen mindestens ein „major“ Kriterium zusammen mit einem laborchemischen Kriterium zur Diagnose eines APS vorliegen. Zu den „minor“ Kriterien gehören neurologische Manifestationen (s. 1.3.2.5), kardiologische Manifestationen (s. 1.3.4) sowie die Thrombopenie (s. 1.3.2.4). Diese „Minor“ Kriterien können zusätzlich bei einem APS auftreten; sie genügen auch bei positiven laborchemischen Kriterien nicht zur Diagnose eines APS (Wilson, Gharavi et al. 1999).

1.1.2 Laborchemische Kriterien

Nach „Sapporo“ Kriterien sprechen folgende laborchemischen Kriterien für ein APS und sind zur Diagnose notwendig:

1. Anticardiolipin (aCL) Antikörper des IgG und/oder IgM-Isotypes, mittel- oder hochtitrig gemessen durch einen standardisierten β 2-Glycoprotein-I (β 2GPI) abhängigen aCL-ELISA.

und/oder

2. LA (LA), entsprechend den Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) (Brandt, Triplett et al. 1995).

1.2 Einteilung

Man unterscheidet eine „primäre“ von einer „sekundären“ Form. Das primäre APS tritt ohne Grunderkrankung auf, während das Sekundäre bei folgenden Erkrankungen auftreten kann (Tabelle 1) (Wilson, Gharavi et al. 1999):

Tabelle 1: Befunde, die ein „sekundäres“ APS bedingen können

systemischer Lupus Erythematoses
Medikamenteneinnahme
Infektionen
Kollagenosen
Malignomen
bei Kindern als passageres APS nach Adenovirus Infektionen

Die häufigste systemische Grunderkrankung eines sekundären APS stellt der SLE dar (Mackworth-Young 2006). Bisher ist unbekannt, ob es sich bei APS und SLE um zwei verschiedene Erkrankungen handelt, die zufällig in einem Individuum auftreten. Ebenso könnte auch ein zugrundeliegender SLE die Grundvoraussetzung für die Entwicklung eines APS bieten. SLE und APS könnten ebenso zwei unterschiedliche Elemente ein und derselben Erkrankung darstellen. Statt daher von primär und sekundär zu sprechen, wird innerhalb der revidierten Diagnosekriterien lediglich die Dokumentation eines koexistenten SLE empfohlen (Miyakis, Lockshin et al. 2006).

1.3 Diagnostik des Antiphospholipidsyndroms

Ein funktionaler Nachweis misst die Aktivität der Antikörper indem die phospholipidabhängige Gerinnungszeit gemessen wird. Diese wird bei Anwesenheit der LA verlängert. Der direkte Nachweis erfolgt per ELISA.

Häufig werden mehrere Antikörper nachgewiesen, die gegen verschiedene Gerinnungsproteine und/oder Phospholipide gerichtet sind. Auch wenn bei APS Patienten häufig LA und aCL-Antikörper gemeinsam auftreten, sind es Antikörper mit unterschiedlicher klinischer Relevanz. Während 80 % der Patienten mit LA zusätzlich aCL-Antikörper aufweisen, haben nur 20 % der Patienten mit aCL-Antikörpern positive LA [Lockshin 2001].

Der β_2 -GPI Antikörper Test zeigt eine höhere Spezifität für die Diagnose eines APS als der für aCL Antikörper (Detkov, Gil-Aguado et al. 1999; Audrain, El-Kouri et al. 2002; Marai, Gilburd et al. 2003; Lopez, Dier et al. 2004; Obermoser, Bitterlich et al. 2004).

Bei 3-10% der APS Patienten kann der β_2 -GPI Test der einzig positive Test sein (Lee, Lee et al. 2003).

Der Nachweis von LA gilt als spezifisches Verfahren zur Diagnose des APS. Die Bestimmung der aCL-Antikörper ist das sensitivere Nachweisverfahren. Mittlerweile steht eine Vielzahl von Testverfahren zum Nachweis von Phospholipidantikörpern zur Verfügung. Um die teilweise unterschiedlich strukturierten, unter Umständen nicht standardisierten Testverfahren zu vergleichen, sind internationale Ringversuche notwendig (Pierangeli and Harris 2005).

1.3.1 Labordiagnostik

1.3.1.1 Bestimmung von LA

Lupusantikoagulantien (LA) sind Immunglobuline (vorwiegend IgG und IgM), die durch Interaktion mit Gerinnungsfaktoren, um die Bindung an Phospholipide konkurrieren und damit die Phospholipidabhängigen Gerinnungsteste verlängern. Sie sind gegen spezifische phospholipidbindende Plasmaproteine, wie β_2 -Glycoprotein-I (β_2 -GPI) oder Prothrombin (PT) gerichtet. Ein häufiges, charakteristisches Merkmal der LA ist die Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Patienten mit positiven LA können jedoch auch eine normale aPTT haben.

Die Nachweisverfahren von LA beruhen auf verschiedenen, funktionellen Testverfahren. Sie erfolgen nach den Kriterien des „Subcommittee for Standardization of Lupus Anticoagulants of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the ISTH“ (Brandt, Triplett et al. 1995; Wisloff, Jacobsen et al. 2002).

Die Bestimmung der LA sollte in einem Such- und einem Bestätigungstest erfolgen. Je nach Test und Reagenz kann aber die Sensitivität variieren.

Kriterien zur Diagnostik von LA:

Herstellung eines plättchenfreien oder plättchenarmen Plasmas (< 5000 Thrombozyten).
Verlängerung von Phospholipidabhängigen Gerinnungstests, die nicht durch die Zugabe von Normalplasma korrigiert werden, z.B. aPTT, kaolin clotting time (KCT), dilute Russel's viper venom time (dRVVT) oder Textarin time.
Nachweis der Phospholipidabhängigkeit (Korrektur der verlängerten aPTT durch die Zugabe von Phospholipiden).
Ausschluss weiterer Koagulopathien wie Faktor VIII-Hemmkörper oder der Einfluss von Heparin.

1.3.1.2 Bestimmung der Anticardiolipin Antikörper

Anticardiolipin (aCL)-Antikörper gelten als die „klassischen“ Phospholipid Antikörper. Sie werden im Routine-Labor am häufigsten bestimmt und für die Definition des APS verwendet. Die Bestimmung der aCL-Antikörper erfolgt mittels eines enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Trotz der weiten Verbreitung dieser Testmethode ist der aCL-Assay immer noch ein schwieriger Test, dessen Reproduzierbarkeit in verschiedenen Labors bis heute problematisch ist. Der Name des Tests ist eigentlich verwirrend, da die meisten Antikörper ein Serumprotein als Cofactor benötigen, um an Cardiolipin zu binden. Dieses Protein, β_2 -GPI, bindet mit hoher Affinität an der Domäne 5 seines Moleküls negativ geladene Phospholipide, wie Cardiolipin, Phosphatidylserin oder Phosphatidylinositol. β_2 -GPI ist auch antikoagulatorisch wirksam. Es führt zur Hemmung der intrinsischen Gerinnung und der ADP-abhängigen Thrombozytenaggregation und wird vermutlich erst durch die Bindung an Phospholipide zum Ziel-Antigen für PL-Antikörper. Eine wichtige Erkenntnis scheint die Tatsache zu sein, dass die pathologischen Antikörper nicht gegen Phospholipide per se, sondern gegen Plasmaproteine wie β_2 -GPI gerichtet sind. Weiterhin verändern die Antikörper nicht die funktionelle Aktivität des β_2 -GPI, sondern erzeugen vielmehr eine neue Funktion für β_2 -GPI, nämlich die signifikant erhöhte Affinität für zelluläre Oberflächen die Phospholipide enthalten (de Groot and Derksen 2004). So führt die Anwesenheit von Anti- β_2 -GPI Antikörpern zur Quervernetzung zweier an Phospholipide gebundener β_2 -GPI Moleküle, die dadurch Ihre Affinität ver Hundertfachen (Roubey, Eisenberg et al. 1995; Willems, Janssen et al. 1996; Arnout, Wittevrongel et al. 1998). Diese Antikörper- β_2 -GPI-Komplexe interferieren mit Gerinnungsfaktoren um die benötigte katalytische, phospholipidhaltige Oberfläche. β_2 -GPI alleine ist dazu nicht in der Lage (de Groot and Derksen 2004). Der Schlüsselmoment für die Entstehung thrombotischer Komplikationen scheint demnach eine Dimerisation von β_2 -GPI durch die Antikörper zu sein (Jankowski, Vreys et al. 2003). Diese führt nicht nur zum Lupusantikoagulanzeffekt, der Hemmung der Gerinnungszeit, die durch den LA Test angezeigt wird, sondern auch zur Aktivierung von Thrombozyten (Lutters, Derksen et al. 2003).

Wenn aCL-Antikörper infektionsinduziert sind, binden sie auch unabhängig von β_2 -GP-I an Cardiolipin. Dies steht im Gegensatz zur Definition der aCL-Bestimmung und ist nicht mit einem Thromboserisiko assoziiert (Blank, Asherson et al. 2004).

Der ELISA zur Detektion von β_2 -GPI-Antikörpern bestimmt auch β_2 -GPI-Antikörper vom Rind, diese sind ohne klinische Relevanz und können zu einer falsch positiven Diagnose führen. Die Bestimmung der IgM-aCL

Antikörper tendiert auch zu falsch-positiven Ergebnissen, vor allem bei niedrigen Titern und bei Vorhandensein von Rheuma Faktoren oder Kryoglobulinen (Bahar, Kwak et al. 1993; Spadaro, Riccieri et al. 2000). In der revidierten Fassung der „Sapporo“ Kriterien wurde der β 2-GPI Antikörper Test in die Definition des APS eingefügt (Miyakis, Lockshin et al. 2006). Das ISTH-SSC Komitee empfahl darüber hinaus, dass der bisherige IgG-aCL Titer vom Anti- β 2-GPI und LA-Test abgelöst werden könnte (SSC 2002). Allerdings wurde dem Anti- β 2-GPI Test noch keine hinreichende Evidenz zugesprochen, um den aCL-Test abzulösen (Detkov, Gil-Aguado et al. 1999; Obermoser, Bitterlich et al. 2004).

Bestimmung weiterer PL-Antikörper:

Es wurden eine Reihe weiterer phospholipidbindender Plasmaproteine beschrieben, die den Phospholipidantikörpern als Kofaktoren dienen, und mittels ELISA bestimmt werden können. Hierunter zählen das in der Gerinnungskaskade an zentraler Stelle wirkende Prothrombin, die wichtigen antikoagulatorischen Proteine C und S sowie das Annexin V. Nach der Entdeckung des Anti- β 2-GPI Antikörpers als wichtiges Antigen im aCL-ELISA wurde eine Vielzahl weiterer Zielantigene gefunden die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

Tabelle 2: Zielantigene für PL Antikörper

Lipid-/ Polysaccharid-Substrate	Protein-Substrate
Cardiolipin	β 2-Glykoprotein I
Phosphatidylserin	Prothrombin
Phosphatidyl Ethanolamin	Protein C
Phosphatidyl inositol	Protein S
Phosphatidyl Säure	Hochmolekulares Kininogen
Lysobisphosphatidsäure	Faktor XII
Haparan Sulfat	Annexin A5
Oxidierte LDL	Tissue Faktor pathway inhibitor
	Komplement Faktor H
	Phospholipase
	Plasminogen
	Tissue-type Plasminogen Aktivator

Die in diagnostischen Labors durchgeführten Assays erkennen Antikörper gegen β 2-GPI oder gegen Prothrombin. Die in Tabelle 2 aufgeführten Zielantigene sind weder standardisiert noch bei gewöhnlicher diagnostischer Anordnung ermittelt worden. Ihre Relevanz ist daher fraglich (de Groot and Derksen 2004). Die

regelmäßig auftretenden Antikörper sind β 2-GPI- und Prothrombinantikörper. Von diesen beiden scheint der Anti- β 2-GPI Antikörper wichtiger zu sein, da er das pathophysiologisch bedeutendere Protein betrifft (de Groot and Derksen 2004).

1.3.2 Klinische Manifestationen des Antiphospholipidsyndroms

Die hauptsächlichsten klinischen Manifestationen des APS sind per Definition venöse und arterielle Thrombosen sowie Aborte. Mittlerweile ist ein breites Spektrum thrombotischer Manifestationen beschrieben worden, die unter anderem neurologische, kardiologische, cutane und organbezogene Manifestationen einschließen (von Landenberg, von Landenberg et al. 2001).

Typisch ist das plötzliche, unvorhersehbare Auftreten von Thrombosen auch an ungewöhnlichen Lokalisationen und die Neigung zum Rezidiv. Meist bleiben bei Rezidiven der Typ und die Lokalisation der Thrombose unverändert.

Insbesondere neurologische Komplikationen treten aber auch ohne Thrombose auf. Sie beruht auf dem direkt zytotoxischem Effekt der aPL-Antikörper und manifestiert sich wie eine Chorea, eine Multiple Sklerose oder wie die häufig auftretende, neurokognitive Störung (Levine and Brey 1996).

1.3.2.1 Venöse Thrombosen

Die venöse Thrombose stellt eine der klinisch definierenden Hauptkriterien eines APS dar. Tabelle 3 zeigt mögliche Lokalisationen venöser Manifestationen.

Tabelle 3: Übersicht der venösen Thrombosierungen bei einem APS

Tiefe Beinvenenthrombose
Lungenembolie
Oberflächliche Thrombophlebitis
Chronische Ulzera der Extremitäten
Livedo retikularis der Haut
Augenvenenthrombose
Budd-Chiari Syndrom
Sinusvenenthrombose

Die Prävalenz von PL-Antikörpern bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose liegt zwischen 5 % und 30 % (Petri 2002).

In einer Kohortenanalyse von 1.000 APS Patienten traten die venösen Thrombosen, insbesondere an den tiefen Beinvenen mit über 30 % am häufigsten auf (Cervera, Piette et al. 2002).

Venöse Thrombosen können jedoch überall auftreten. Dazu zählen unter anderem die Sinusvenenthrombose, das Budd-Chiari-Syndrom, venöse Thrombosierungen der Nieren und Nebennieren mit Morbus Addison und die

Zentralvenenthrombose des Auges. Auch die zahlreichen Hautmanifestationen, wie Livedo reticularis und chronische Ulzera haben ihren Ursprung in der mikroangiopathisch venösen Thrombosierung.

1.3.2.2 Arterielle Thrombosen

Auch die arterielle Thrombose zählt zu den klinischen Hauptmanifestationen eines APS. Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der möglichen Thromboselokalisationen.

Tabelle 4: Übersicht der arteriellen Thrombosierungen bei einem APS

Schlaganfall und transitorisch ischämische Attacke (TIA)
Prolongiertes neurologisches Defizit Syndrom (PRIND)
Herzinfarkt
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (AVK)
Nierenarterienstenose
Augenarterienthrombose
Leber- und Milzinfarkt
Knocheninfarkt
Hautgangrän

Die arterielle Thrombosierung betrifft am häufigsten das ZNS mit apoplektischem Insult und transitorisch ischämischer Attacke (TIA). Die Schlaganfälle treten an multiplen Lokalisationen auf und können in eine Multi-Infarkt Demenz münden. Häufig ist das Auftreten von PL-Antikörpern unter Jugendlichen und bei unter 50-jährigen Schlaganfall-Patienten (Muir, Squire et al. 1994). Das Durchschnittsalter von Patienten mit APS-assoziiertem Schlaganfall ist niedriger als bei Patienten ohne aPL-Antikörper (Mackie IJ 2000). Aber auch in anderen großen arteriellen Gefäßen, wie der Niere und der Leber, können sich durch makro- oder mikroangiopathische Thrombosen und Embolie-Infarkte bilden. Weiterhin typisch für ein APS sind koronare Herzerkrankung (KHK), Myokardinfarkt und Kardiomyopathie, aber auch Erkrankungen der Herzklappen und die arterielle Verschlusskrankheit (AVK) (Jung, Miesbach et al. 2002). In großen Kohortenstudien wurde die Prävalenz von KHK und Herzinfarkt unter den APS-Patienten mit ca. 9 % angegeben (Petri 2000).

Aufgrund mikroangiopathischer Infarzierung können u.a. eine renale thrombotische Mikroangiopathie, Infarkte des Knochenmarks oder Hautgangrän auftreten.

1.3.2.3 Geburtshilfliche Manifestation

Komplikationen in der Schwangerschaft sind typisch für ein APS. Insbesondere spät auftretende Aborte oder Frühgeburten, die durch eine Plazentainsuffizienz oder eine Präeklampsie bedingt sind.

Aber auch rezidivierende, vor der 10. Woche der Schwangerschaft auftretende Frühaborte, können mit einem APS assoziiert sein.

Bei Patienten mit rezidivierenden Aborten können in bis zu 30 % der Fälle aPL-Antikörper nachgewiesen werden, wobei insbesondere die „nicht-klassischen“ Antikörper, wie Phosphatidylethanolamin- oder Annexin V-Antikörper nachweisbar sind (Petri 2002).

Die Schwangerschaftskomplikationen werden durch den hohen Phospholipid-Gehalt der Trophoblasten der Plazenta erklärt. Bei 100 Patienten mit primärem und sekundärem APS war der Abort mit 60 % die häufigste klinische Manifestation unter den weiblichen Patienten (Munoz-Rodriguez, Font et al. 1999).

Es können jedoch auch weitere APS-bedingte Komplikationen in der Schwangerschaft auftreten, wie etwa Präeklampsie, HELLP-Syndrom oder fötaler Minderwuchs.

Infertilität und mangelndes Ansprechen auf eine in-vitro-Fertilisation (IVF) können ebenso mit dem Auftreten von aPL-Antikörpern assoziiert sein (Kutteh, Rote et al. 1999).

1.3.2.4 Thrombozytopenie

Die Thrombozytopenie zählt den zu sogenannten „minor criteria“ eines APS (Wilson, Gharavi et al. 1999). Das klinische Zusammentreffen der dadurch bedingten Blutungsneigung mit den möglichen thrombotischen Manifestationen kann die Behandlung dieser Patienten erschweren.

Die Thrombozytopenie tritt bei 20 - 40 % der Patienten mit APS auf, ist in der Regel mit Thrombozytenwerten über 50/nl mild ausgeprägt und ohne größere Blutungssymptomatik, die ansonsten eine spezifische Therapie erfordern würde. Auch wenn die Thrombozytopenie isoliert auftreten kann, ist sie doch häufig mit weiteren Manifestationen des APS vergesellschaftet. Die Inzidenz kann bei Patienten mit sekundärem APS oder einem Catastrophic APS (CAPS) jedoch wesentlich höher sein. Eine ausgeprägte Thrombozytopenie mit Werten unter 10/nl tritt bei 5 -10 % der APS Patienten auf (Lechner and Pabinger-Fasching 1985). Selbst unter diesen Patienten ist eine ausgeprägte Blutungsneigung mit unter 10 % eher gering.

Es wurde die Vermutung geäußert, dass die Thrombozytopenie bei Patienten mit einem APS als erste Manifestation des SLE anzusehen sei, woraus sich das Vollbild des SLE entwickeln könne (Harris, Gharavi et al. 1985). Bei 1000 SLE-Patienten mit und ohne zusätzliche Manifestation eines APS wurde aber kein Unterschied in der Prävalenz einer Thrombozytopenie erkannt (Cervera, Khamashta et al. 1999).

1.3.2.5 Neurologische Manifestationen

Im Vordergrund der neurologischen Manifestationen stehen die häufig auftretenden arteriellen Thrombosen, der apoplektische Insult und die TIA. Da die cerebralen Ischämien multipel und rezidivierend auftreten können, ist die Entwicklung eines Multiinfarkt-Syndroms mit konsekutiver Demenz nicht selten (Sanna, Bertolaccini et al. 2005). Die bei vielen Patienten zu beobachtende subtile kognitive Dysfunktion mit Vergesslichkeit und Konzentrationsschwäche tritt jedoch auch ohne vorherige cerebrale Ischämie bei normalen MRT-Schädel Befunden auf, was mit der bekannten neurotoxischen Wirkung der PL-Antikörper erklärt werden könnte (Schmidt, Auer-Grumbach et al. 1995). Das Spektrum neurologischer Erkrankungen reicht von der Migräne, Epilepsie, Chorea, totaler globaler Aphasie (TGA), Multipler Sklerose und Guillain-Barré-Syndrom bis zu Verhaltensstörungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen (Chapman, Rand et al. 2003).

1.3.2.6 Catastrophic APS

Eine schwere, sehr seltene Manifestation des APS mit plötzlichem und gleichzeitigem Auftreten von thrombotischen Komplikationen in verschiedenen Organen, insbesondere mikrothrombotischen Verschlüssen, die häufig in ein Multiorganversagen münden, ist bekannt als „Catastrophic“ APS (CAPS) (Asherson, Cervera et al. 1998).

Bei einem CAPS werden drei oder mehr Organe innerhalb weniger als einer Woche von einem sogenannten „thrombotic storm“ betroffen (Asherson, Cervera et al. 2003).

Eine kürzlich erschienene Studie mit 136 Patienten belegt die hohe Letalität dieser Erkrankung (46%). Dennoch konnten 66% der überlebenden Patienten unter oraler Antikoagulation über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren rezidivfrei bleiben (Erkan, Asherson et al. 2003).

Häufig können Infektionen, Medikamente, Traumata oder Operationen die Auslöser sein.

Bisher existiert kein einheitliches Behandlungsschema des CAPS. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Überlebensrate durch den gleichzeitigen Einsatz von Antikoagulation, Immunsuppression und Plasmapherese gesteigert werden kann (Erkan, Asherson et al. 2003).

1.3.2.7 Revidierte Klassifikationskriterien eines APS

Die neuen Klassifikationskriterien wurden um die Anti-β2-GPI Antikörper zur laborchemischen Diagnose sowie um die Titerhöhen und Zeitabstände der Messungen erweitert. Daneben wurden klinische Manifestationen und laborchemische Befunde kritisch diskutiert. Ihre Relevanz könne nach den aktualisierten Kriterien nicht eindeutig belegt werden. In Tabelle 5 werden die Manifestationen und Antikörper aufgeführt, deren Evidenz bei einem APS als fraglich eingestuft werden. Sie treten immer wieder bei APS Patienten auf, die Erkrankungen seien aber nicht unbedingt spezifisch für ein APS. Die Hinzunahme dieser Kriterien zur APS Diagnose könnte daher die diagnostische Spezifität verringern (Miyakis, Lockshin et al. 2006).

Tabelle 5: Unklare Manifestationen und Laborbefunde nach aktualisierten Diagnosekriterien von 2006

Herzklappenveränderungen
Livedo Retikularis
Thrombozytopenie
Nephropathie
Neurologische Manifestationen
IgA aCL Antikörper
IgA Anti-β2-GPI
Antiphosphatidylserin Antikörper
Antiphosphatidylethanolamin Antikörper
Antikörper, die nur gegen Prothrombin gerichtet sind
Antikörper gegen den Phosphatidylserin-Prothrombin Komplex

1.3.3 Therapie des Antiphospholipidsyndroms

Die Therapie von Patienten mit einem Antiphospholipidsyndrom stellt sich nach wie vor als schwierig dar. Im Vordergrund steht die Vermeidung von Thromboserezidiven.

Auch wenn jüngst vielversprechende Ergebnisse über die Therapie von APS im Tierversuch, z.B. mit Fluvastatin, den Fokus auf die spezifische Therapie und Hemmung der induzierten zellulären Vorgänge lenken (Ferrara, Liu et al. 2003), ist weiterhin die orale Antikoagulation mit Phenprocoumon oder Warfarin die Standard-Therapie in der Sekundärprophylaxe (Meroni, Moia et al. 2003).

Da das Rezidivrisiko nach Beenden der oralen Antikoagulation deutlich ansteigt (Khamashta, Cuadrado et al. 1995), ist für die Dauer des Nachweises der aPL-Antikörper die Weiterführung der Antikoagulation indiziert.

Unklar ist die Dauer und Höhe der Antikoagulation bei Patienten mit Vorliegen mehrerer thrombophiler Risiken, bei Patienten mit hohem venösem und arteriellem Thromboserisiko oder bei Patienten, bei denen die aPL-Antikörper im Verlauf nicht mehr nachweisbar sind.

Auch die unterschiedliche klinische Relevanz der PL-Antikörper, der jeweilige Typ und die Titerhöhe müssen in die Überlegungen einbezogen werden.

Prospektive Studien relativieren die früheren Empfehlungen, Patienten mit APS möglichst hoch zu antikoagulieren (Rosove and Brewer 1992; Khamashta, Cuadrado et al. 1995). So zeigte sich im Zeitraum der Sekundärprophylaxe (Median von 2,7 Jahren) bei 117 Patienten mit APS und oraler Antikoagulation mit Warfarin kein Unterschied der Rezidiv-Thromboserate zwischen INR-Werten von 2,0 bis 3,0 sowie zwischen 3,0 und 4,0 (Crowther, Ginsberg et al. 2003).

Daten aus einer kürzlich abgeschlossenen, über einen Zeitraum von 2 Jahren, prospektiv angelegten Studie zeigten außerdem keinen Unterschied zwischen der oralen Antikoagulation (Ziel INR 2,2) und der Thrombozytenaggregationshemmung (Aspirin^R 325 mg/d) in der Prävention von rezidivierenden, cerebral-thrombotischen Ereignissen sowie der Blutungsneigung (Levine, Brey et al. 2004).

Die korrekte Messung des INR kann durch zirkulierende Antikörper erschwert werden. Außerdem kann bei Patienten mit APS die Prothrombinzeit durch einen Antikörper-Induzierten Abfall der Faktor II Aktivität verlängert sein und damit einen erniedrigten INR vortäuschen.

Asymptomatische Patienten mit aPL-Antikörpern erhalten in der Regel keine prophylaktische Therapie. Vereinzelt wird die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen (Alarcon-Segovia, Boffa et al. 2003).

Bei schwangeren APS-Patienten mit vorausgegangenem Abort wird neben der Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin^R 100 mg die Gabe von niedermolekularem Heparin empfohlen, die bis zu 8 Wochen postpartal fortgeführt werden sollte (Martinelli, Mannucci et al. 1998). Hierunter sollte eine sorgfältige Blutbildkontrolle (Ausschluss HIT) und Messung des anti-Xa-Wirkspiegels durchgeführt werden. Bei insgesamt minimalen Nebenwirkungen für Mutter und Kind wird eine Lebendgeburt in ca. 70 % der Schwangerschaften erreicht (Kutteh 1996).

Bei Patienten mit isolierter Schwangerschaftskomplikation wird eine anschließende prophylaktische

Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin^R empfohlen, um weitere Manifestationen des APS zu verhindern (Erkan, Merrill et al. 2001).

Bei dem seltenen, mit hoher Letalität einhergehenden CAPS ist ein gleichzeitiger intensiver Einsatz von Antikoagulation, Immunsuppression und Plasmapherese notwendig (Asherson, Cervera et al. 2003). Rezidive des CAPS sind bisher noch nicht beschrieben.

Schwerwiegende Komplikationen nach Einnahme von hochdosierten oralen Antikoagulantien sind das Auftreten von teils lebensbedrohlichen Blutungen. Vor allem das Risiko eines subduralem Hämatoms, insbesondere bei jungen Patienten, ist unter hochdosierter oraler Antikoagulation gesteigert (al-Sayegh, Ensworth et al. 1997). Eine Thrombozytopenie und gestörte Plättchenfunktion machen diese Patienten anfälliger für das Erleiden ausgeprägter Blutungskomplikationen.

1.3.4 Nicht-thrombotische Manifestation eines APS

Der multifaktorielle Charakter dieser Erkrankung beinhaltet unter anderem die Komplement-Aktivierung durch aPL Antikörper und ischämische Prozesse. Auch die direkte, neurotoxische Wirkung von aPL Antikörpern, kann sich ohne jegliche Thrombose manifestieren. Tabelle 6 zeigt die wichtigen, nicht-thrombotischen Manifestationen eines APS, die durch aPL Antikörper hervorgerufen werden können. Sie werden auch von den aktuellen Diagnosekriterien nicht berücksichtigt (Asherson, Cervera et al. 2006).

Tabelle 6: Nicht-thrombotische Manifestationen eines APS

1. Lunge	Pulmonaler Hochdruck, diffuse alveolare Hämorrhagie, ARDS
2. Kardial	Herzklappenläsionen
3. Zentrales Nervensystem	Chorea, Epilepsie, Transverse Myelitis, "pseudo" Multiple Sklerose
4. Knochen	Osteonekrose
5. Haut	Livedo reticularis, Pseudovasculitis, Anetoderma
6. Gynäkologisch	Aborte (rezidivierend)

1.3.5 Zielsetzung

Das Ziel dieser Studie ist das Erkennen von Zusammenhängen zwischen klinischen APS Manifestationen und Parametern wie Alter und Geschlecht im Patientenkollektiv der Hämostaseologischen Ambulanz der Universitätsklinik Frankfurt am Main. Daneben soll die Abhängigkeit dieser Manifestationen von LA sowie IgG-aCL und IgM-aCL Antikörpertitern beobachtet werden.

Dazu werden die archivierten Patientendaten der APS Patienten aus der Hämostaseologischen Ambulanz der Universitätsklinik Frankfurt am Main des Zeitraums 1999 – 2003 erfasst und in einer Datenbank zusammengetragen. Die Datenerhebung und Verarbeitung orientiert sich an den geltenden Klassifikationskriterien der Konsensus Konferenz aus Sapporo (Wilson, Gharavi et al. 1999).

Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. An welchen Stellen existieren statistisch signifikante Beziehungen zwischen den patientenspezifischen Parametern wie Alter und Geschlecht und den klinischen Manifestationen?
2. Können die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung einen Hinweis zu bestimmten klinischen Manifestationen geben?
3. Gibt es Gemeinsamkeiten oder Unterschiede zwischen den einzelnen Manifestationsgruppen? Wenn ja, wie stellen sie sich dar?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es haben insgesamt 283 Patienten Eingang in die Studie gefunden. Darunter waren 192 Frauen und 91 Männer.

Grundlage der Untersuchung waren alle Patienten, die mit der Diagnose eines Antiphospholipidsyndroms zwischen 1999-2003 in der Hämostaseologischen Ambulanz der Johann-Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt am Main behandelt wurden. Die Diagnose eines definitiven APS basierte auf den Internationalen Konsensus Kriterien zur Klassifikation des APS aus dem Jahr 1999 (Wilson, Gharavi et al. 1999) (siehe 1.3).

2.2 Charakteristika des Kollektivs

Das Durchschnittsalter lag bei $49,8 \pm 17,5$ Jahren, der Altersmedian bei 50 Jahren. Das minimale Alter betrug im Gesamtkollektiv 5 Jahre, das maximale Alter 94 Jahre. Im weiblichen Patientenkollektiv lag das minimale Alter bei 8 Jahren, das maximale Alter bei 89 Jahren und im männlichen Patientenkollektiv bei 5 und 94 Jahren.

Männer waren im Durchschnitt $55,3 \pm 18,2$ Jahre und Frauen $47,2 \pm 16,6$ Jahre alt (vgl. Tab. 7).

Tabelle 7: Alter der Patienten im Gesamtkollektiv

	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl (n)	283	91 (32,15% von n=283)	192 (67,84% von n=283)
Alter Minimum	5	5	8
Alter Maximum	94	94	89
Arithmetischer Mittelwert des Alters	49.8057 (SEM 1.0408)	55.2967 (SEM 1.9066)	47.2031 SEM (1.1980)
Standardabweichung	± 17.5083	± 18.1876	16.5995
Median des Alters	50	58	45,5

2.3 Datensammlung und Datenbankerstellung

Alle elektronisch verfügbaren Patientendaten, die unter der Diagnose eines APS in der Abteilung geführt wurden, sind zunächst in eine Datenbanktabelle übertragen worden (Microsoft Excel). Diese Daten beinhalten den Namen und Vornamen, das Alter, das Geschlecht, das Untersuchungsdatum sowie die Laborwerte für IgG-aCL, IgM-aCL in Unit sowie LA Antikörper KCL (Kaolin Clotting Time). Insgesamt wurden 367 Patienten mit positiven Laborwerten erfasst.

Die im Archiv der Abteilung verfügbaren Akten wurden auf die Fragen, die in Tabelle 8 aufgeführt sind, geprüft. Die Patientenakten wurden sequentiell auf diese Fragen hin untersucht. Sie wurden in Spalten der Datenbank aufgeführt und pro Patient nominal mit „ja“ oder „nein“ beantwortet.

Zur Einteilung der Ergebnisse wurden zwei Hauptgruppen gebildet:

1. Gruppe mit klinischer Manifestation: ≥ 1 klinisches Kriterium (vgl. 1.1.1).
2. Gruppe ohne klinische Manifestation aber mit zusätzlichen Manifestationsformen aus der Gruppe der „Minor“ Kriterien (vgl. 1.1.1.3).

Falls zu einem Patienten aus der ersten Sortierung keine Daten im Archiv vorlagen, wurde dieser aus der Untersuchung ausgeschlossen. Nach Durchsicht der Akten wurden die Aussagen ja=1 und nein=2 in die Spalten der Excel Tabelle aufgenommen. Anschließend wurden die Daten nach entsprechender Fragestellung sortiert und mit einem Statistik-Computerprogramm (Bias 8.2, Prof. Ackermann) untersucht.

2.4 Ausschlusskriterien

Patienten ohne hinreichende Unterlagen wurden aus der Untersuchung ausgeschlossen. Nur vollständige und eindeutige klinische Informationen wurden in die Datenbank übernommen.

2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde die Vierfeldertafel mit Yates-Korrektur, der Fischer-Exakt Test bei Fallzahlen unter fünf eingesetzt. Bei Fragestellungen zur Manifestationsverteilung kam die Kontingenztafel nach Haldane-Dawson zum Einsatz. Bei kleinen Fallzahlen wurde der Craddock-Flood Test verwendet. Die Untersuchung klinischer Manifestationen in Abhängigkeit von Laborparametern wurde mit logistischer Regression untersucht (Biometrie, 6. Aufl., Hanns Ackermann, epsilon-Verlag 2006). Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Die Auswertung erfolgte mit einem Computerprogramm (Bias, v. 8.2, Hanns Ackermann, Epsilon Verlag). Statistische Diagramme, Regressionskurven und Kontingenztafeln wurden mit JMP v. 6.0, (SAS Institute, Cary, NC, USA) erstellt.

Tabelle 8: Definierte Fragen pro Patient

Frage	Antwortmöglichkeit	Definition
Lag eine arterielle Thrombose vor?	ja/nein	Zur Definition arterieller Thrombosen siehe 1.3.2.2 Tab.
Lag eine venöse Thrombose vor?	ja/nein	Zur Definition venöser Thrombosen siehe 1.3.2.1
Rezidierte die Thrombose?	ja/nein	Eine mehr als einmal aufgetretene Thrombose, unabhängig von der Lokalisation, wurde als Rezidiv gewertet.
Lag eine APS spezifische Schwangerschaftskomplikation vor?	ja/nein	Zu definierten Schwangerschaftskomplikationen siehe 1.3.2.3
Gab es neurologische APS Erkrankungen?	ja/nein	Zur Definition neurologischer Manifestationen siehe 1.3.2.5
Lag eine Thrombopenie vor?	ja/nein	Bei Thrombozytenzahlen unter 140 000 Thrombozyten / μ l Blut wurde als Thrombozytopenie gewertet.
Lag eine kardiologische APS Erkrankung vor?	ja/nein	Eine durch bildgebende Verfahren bestätigte, morphologische Veränderung an den Herzklappen, insbesondere an der Mitralklappe wurde als positiv gewertet.
Lag einer Tumorerkrankung vor?	ja/nein	Zurückliegende oder aktuell vorliegende Tumorerkrankungen wurden als positive Aussage gewertet.
Lagen thrombophile Risikofaktoren vor?	ja/nein	Als thrombophile Risikofaktoren galten: a) Bettlägerigkeit b) Rauchen c) Adipositas d) Hyperhomocysteinämie e) Hyperlipidämie f) Einnahme oraler Kontrazeptiva
Lagen Gerinnungsdefekte vor?	ja/nein	Laborchemisch bestätigte Gerinnungsdefekte wurden als positiv gewertet.
Lag ein SLE vor?	ja/nein	Das Vorliegen eines SLE orientierte sich an den Kriterien zur Diagnose eines SLE und wurde der Krankengeschichte entnommen.
Lag ein positiver Test für LA vor?	ja/nein	Das Vorliegen von LA wurde nach KCT (Kaolin Clotting Time) gemessen und orientierte sich an den Richtlinien des ISTH.
Zu welcher Altersgruppe gehörte der Patient?	1, 2, 3, 4	4 Altersgruppen: 1) 0-30 Jahre 2) 31-50 Jahre 3) 51-70 Jahre 4) älter als 70 Jahre

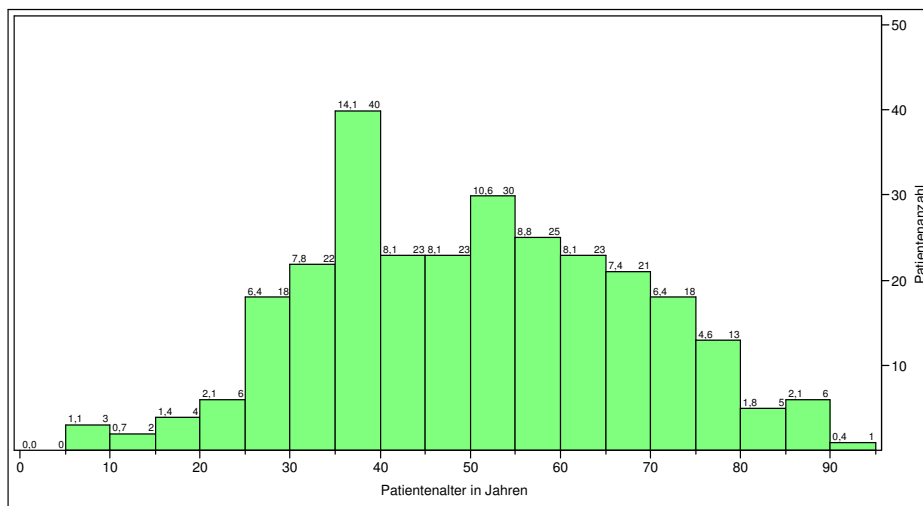
3. Ergebnisse

3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs

Aus insgesamt 367 vorgegebenen Patientendaten haben 283 Patienten (77,1%) aufgrund hinreichender Datenlage Eingang in die Studie gefunden. Unter den erfassten Patienten waren 91 Männer (32,1%) und 192 Frauen (67,8%) vertreten. Der jüngste Patient war 5 Jahre und der Älteste 94 Jahre alt. Der arithmetische Mittelwert des Alters lag bei Männern bei $55,3 \pm 18,2$ Jahren und bildete einen Altersmedian von 58 Jahren. Bei Frauen lag der arithmetische Mittelwert bei $47,2 \pm 16,6$ Jahren und der Altersmedian bei 45,5 Jahren. Insgesamt ergab sich für das Gesamtkollektiv ein Altersmittelwert von $49,8 \pm 17,5$ Jahren und ein Median von 50 Jahren.

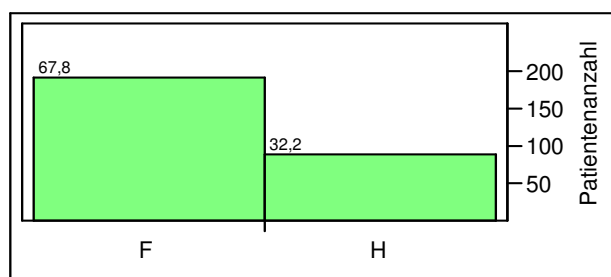
Abbildung 1 zeigt das Diagramm zur Altersverteilung. Der größte Patientenanteil (14%, n=40) war zwischen 35-40 Jahren alt.

Abbildung 1: Verteilung aller Patienten nach dem Lebensalter



(Die Zahl links auf den Balken gibt den Anteil in Prozent an, die Zahl rechts auf den Balken gibt die absolute Anzahl der Patienten an)

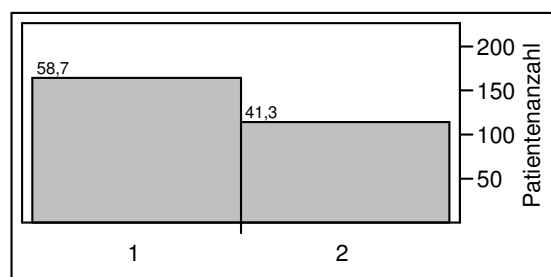
Abbildung 2: Verteilung von Männern und Frauen im Gesamtkollektiv



F= Frauen, H= Männer

(Zahlen über den Balken geben den Anteil in Prozent an)

Abbildung 3: Verteilung der Patienten mit und ohne Manifestationen



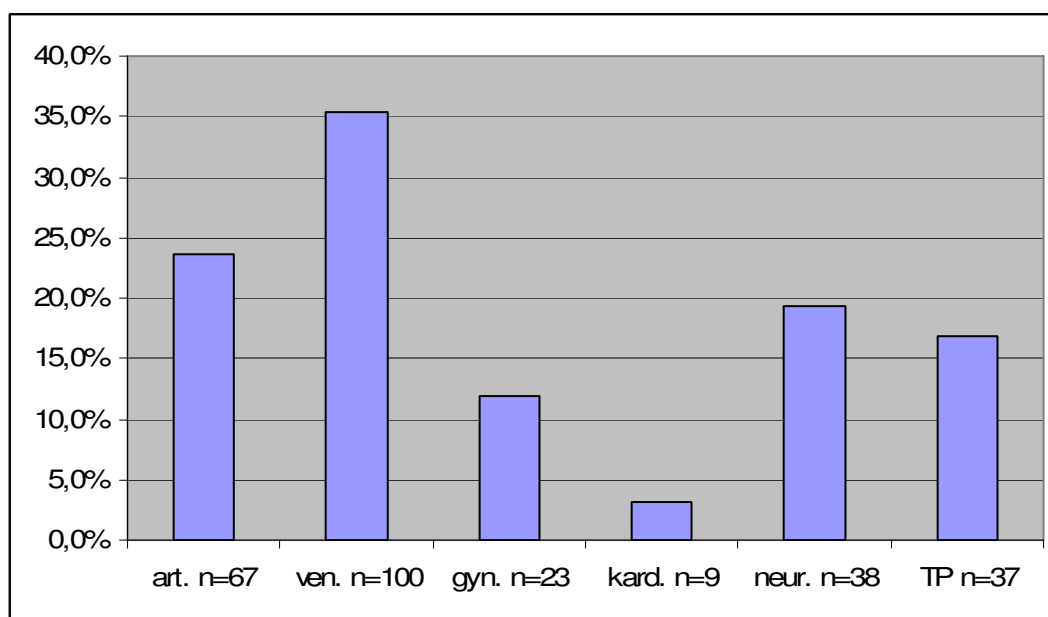
1= Manifestation vorhanden, 2= Manifestation nicht vorhanden.

Definitive klinische Manifestationen eines APS waren eine a) arterielle oder b) venöse Thrombose sowie c) Komplikationen in der Schwangerschaft (siehe zur Definition 1.1).

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die Verteilung von Männern und Frauen sowie die Anteile der Patienten mit und ohne klinische APS Manifestation.

Die insgesamt beobachteten einzelnen Manifestationen werden in Abbildung 4 dargestellt. Den höchsten Anteil mit 100 Patienten (35,5% aller Patienten) verzeichnete die venöse Thrombose. An zweiter Stelle lag die arterielle Thrombose mit 23,7%. Die gynäkologische Manifestation hatte mit 23 Patienten (8,1%) einen geringeren Anteil. Kardiologische und neurologische Manifestationen sowie die Thrombopenie wurden jeweils mit einem Anteil von 3,2%, 19,4% und 17% festgestellt (Abb.4).

Abbildung 4 Anzahl der Manifestationen im Gesamtkollektiv

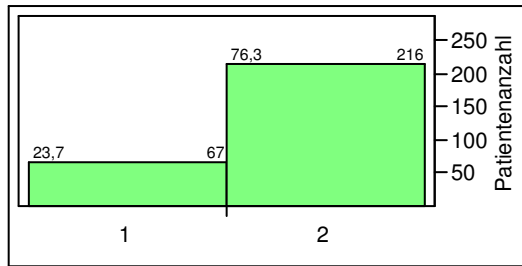


art.=arteriell, ven.=venös, gyn.=gynäkologisch, kard.=kardiologisch, neur.=neurologisch, TP=Thrombopenie

3.1.1 Arterielle Manifestation im Gesamtkollektiv

Arterielle Thrombosen traten bei 67 Patienten (23,7%) auf. Bei 216 Patienten (76,3%) wurde keine arterielle Thrombose festgestellt (Abb.5). Der Anteil arterieller Thrombosen wird in Abhängigkeit vom Alter in Abbildung 6 dargestellt. Dabei konnte die Zunahme arterieller Thrombosen mit ansteigendem Alter erkannt werden. Diese Steigerung erwies sich in der logistischen Regression als statistisch signifikant ($p=0,012$). Die jeweiligen arteriellen Manifestationen und deren Anteile an der Gruppe sind in Tabelle 9 dargestellt. Die häufigsten arteriellen Manifestationen waren Schlaganfälle und transitorisch-ischämische-Attacken (TIA) mit 34 Fällen (12%). Am seltensten wurden eine Angina Abdominalis und Knocheninfarkte mit je einem Fall (0,3%) beobachtet.

Abbildung 5: Verteilung der arteriellen Manifestationen



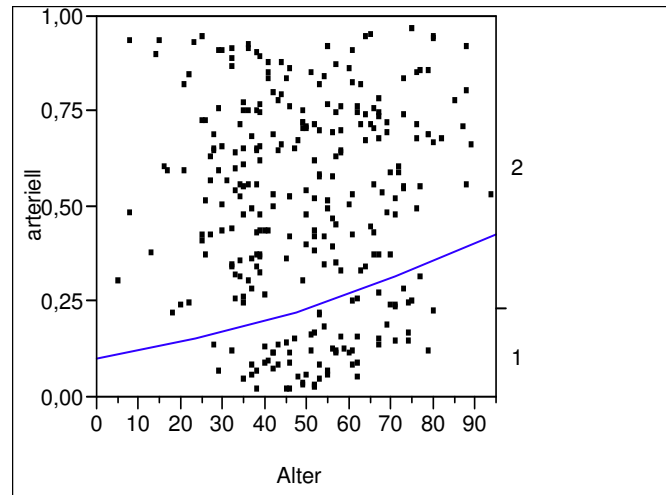
1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

Zahl am Balken links= Prozent

Zahl am Balken rechts= Anzahl

Abbildung 6: Abhängigkeit der arteriellen Manifestation vom Alter



1= Manifestation vorhanden

2= Manifestation nicht vorhanden

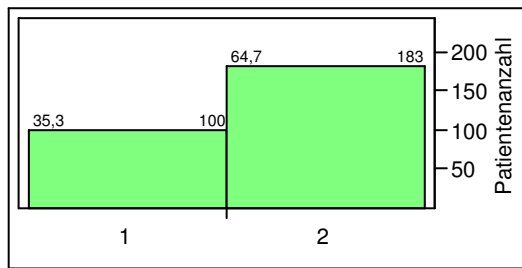
Tabelle 9: Arterielle Manifestationen

Manifestation	Anzahl	Anteil am Gesamtkollektiv
Schlaganfall und TIA	34	12%
Herzinfarkt und KHK	20	7%
Periphere AVK	8	2%
Augenarterienthrombose	5	1%
Leber- und Milzinfarkt	2	0,7%
Hautgangrän	2	0,7%
Knocheninfarkt	1	0,3%
Angina Abdominalis	1	0,3%

3.1.2 Venöse Manifestation im Gesamtkollektiv

Es wurden 100 Patienten (35,5%) mit venöser Thrombose diagnostiziert. Dies war die größte Gruppe im Gesamtkollektiv (vgl. Abb.4, 7 und 8). Der Anteil venöser Manifestationen nahm mit dem Alter ab, wie an der Regressionskurve in Abbildung 8 zu erkennen ist. Allerdings konnte diese Abnahme bei statistischer Prüfung im 95% Konfidenzintervall nicht bewiesen werden ($p=0,30$). Tabelle 10 zeigt die jeweils beobachteten Manifestationsformen und deren Anteile im Gesamtkollektiv. Am häufigsten trat eine tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose auf (24%), am seltensten ein Budd-Chiari Syndrom und eine Sinusvenenthrombose (je 1,4%). In einem Fall wurde ein Paget v. Schroeter Syndrom beobachtet (0,3%).

Abbildung 7: Venöse Manifestation



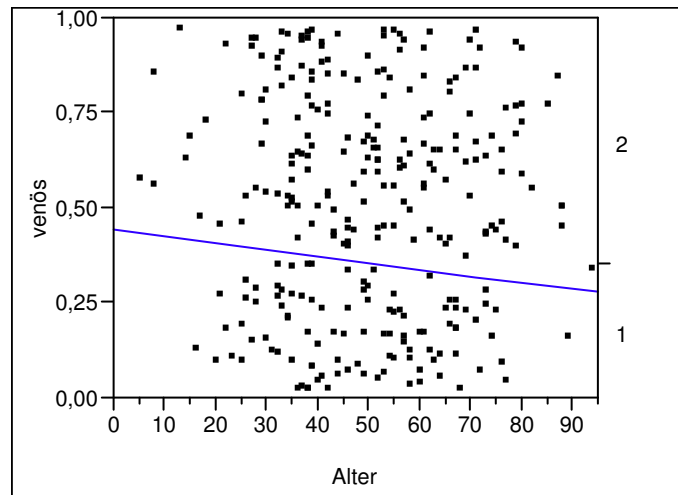
1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

Zahl am Balken links= Prozent

Zahl am Balken rechts= Anzahl

Abbildung 8: Venöse Manifestation



1= Manifestation vorhanden

2= Manifestation nicht vorhanden

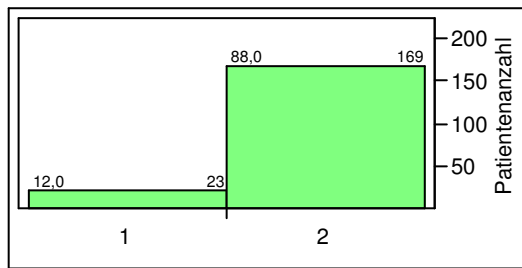
Tabelle 10: Venöse Manifestationen

Manifestation	Anzahl	Anteil am Gesamtkollektiv
Tiefe Bein und Beckenvenenthrombose	70	24,7%
Lungenembolie	22	7,7%
Oberflächliche Thrombophlebitis	5	1,7%
Livedo reticularis der Haut	3	1,0%
Augenvenenthrombose	8	2,8%
Organthrombosen	10	3,5%
Budd-Chiari Syndrom	4	1,4%
Sinusvenenthrombose	4	1,4%
Paget v. Schroeter	1	0,3%

3.1.3 Gynäkologische Manifestation im Gesamtkollektiv der Frauen

Bei 23 (12%) weiblichen Patienten (n gesamt=192) konnte eine klinische Manifestation gynäkologischen Ursprungs gefunden werden (siehe Abb.9). In Abbildung 10 zeigt die Kurve die Abnahme der gynäkologischen Manifestationen mit zunehmendem Alter in logistischer Regression an. In diesem Fall konnte nur knapp keine Signifikanz beobachtet werden ($p=0,058$). Tabelle 11 zeigt die Anteile der jeweiligen Manifestationsformen. Am häufigsten traten Aborte (11,9%) auf. Sie zählen zu den klinischen Diagnosekriterien des APS (vgl. 1.1). EPH-Gestosen waren in 11,4% der Fälle zu beobachten, am seltensten traten Eklampsien auf (0,5%).

Abbildung 9: Gynäkologische Manifestation



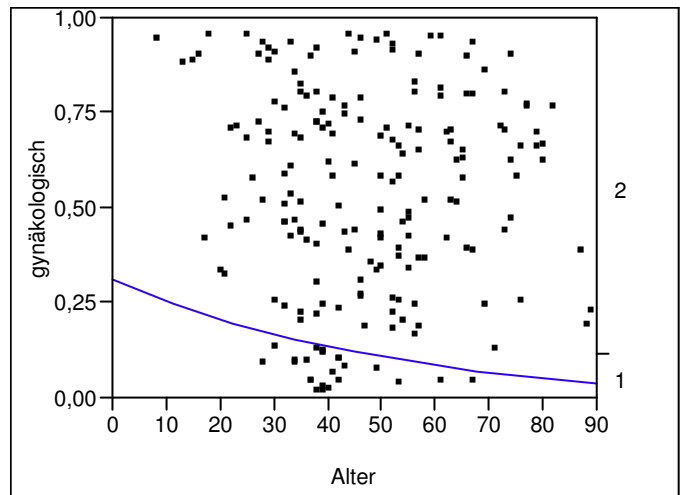
1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

Zahl am Balken links= Prozent

Zahl am Balken rechts= Anzahl

Abbildung 10: Gynäkologische Manifestation



1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

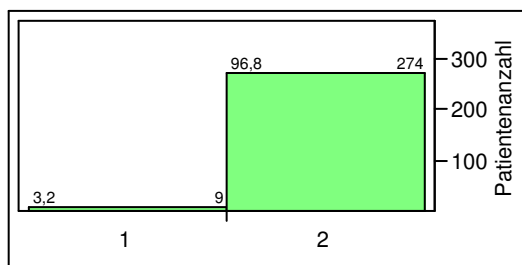
Tabelle 11 Gynäkologische Manifestationen

Manifestation	Anzahl	Anteil am Gesamtkollektiv n=192 (nur Frauen)
Aborte	23	11,9%
EPH-Gestose	22	11,4%
HELLP Syndrom	3	1,5%
Eklapmsie	1	0,5%

3.1.4 Kardiologische Manifestationen im Gesamtkollektiv

Die kardiologische Symptomatik trat insgesamt sehr selten auf. Nur 3,2% aller Patienten hatten anhand der vorliegenden Daten eine nachgewiesene kardiologische Symptomatik (vgl. Abb. 4 & 11). Für die statistische Bewertung im Vergleich zur Gesamtgruppe (n=283) waren die Fallzahlen daher zu gering.

Abbildung 11: Kardiologische Manifestation



1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

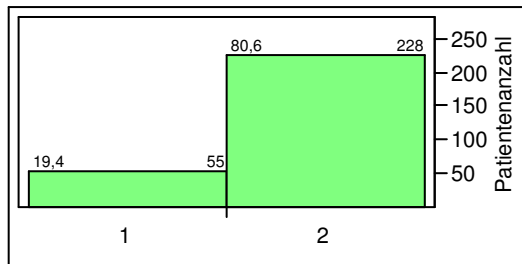
Zahl am Balken links= Prozent

Zahl am Balken rechts= Anzahl

3.1.5 Neurologische Manifestation im Gesamtkollektiv

Die neurologische Manifestation konnte relativ häufig beobachtet werden. 19,4% aller Patienten hatten eine entsprechende Symptomatik (Abb. 12). Die neurologische Manifestation war über alle Altersgruppen hinweg annähernd gleich verteilt (Abb. 13). Es konnte daher kein signifikanter Unterschied der neurologischen Manifestationen in Abhängigkeit vom Alter erkannt werden ($p=0,98$).

Abbildung 12: Neurologische Manifestation



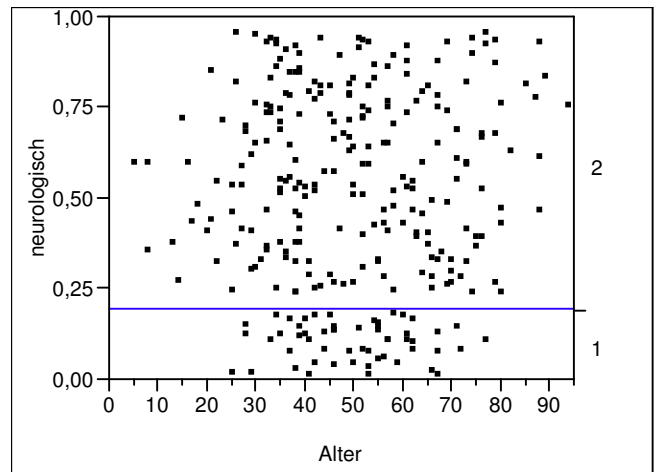
1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

Zahl am Balken links= Prozent

Zahl am Balken rechts= Anzahl

Abbildung 13: Neurologische Manifestation



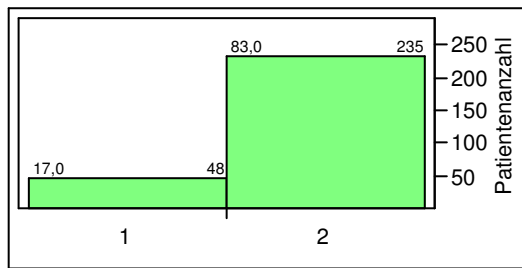
1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

3.1.6 Thrombopenie im Gesamtkollektiv

Die Thrombopenie trat innerhalb des Gesamtkollektivs bei 48 Patienten auf (17%, Abbildung 14). Abbildung 15 zeigt das Auftreten einer Thrombopenie in Abhängigkeit vom Alter der Patienten. Die Anzahl der an Thrombopenie erkrankten Patienten zeigte auf allen Alterstufen relativ ähnliche Anteile, so dass in der Regression kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden konnte ($p=0,89$). Abbildung 16 und Statistik 1 zeigen die Verteilung der Thrombozytenzahlen im Gesamtkollektiv. Die durchschnittliche Thrombozyteanzahl lag bei $220.000/\mu\text{l} \pm 110.000/\mu\text{l}$.

Abbildung 14: Thrombopenie



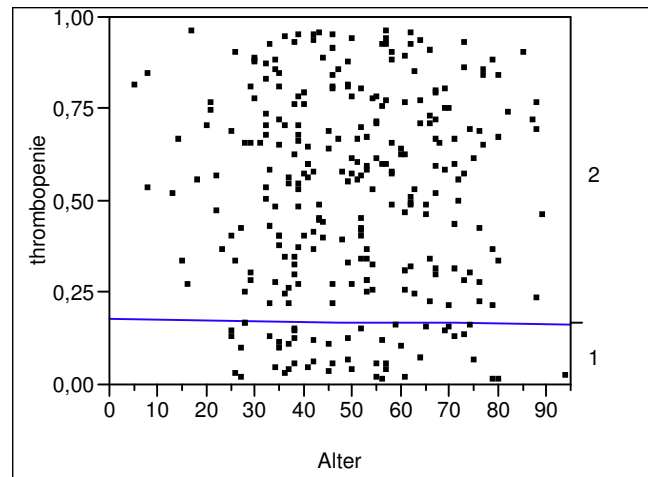
1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

Zahl am Balken links= Prozent

Zahl am Balken rechts= Anzahl

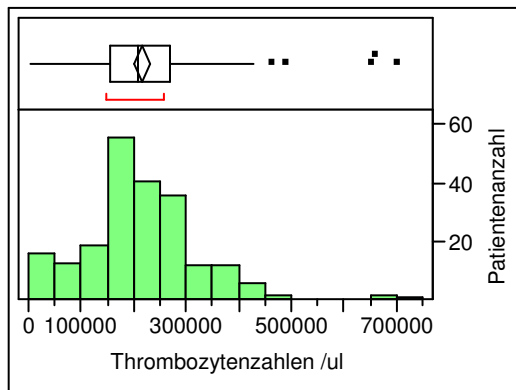
Abbildung 15: Thrombopenische Manifestation



1= Manifestation vorhanden

2= nicht vorhanden

Abbildung 16: Verteilung und Mittelwerte der Thrombozyten im Gesamtkollektiv



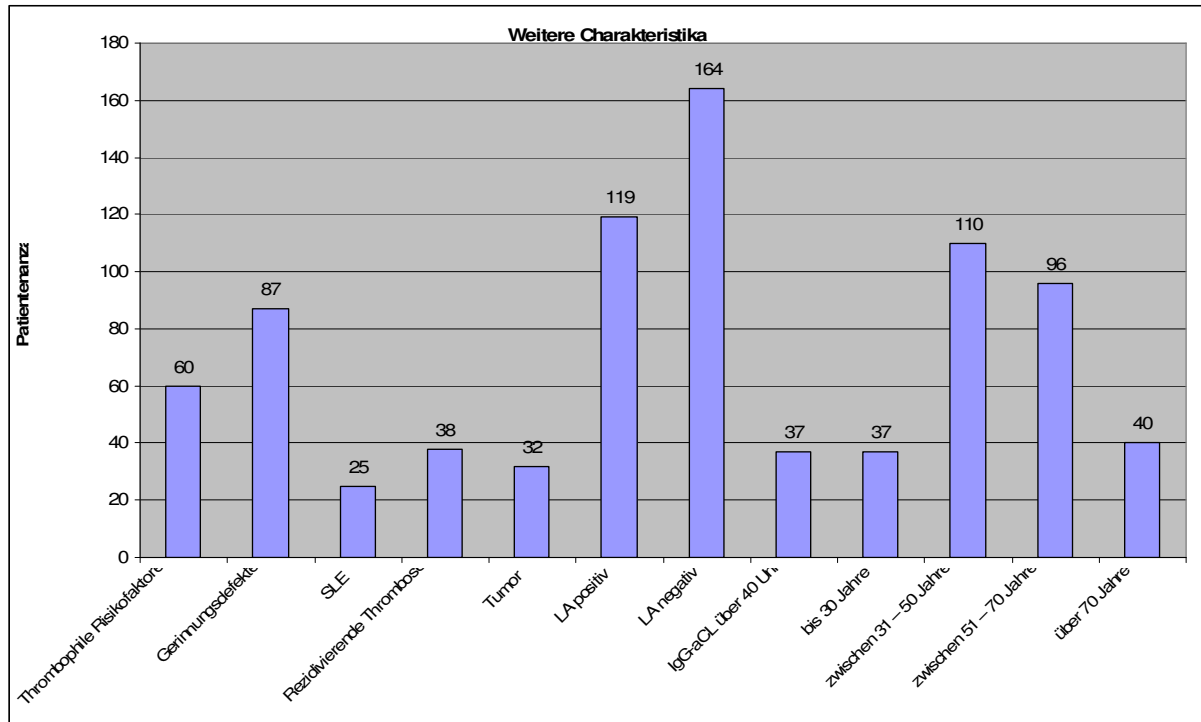
Statistik 1: Mittelwert, Standardabweichung und Konfidenzintervall der Thrombozytenzahlen im Gesamtkollektiv

Mean	216446,76
Std Dev	110020,11
Std Err Mean	7485,9201
upper 95% Mean	231201,95
lower 95% Mean	201691,57
N	283

3.1.7 Weitere Manifestationen des Gesamtkollektivs

Das Diagramm in Abb. 17 gibt einen Überblick zur Verteilung der weiteren beobachteten Befunde (siehe Fragen Tab. 8. 2.3). Thrombophile Risikofaktoren konnten bei insgesamt 60 Patienten (42,4%) erkannt werden. Gerinnungsdefekte hatten 87 Patienten (30,7%). Einen systemischen Lupus Erythematodes wiesen 25 Patienten auf (8,8%). Die Thrombosen rezidierten bei 38 Patienten (13,4%). Ein Tumor konnte bei 32 Patienten gefunden werden (11,3%). Positive LA wurden bei 119 (42%) Patienten beobachtet. 164 Patienten (57,9%) hatten keine nachweisbaren Lupusantikoagulantien (LA). Hohe IgG-aCl Titer über 40 Unit konnten bei 37 (13%) Patienten gefunden werden. Innerhalb der Altersklassen wurden 37 (13%) Patienten registriert, die bis 30 Jahre alt waren. Zwischen 31 – 50 Jahren waren 110 Patienten (38,8%) und 96 (33,9%) waren zwischen 51 – 70 Jahre alt. 40 Patienten waren über 70 Jahre (14,1%) (siehe Abb.17).

Abbildung 17: Verteilung weiterer Befunde im Gesamtkollektiv

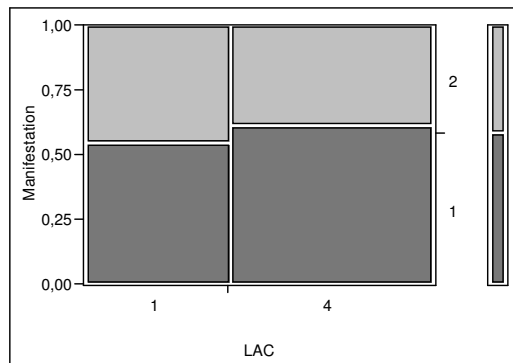


Die Zahl über den Balken gibt jeweils die Anzahl der Patienten wieder

3.1.8 Manifestationen in Abhängigkeit von Laborparametern: Lupusantikoagulantien (LA)

In Abbildung 18 ist das Auftreten einer klinischen Manifestation (arteriell, venös, gynäkologisch) in Abhängigkeit von LA aufgetragen. Statistik 2 zeigt hierzu die Kontingenztafel. LA waren bei insgesamt 119 Patienten (42%) positiv und bei 164 (57%) negativ. Patienten mit positiven LA und klinischer Manifestation wurden in 65 Fällen beobachtet (22,9% aller Patienten). Dem gegenüber hatten 101 Patienten mit klinischen Manifestationen keine nachweisbaren LA (35,7%). LA waren damit nicht signifikant mit klinischen Manifestationen verknüpft ($p=0,24$). Tabelle 12 zeigt die Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten einer klinischen Manifestation bei vorhandenen LA. Lediglich die Thrombopenie war signifikant mit positiven LA verknüpft ($p=0,0002$). Alle anderen Manifestationen zeigten keine Abhängigkeit von LA.

Abbildung 18: Vorhandensein einer klinischen Manifestation in Abhängigkeit von LAC



1 rechts= Manifestation vorhanden

2 rechts= Manifestation nicht vorhanden

1 unten= LAC vorhanden

4 unten= LAC nicht vorhanden

Statistik 2: Verteilung der LAC in Abhängigkeit von klinischer Manifestation

Anzahl	Manifestation vorhanden	Manifestation nicht vorhanden	Total
Total %			
Spalte %			
Reihe %			
LA positiv	65 22,97 39,16 54,62	54 19,08 46,15 45,38	119 42,05
LA negativ	101 35,69 60,84 61,59	63 22,26 53,85 38,41	164 57,95
Summe	166 58,66	117 41,34	283

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	1,377	0,2407
Pearson	1,379	0,2403

Tabelle 12: Vorhandensein einzelner Manifestationen in Abhängigkeit von LAC

arteriell

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0,055	0,8150
Pearson	0,055	0,8148

gynäkologisch (n=192)

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0,404	0,5251
Pearson	0,408	0,5231

venös

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0,267	0,6052
Pearson	0,267	0,6056

neurologisch

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	0,422	0,5159
Pearson	0,419	0,5174

kardiologisch

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	2,286	0,1306
Pearson	2,312	0,1284

Thrombopenie

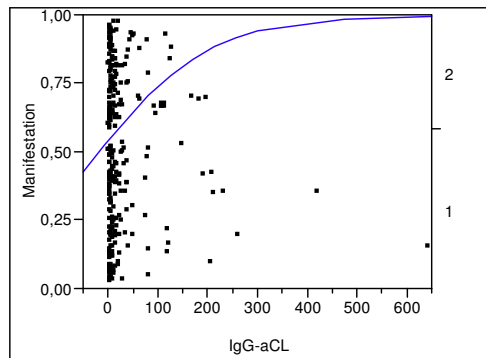
Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	14,268	0,0002
Pearson	14,375	0,0001

3.1.9 Manifestationen in Abhängigkeit von IgG-aCL Antikörpern

Abbildung 19 zeigt das Auftreten einer klinischen Manifestation in Abhängigkeit von der Titerhöhe der IgG-aCL Antikörper. Die Kurve zeigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten klinischer Manifestation bei steigenden IgG Titern. So war das Auftreten klinischer Manifestationen bei logistischer Regression signifikant mit steigenden Titern verknüpft ($p=0,0029$). Die Kurve zeigt bei einem Titer IgG-aCL über 50 Units die

Wahrscheinlichkeit von 60% an einer klinischen Manifestation erkrankt zu sein (vgl. Abb.19). Patienten mit sehr hohen Titern (über 200 Unit) zählten ausschließlich zur Patientengruppe mit klinischen APS Manifestationen.

Abbildung 19: Vorhandensein einer Manifestation in Abhängigkeit von IgG-aCL



2=Manifestation nicht vorhanden

1=Manifestation vorhanden

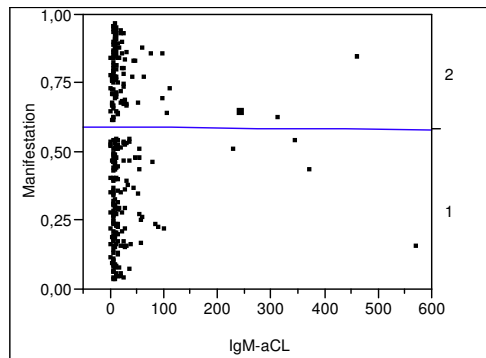
Statistik 3: Logistische Regression zwischen der Höhe des IgG-aCL Titers und klinischer Manifestation

Model	Log Likelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	4,43931	1	8,878616	0,0029
Full	187,45784			
Reduced	191,89715			

3.1.10 Manifestation in Abhängigkeit von IgM-aCL Antikörpern

Zwischen dem Auftreten einer klinischen Manifestation und der Titerhöhe der IgM-aCL Antikörper, konnte kein statistischer Zusammenhang wie bei IgG-aCL Titern erkannt werden. Das Auftreten einer Manifestation kam bei hohen IgM-aCL Titern nicht häufiger vor als bei niedrigen Titern ($p=0,97$) (Stat. 4).

Abbildung 20: Vorhandensein einer Manifestation in Abhängigkeit von IgM-aCL



2=Manifestation nicht vorhanden

1=Manifestation vorhanden

Statistik 4: Logistische Regression zwischen der Höhe des IgM-aCL Titers und klinischer Manifestation

Model	-Log Likelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	0,00053	1	0,001061	0,9740
Full	191,01083			
Reduced	191,01136			

3.1.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus dem Gesamtkollektiv

Die klinischen Manifestationen traten im Gesamtkollektiv zu den in Tabelle 13 zusammengefassten Anteilen auf:

Tabelle 13: Klinische Manifestationen und Nebenkriterien („minor“) im Gesamtkollektiv

1.	venöse Thrombose	35,3%
2.	arterielle Thrombose	23,6%
3.	neurologische Manifestation	19,4%
4.	Thrombopenie	16,9%
5.	gynäkologische Manifestation (nur Frauen)	11,9%
6.	kardiologische Manifestation	3,1%

Die häufigste Manifestation war die venöse Thrombose, die mit einem Anteil von 35,3% auftrat. An zweiter Stelle stand die arterielle Thrombose (23,6%). Die neurologische Manifestation trat zu 19,4% auf und belegte in der Häufigkeit den dritten Rang. 16,9% der Patienten hatten eine Thrombopenie. Bei Frauen wurden gynäkologische Manifestationen zu 11,9% gefunden und standen beim weiblichen Geschlecht an fünfter Stelle in der Häufigkeit. Die kardiologische Manifestation trat mit einem Anteil von 3,1% insgesamt sehr selten auf und belegte den letzten Häufigkeitsrang.

Weitere krankheitsrelevante Befunde sind in Tabelle 14 dargestellt. Den häufigsten Befund stellten hier Gerinnungsdefekte dar, die bei 30,7% der Patienten beobachtet werden konnten. Ein SLE trat innerhalb dieses Kollektivs relativ selten auf (8,8%).

Tabelle 14: Weitere krankheitsrelevante Faktoren im Gesamtkollektiv

1.	Gerinnungsdefekte vorhanden	30,7%
2.	thrombophile Risikofaktoren vorhanden	21,2%
3.	rezidivierende Thrombosen vorhanden	13,4%
4.	Tumoranamnese vorhanden	11,3%
5.	Systemischer Lupus Erythematoses vorhanden	8,8%

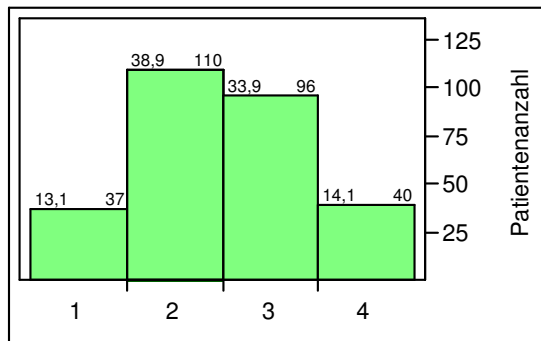
Lupusantikoagulantien hatten einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten einer Thrombopenie ($p=0,0002$). Bei anderen klinischen Manifestationen gab es keinen Zusammenhang. Patienten mit steigenden IgG-aCL Titern hatten signifikant häufiger eine klinische Manifestation ($p=0,0029$). IgM-aCL Titer hatten keinen Einfluss auf das Auftreten einer klinischen Manifestation ($p=0,97$).

3.2 Aufteilung nach Alter, Geschlecht und Manifestation

3.2.1 Aufteilung nach Alter

An dieser Stelle werden die Manifestationen eines APS innerhalb von definierten Altersgruppen untersucht. Die Patienten wurden dazu in vier Gruppen aufgeteilt. Gruppe 1 enthält alle Patienten bis 30 Jahren Lebensalter, Gruppe 2 die 31-50-jährigen, Gruppe 3 die 51-70-jährigen und Gruppe 4 die über 70-jährigen Patienten. In Abbildung 21 und Statistik 5 ist die Verteilung und Größe der Altersgruppen aufgeführt. Die größte Altersgruppe wurde von Gruppe 2 (31-50 Jahre) mit 110 Patienten (38,9%) gebildet. Die kleinste Altersgruppe bildete Gruppe 1 (bis 30 Jahre) mit 37 Patienten (13,1%). Es wurden die Häufigkeiten von arterieller, venöser und gynäkologischer Manifestation sowie kardiologischer, neurologischer und thrombopenischer Manifestation beobachtet. Neben den Manifestationen wurden folgende krankheitsrelevante Befunde aufgeführt: a) thrombophile Risikofaktoren; b) Gerinnungsdefekte; c) Vorhandensein eines SLE; d) Rezidivieren einer Thrombose; e) Tumorbefunde.

Abbildung 21: Verteilung der Altersgruppen im Gesamtkollektiv



1= Altergruppe bis 30 Jahre

2= Altergruppe zw. 31-50 Jahren

3= Altergruppe zw. 51-70 Jahren

4= Altergruppe über 70 Jahren

Zahl am Balken links: Anteil in Prozent

Zahl am Balken rechts: Absolute Anzahl

Statistik 5: Anteile der Altersgruppen am Gesamt kollektiv

Gruppen	Anzahl der Patienten	Anteil
1	37	0,13074
2	110	0,38869
3	96	0,33922
4	40	0,14134
Gesamt	283	1,00000

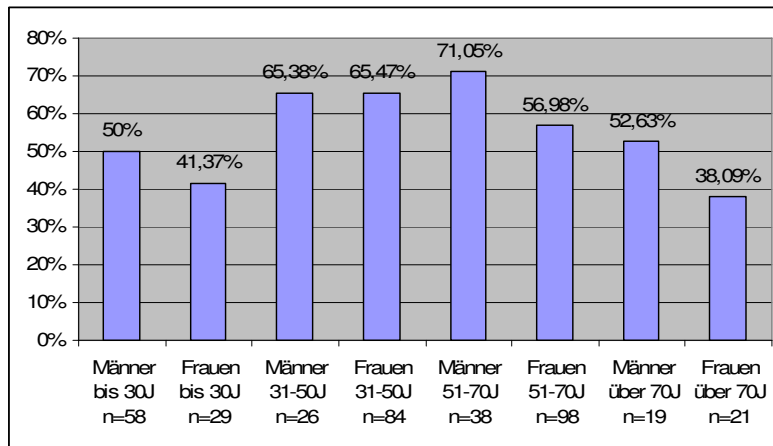
Konfidenz Intervall

Gruppe	Anzahl	Anteil	Unteres KI	Oberes KI	1-Alpha
1	37	0,13074	0,096362	0,175012	0,950
2	110	0,38869	0,333753	0,446613	
3	96	0,33922	0,286544	0,396208	
4	40	0,14134	0,105545	0,186747	
Total	283				

3.2.1.1 Arterielle, venöse und gynäkologische Manifestationen in den Altersgruppen

Hier wird der Anteil klinischer APS Manifestationen in den Altersgruppen untersucht. Abbildung 22 zeigt die Verteilung in einem Diagramm. Bei Gruppe 1 (bis 30 Jahre) hatten 50,0% der Männer und 41,3% der Frauen eine klinische Manifestation. In Gruppe 2 (31-50 Jahre) waren es 65,4% der Männer und 65,5% der Frauen. Bei Gruppe 3 (51-70 Jahre) lag der Anteil bei 71,0% für Männer und bei 57,0% für Frauen. In Gruppe 4 (über 70 Jahre) wurden bei 52,6% der männlichen Patienten und bei 38,1% der weiblichen Patienten mindestens eine klinische Manifestation festgestellt. Eine Aufteilung in Geschlechter ist wichtig, da Männer grundsätzlich nicht an gynäkologischen APS-Manifestationen erkranken können. Wie in Abb. 22 zu erkennen ist, lag der höchste Anteil klinischer Manifestationen bei Männern der Gruppe 3 (71%, 51-70 Jahre) und nahm zu den niedrigen und hohen Altersgruppen hin ab. Der Anteil der Frauen mit klinischer Manifestation war in allen Altersgruppen niedriger.

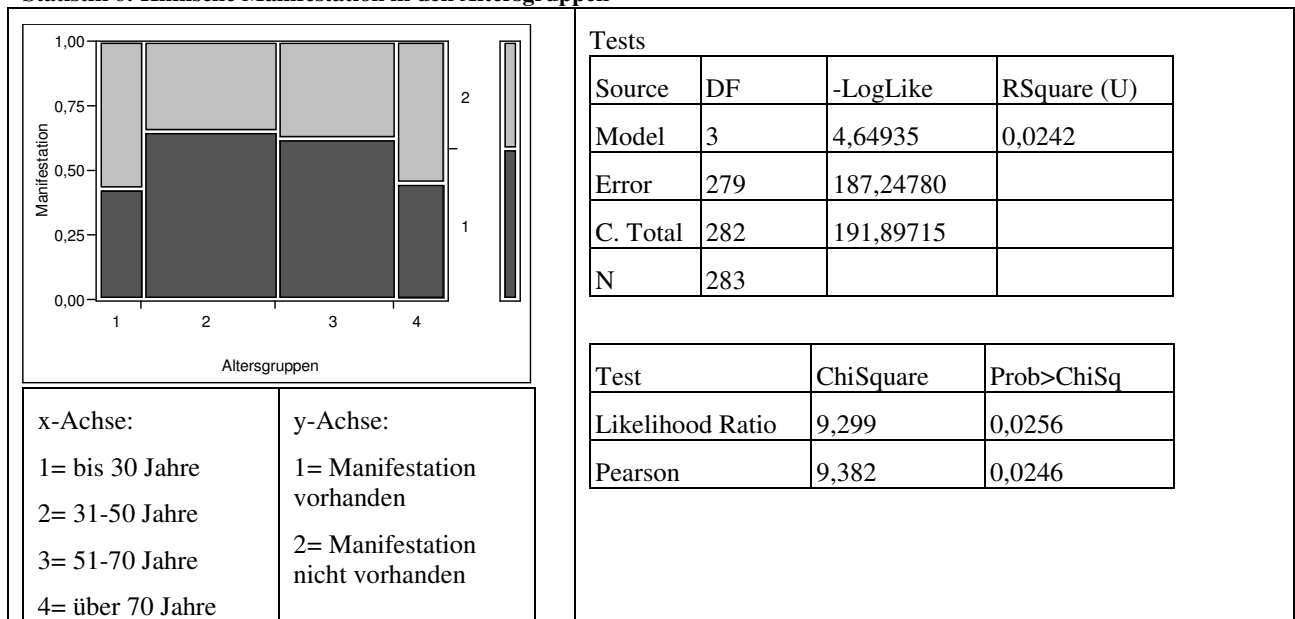
Abbildung 22: Anteil klinischer Manifestationen innerhalb der Altersgruppen



In absoluten Zahlen ausgedrückt, wurden klinische Manifestation am häufigsten bei Patienten aus Gruppe 2 beobachtet (65,4%, n=72). In Gruppe 3 hatten 62,5% (n=60) eine Manifestation und Gruppe 4 lag sie bei 45% (n=18). In Gruppe 1 wurden bei 43,2% (n=16) der Patienten eine klinische Manifestationen festgestellt.

Die Reihenfolge Gruppe 2 > Gruppe 3 > Gruppe 4 > Gruppe 1 erwies sich in der Kontingenztafel als signifikant ($p=0,0256$) (siehe Statistik 6).

Statistik 6: Klinische Manifestation in den Altersgruppen



Tests

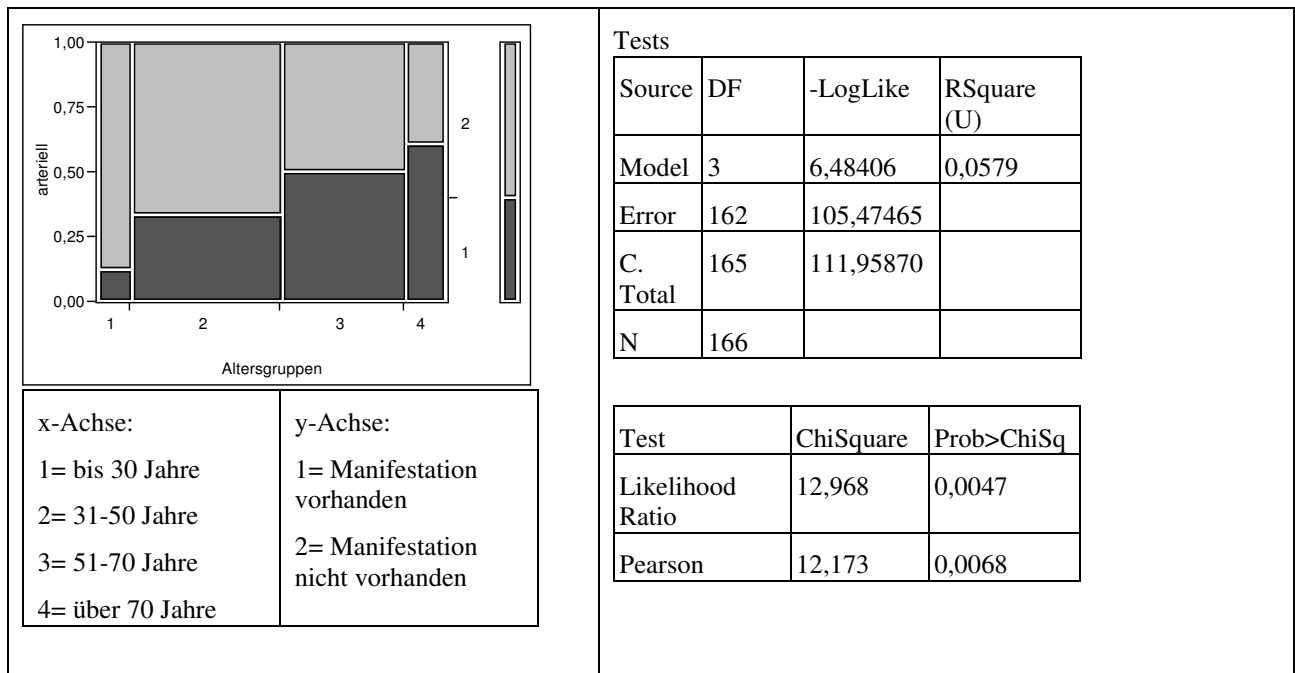
Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	3	4,64935	0,0242
Error	279	187,24780	
C. Total	282	191,89715	
N	283		

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	9,299	0,0256
Pearson	9,382	0,0246

3.2.1.1.1 Arterielle Manifestation nach Altersgruppe

Der Patientenanteil mit arterieller Manifestation nahm mit dem Alter zu. Statistik 7 zeigt die Verteilung der arteriellen Manifestation in den Altersgruppen. In der Kontingenztafel war diese Zunahme signifikant ($p=0,0047$). In der Altersgruppe bis 30 Jahren hatten 12,5% der Patienten eine arterielle Manifestation. Bei Gruppe 2 (31-50 Jahre) waren es 33,3%, bei Gruppe 3 (51-70 Jahre) 50% und bei Gruppe 4 (über 70 Jahre) 61,1%.

Statistik 7: Arterielle Manifestation nach Altersgruppen

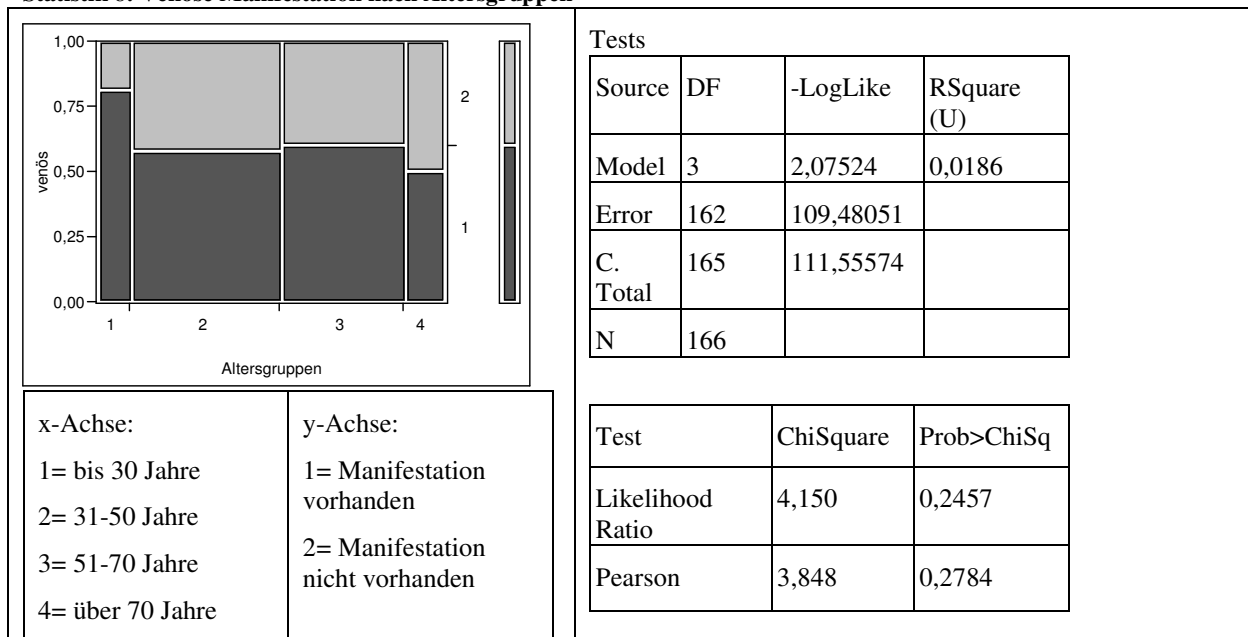


3.2.1.1.2 Venöse Manifestation nach Altersgruppe

Für die venöse Manifestation konnte im Kontingenzintervall in den 4 Altersgruppen keine altersabhängige Verteilung beobachtet werden (Stat.8) ($p=0,2457$).

Venöse Manifestationen wurden am häufigsten in der jüngsten Gruppe (1 bis 30 Jahre) beobachtet (81,25%). Am seltensten traten sie in Gruppe 4 auf (50%). Innerhalb der einzelnen Altersgruppen war die venöse Manifestation immer eine der wesentlichen Manifestationen eines APS. Bei Prüfung dieser Verteilung zeigte sich in der Kontingenztafel keine signifikante Verteilung ($p=0,2$). Frauen der Altersgruppe 1 und 2 hatten allerdings signifikant häufiger venöse als arterielle Manifestationen ($p=0,0003$).

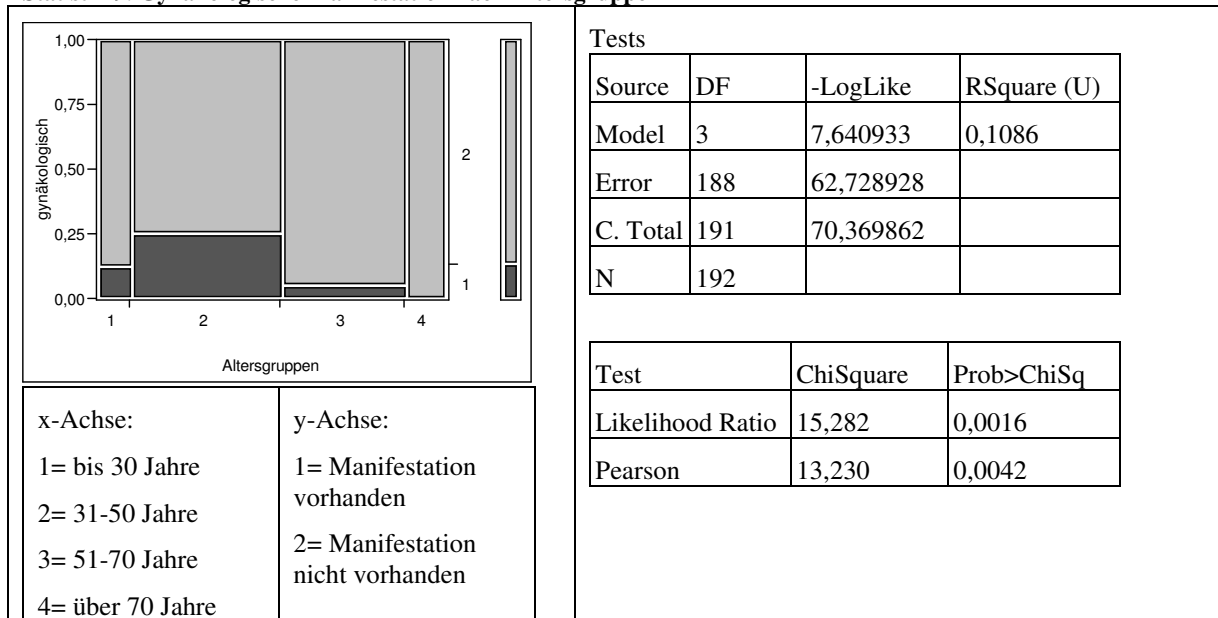
Statistik 8: Venöse Manifestation nach Altersgruppen



3.2.1.1.3 Gynäkologische Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen

Der größte Anteil gynäkologischer Manifestationen wurde in Gruppe 2 (32,7%, n=18) beobachtet. In der Häufigkeit an zweiter Stelle standen Patientinnen aus Gruppe 1 (16,6%, n=2). Bei Gruppe 3 gab es drei Frauen (9,1%) mit einer gynäkologischen APS-Manifestation. Gruppe 4 wies gar keine Frauen mit einer solchen Manifestation (über 70 Jahre) auf. Im Kontingenzintervall war diese Verteilung signifikant ($p=0,001$).

Statistik 9: Gynäkologische Manifestation nach Altersgruppen



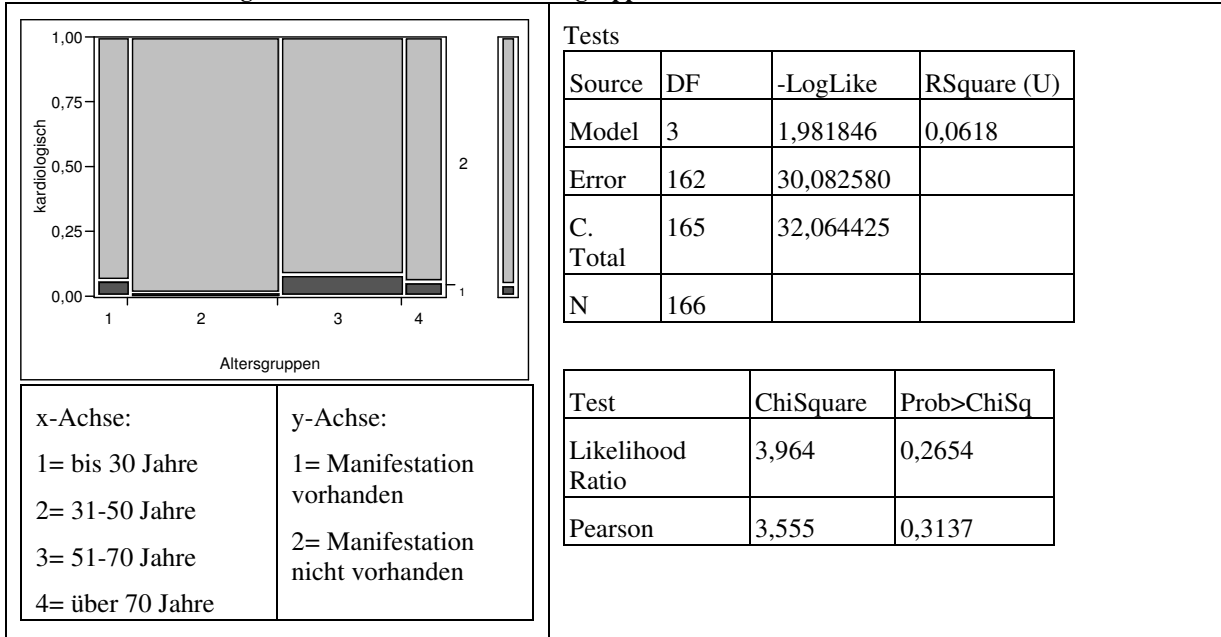
3.2.1.2 Kardiologische, neurologische und thrombopenische Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen

Die zu den „minor“ Kriterien zählenden klinischen Befunde (Wilson, Gharavi et al. 1999) wurden ebenfalls in Altersgruppen aufgeteilt und im Kontingenzintervall untersucht.

3.2.1.2.1 Kardiologische APS-Manifestationen aufgeteilt nach Geschlechtern

Bei der kardiologischen Manifestation war die Fallzahl sehr gering (n=8 im Gesamtkollektiv). Statistisch sichere Aussagen können daher nur eingeschränkt gefällt werden (Stat.10). Eine signifikante Verteilung in der Kontingenztafel konnte nicht beobachtet werden.

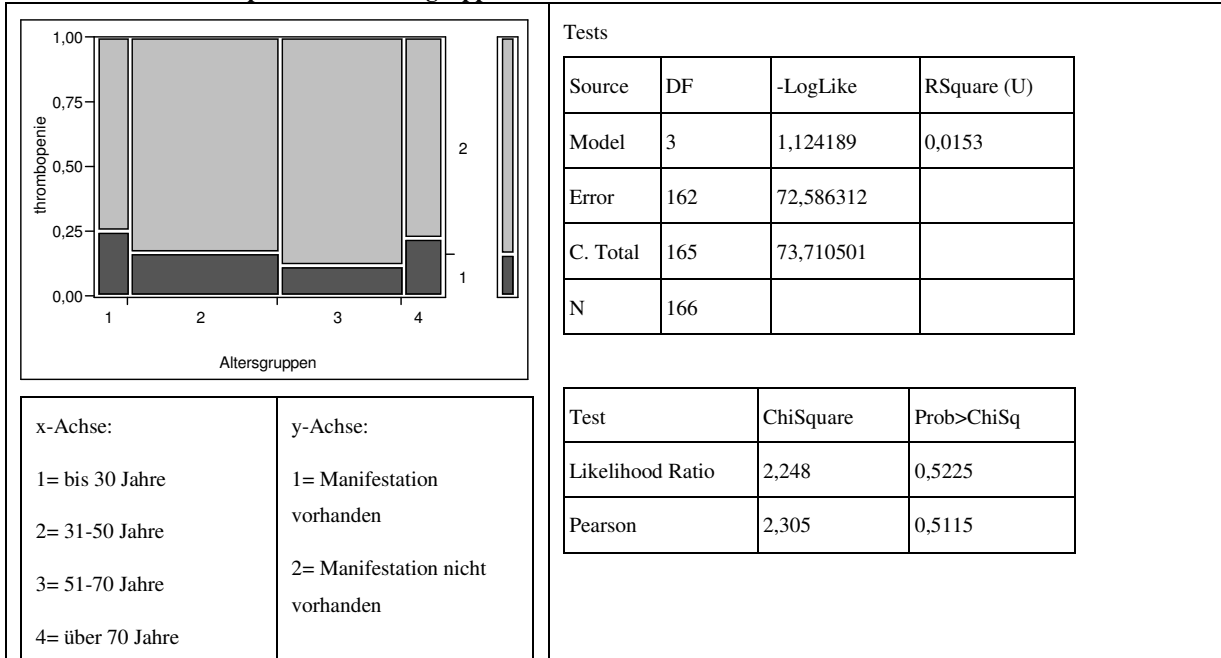
Statistik 10: Kardiologische Manifestation nach Altersgruppen



3.2.1.2.2 Thrombopenische Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen

Der höchste Anteil thrombopenischer Manifestationen war in Gruppe 1 zu finden (25%). Eine nach Altersgruppen unterschiedliche Verteilung konnte in der Kontingenztafel nicht festgestellt werden (p=0,5) (Stat.11).

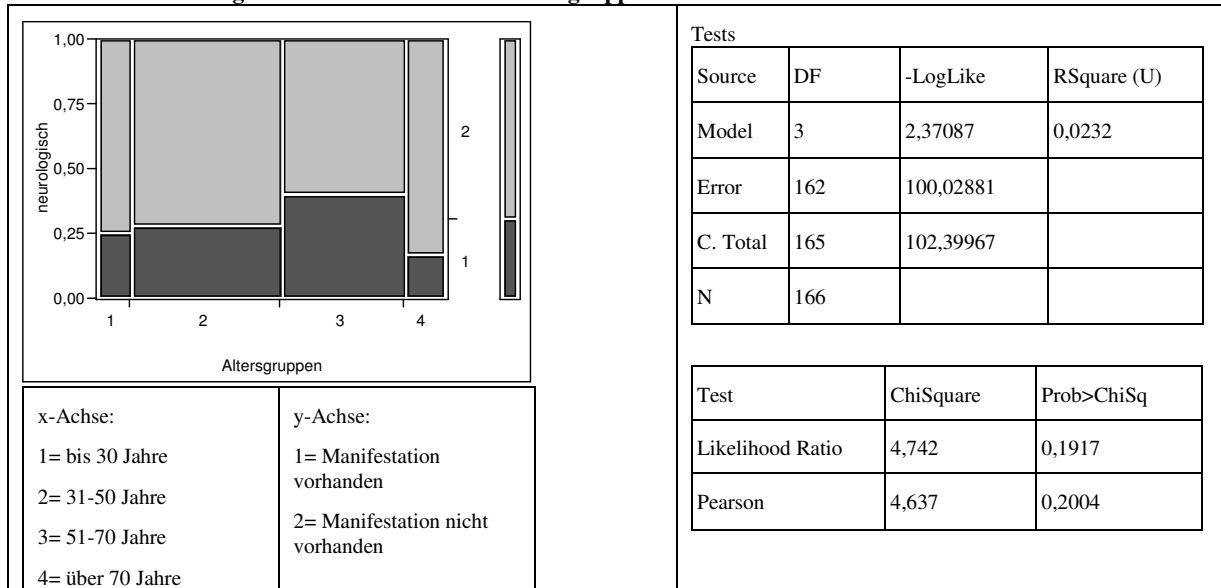
Statistik 11: Thrombopenie nach Altersgruppen



3.2.1.2.3 Neurologische Manifestation aufgeteilt nach Altersgruppen

Altersgruppe 3 (51-70 Jahre) hatte mit 41,6% (n=25) den höchsten Anteil neurologischer Manifestationen. Allerdings war die Verteilung nach Prüfung in der Kontingenztafel (Stat.12) nicht signifikant (p=0,1917).

Statistik 12: Neurologische Manifestation nach Altersgruppen

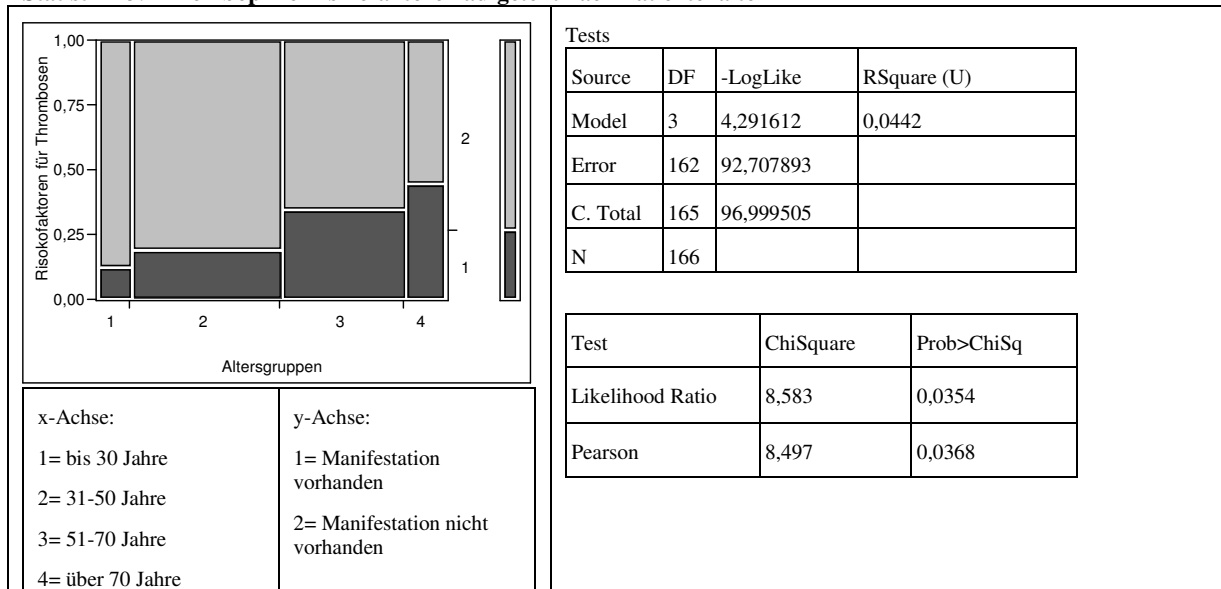


3.2.1.3 Weitere krankheitsrelevante Charakteristika aufgeteilt nach Altersgruppen

3.2.1.3.1 Thrombophile Risikofaktoren

Am häufigsten wurden thrombophile Risikofaktoren in der Gruppe der über 70-jährigen Patienten gefunden (44,4%). Am seltensten traten sie bei unter 30-jährigen Patienten auf (12,5%). In Altersgruppe 2 (31-50 Jahre), hatten 19,4% der Patienten Risikofaktoren, in Altersgruppe 3 waren es 35%. Im Kontingenztafeltest erwies sich diese Verteilung als signifikant [$p=0,0354$] (siehe Statistik 13).

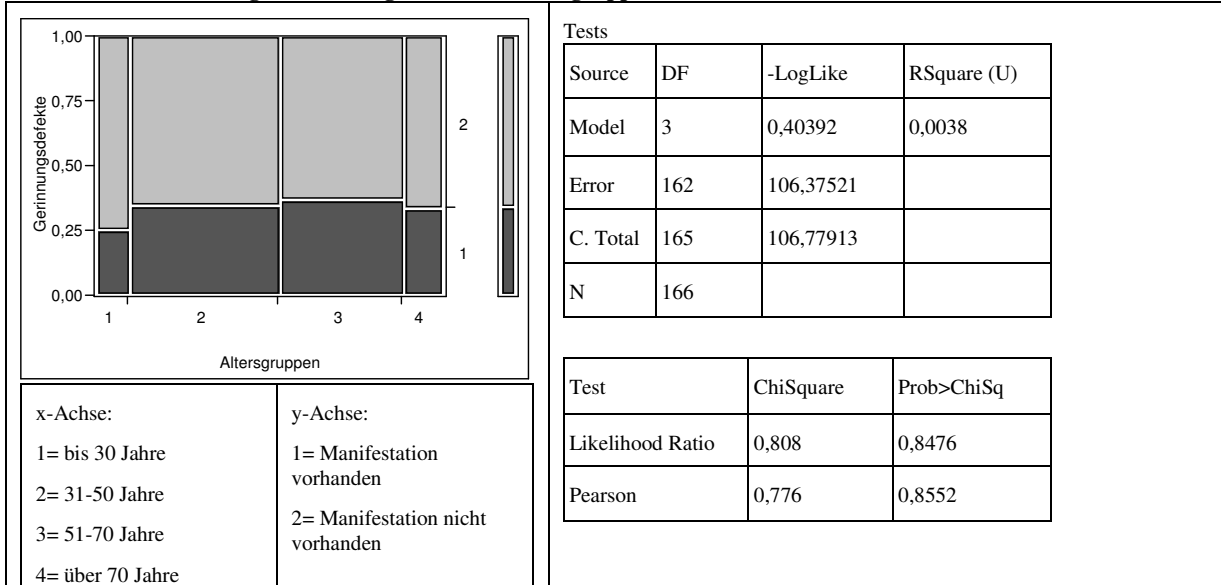
Statistik 13: Thrombophile Risikofaktoren aufgeteilt nach Patientenalter



3.2.1.3.2 Gerinnungsdefekte

Die Verteilung der Patienten mit Gerinnungsdefekten war innerhalb der Altersgruppen nicht unterschiedlich, sie lagen zwischen 25% - 35%. In den Gruppen 2 und 3 lag der Anteil bei 34,7% und 36,6%. Etwas geringer lagen die Anteile bei Patienten aus Gruppe 1 (25%) und Gruppe 4 (33,3%). In der Kontingenztafel konnte keine signifikante Verteilung festgestellt werden ($p=0,8476$) (Stat.9).

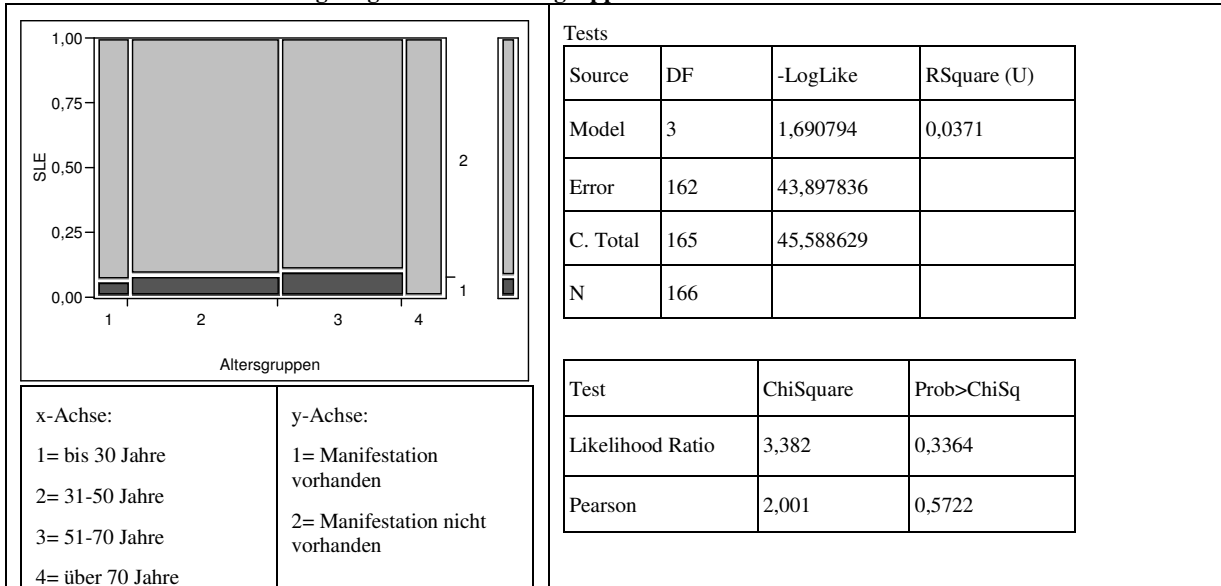
Statistik 14: Gerinnungsdefekte aufgeteilt nach Altersgruppen



3.2.1.3.3 SLE

Der systemische Lupus Erythematodes trat insgesamt sehr selten auf (8,8% n=13). In der Gruppe der bis 30-jährigen trat die Erkrankung bei einem Patienten auf (6,3%), bei den 31-50-jährigen bei sechs Patienten (8,3%), den 51-70-jährigen ebenfalls bei sechs Patienten (10%) und bei den über 70-jährigen bei keinem Patienten. Auch hier konnte keine signifikante Verteilung in der Kontingenztafel erkannt werden (p=0,5) (Statistik 10).

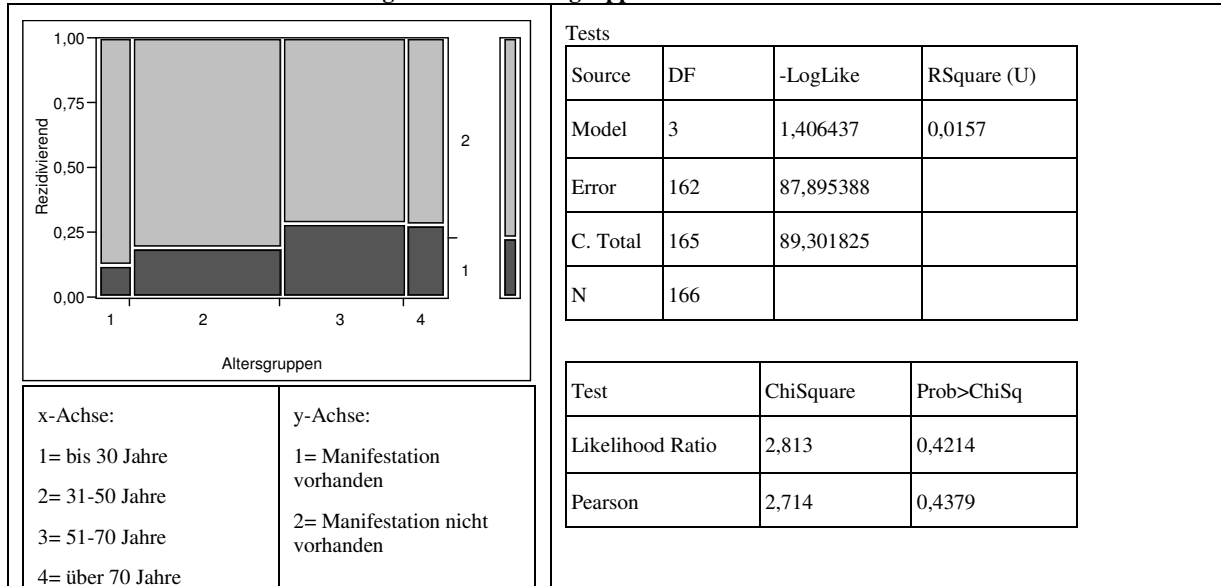
Statistik 15: SLE Erkrankung aufgeteilt nach Altersgruppen



3.2.1.3.4 Thromboserezidive

Die Thrombosen rezidierten am häufigsten in der Altersgruppe 3 (51-70 Jahre, 28,33%). In Gruppe 4 (>70 Jahre) traten sie bei 27,7% der Patienten auf. Gruppe 1 und Gruppe 2 hatten seltener Rezidive (12,5% und 19,4%). In der Kontingenztafel (Statistik 16) konnte keine signifikante Verteilung nachgewiesen werden ($p=0,4214$).

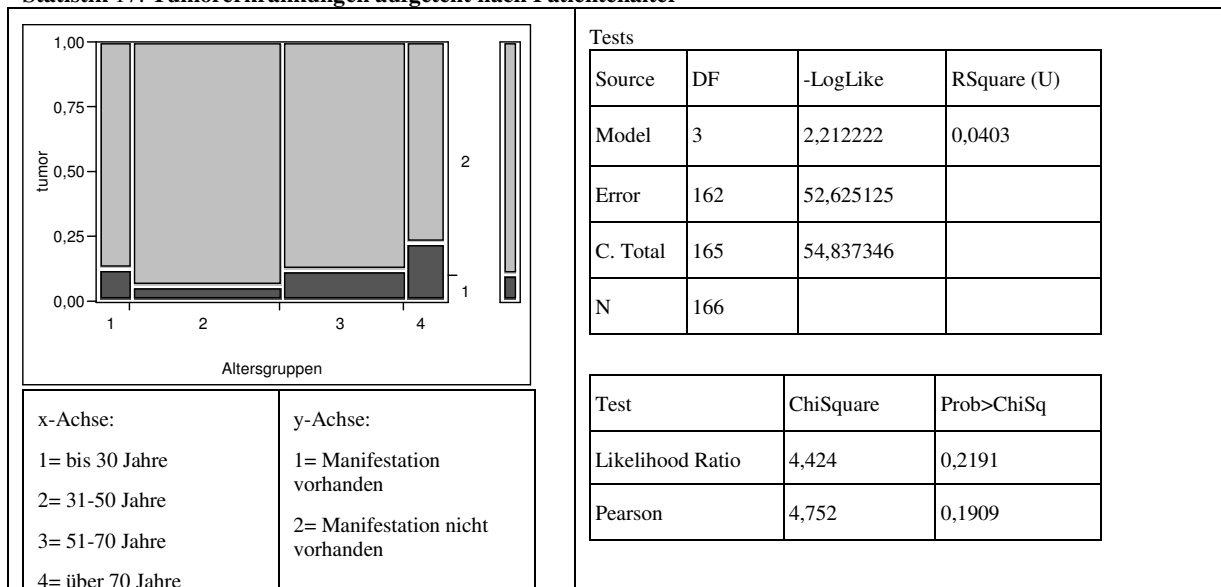
Statistik 16: Thromboserezidive aufgeteilt nach Altersgruppen



3.2.1.3.5 Tumorerkrankung

Die höchste Patientenzahl mit einer positiven Tumoranamnese war in Gruppe 4 zu finden (22,2%). An zweiter Stelle stand Gruppe 1 mit 12,5%. Gruppe 3 wies mit 11,6% einen geringeren Anteil auf. Die kleinste Gruppe mit einem Tumor in der Anamnese war Gruppe 2. Hier hatten lediglich 5,5% der Patienten einen Tumor. In Statistik 17 sieht man die Verteilung dieser Patienten. Auch hier gab es keine statistisch signifikante Unterscheidung ($p=0,2191$). Die Fallzahlen waren vergleichsweise gering ($n=17$).

Statistik 17: Tumorerkrankungen aufgeteilt nach Patientenalter



3.2.1.4 Patienten bis 30 Jahre

Nachfolgend werden die Altersgruppen anhand Ihrer Manifestationen untersucht.

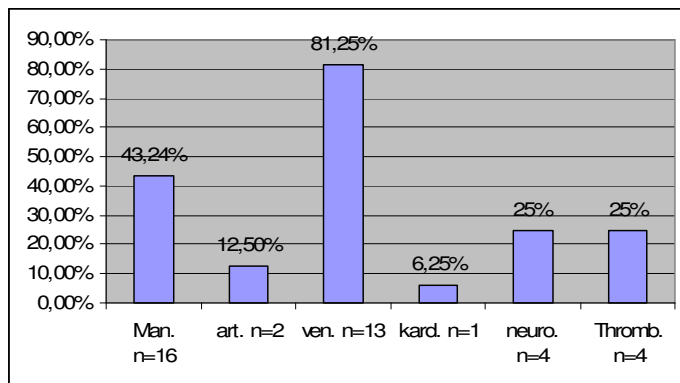
3.2.1.4.1 Manifestationen in der Gruppe bis 30 Jahre

Insgesamt wurden 37 Patienten ermittelt, die das 30igste Lebensjahr nicht überschritten hatten. Das Durchschnittsalter lag bei $22,9 \pm 6,82$ Jahren. Demnach waren 13,1% des Gesamtkollektivs unter 30 Jahre alt.

In dieser Gruppe hatten 16 Personen (43,2%) eine klinische Manifestation. Abbildung 23 zeigt die Verteilung der einzelnen Manifestationen dieser Gruppe. Bei zwei Patienten traten die Manifestationen in arterieller Form (12,5%), bei 13 in venöser (81,25%), bei zwei in gynäkologischer (12,5%), bei einem Patienten in

r (6,25%) und bei vier Patienten in neurologischer Form auf (25%). Bei vier Patienten wurden Thrombopenien registriert (25%). Die häufigste Manifestation in dieser Gruppe war die venöse Thrombose (81,25%).

Abbildung 23: Manifestationen bei Patienten bis 30 Jahre

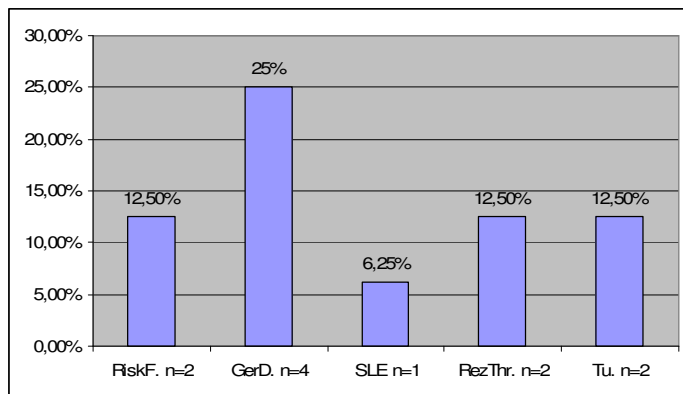


Man= „major“ Manifestation, art.= arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Im Vergleich der arteriellen zu der venösen Manifestation konnte innerhalb dieser Gruppe eine signifikante Häufung der venösen gegenüber der arteriellen Manifestation festgestellt werden [$\text{Chi}^2=12.5490$, $\text{p}=0.0003$]. Junge Patienten hatten demnach signifikant mehr venöse als arterielle Manifestationen (siehe auch 3.2.1.1).

Weitere krankheitsrelevante Charakteristika werden in Abbildung 24 dargestellt. Thrombophile Risikofaktoren hatten zwei Patienten (12,5%). Gerinnungsdefekte konnten bei vier Patienten erkannt werden (25%). Einen systemischen Lupus Erythematoses hatte ein Patient aus dieser Gruppe (6,25%). Die Thrombosen traten als Rezidiv bei zwei Patienten auf (12,5%). Eine Tumorerkrankung hatten zwei der Patienten (12,5%). Die häufigste Nebenerkrankung stellten Gerinnungsdefekte dar (25%) (Abb.24). Im Vergleich zu den anderen Altersgruppen traten Gerinnungsdefekte aber nicht überdurchschnittlich häufig auf, sie lagen bei allen Gruppen bei einem Anteil von 25-36%.

Abbildung 24: Weitere Faktoren bei Patienten bis 30 Jahre

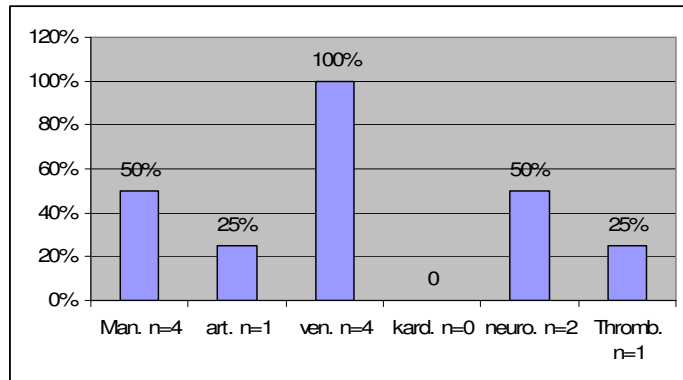


RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

3.2.1.4.2 Manifestationen bei Männern bis 30 Jahre

Von acht Männern aus der Gruppe bis 30-jährigen konnten vier Patienten (50%) mit einer klinischen Manifestation identifiziert werden. Ein Patient hatte eine arterielle Manifestation (25%), und vier Männer hatten eine venöse Manifestationen (100%), bei zwei Patienten wurden neurologische Manifestationen (50%) gefunden. Bei einem Patienten lag eine Thrombopenie vor (25%). Die häufigste Manifestationsform bei Männern war damit die venöse Thrombose (100%) (vgl. Abb. 25).

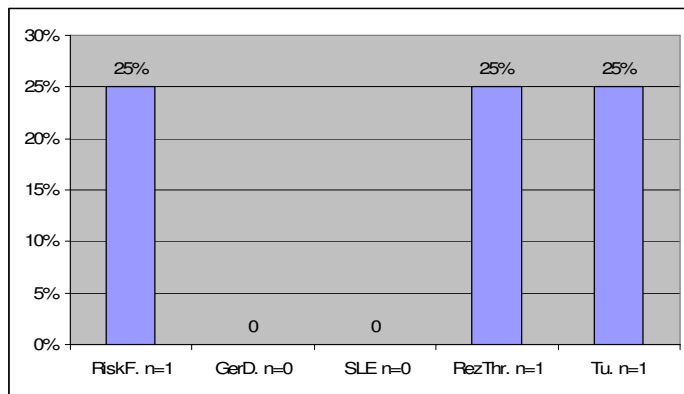
Abbildung 25: Manifestationen bei Männern bis 30 Jahre



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen hatte ein Patient (25%). Gerinnungsdefekte wurden bei keinem Patienten gefunden. (Frauen bis 30 Jahre hatten zu 33% einen Gerinnungsdefekt (3.2.1.1.3)). Keiner der Patienten war an einem systemischen Lupus Erythematodes erkrankt. Die Thrombose rezidierte in einem Fall (25%). Bei einem Patienten wurde eine Tumorerkrankung beschrieben (Leiomyosarkom) (25%). Die Fallzahl war sehr gering (n=4), daher konnte eine statistische Beurteilung nur eingeschränkt durchgeführt werden (vgl. Abb. 26).

Abbildung 26: Weitere Faktoren bei Männern bis 30 Jahre



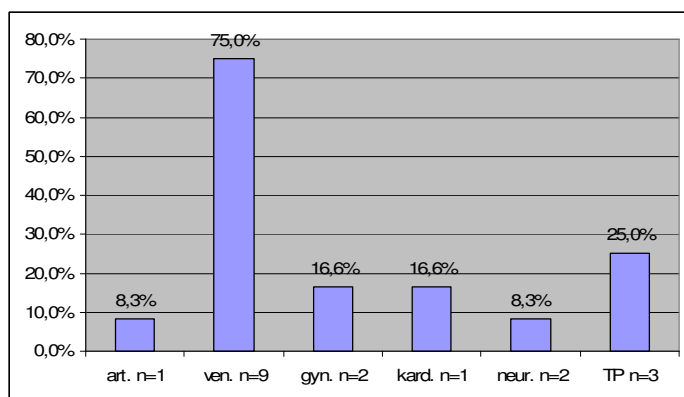
RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

3.2.1.4.3 Manifestationen bei Frauen bis 30 Jahre

In dieser Altersgruppe waren 29 Frauen vertreten (78,3%). Das Durchschnittsalter lag bei $23,8 \pm 5,8$ Jahren.

Bei 12 der 29 Frauen (41,3%) konnte eine klinische Manifestation gefunden werden. Im Vergleich zu anderen Altersgruppen war der Patientenanteil mit einer Manifestation relativ gering (41,4%, siehe Abb.27). Im Vergleich zu den 31-50-jährigen Patientinnen, bei denen Manifestationen in 65% auftraten, gab es einen signifikanten Unterschied [$\text{Chi}^2=4.2358$, $\text{p}=0.039$]. Bei einer Patientin war die Manifestation arteriellen Ursprungs (8,3%). Bei neun Patientinnen konnte ein venöser Ursprung ermittelt werden (75%). Gynäkologische APS - Manifestationen hatten zwei Patientinnen (16,6%). Kardiologische Manifestationen wurden bei einer Frau ermittelt (8,3%). Neurologische Erkrankungen konnten bei zwei Frauen gefunden werden (16,6%). Eine Thrombopenie wiesen drei der Patientinnen auf (25%). Die venöse Thrombose (75%) trat im Vergleich zur Arteriellen (8,33%) ebenfalls signifikant häufiger auf [$\text{Chi}^2=8.4000$, $\text{p}=0.003$].

Abbildung 27: Manifestationen bei Frauen bis 30 Jahre

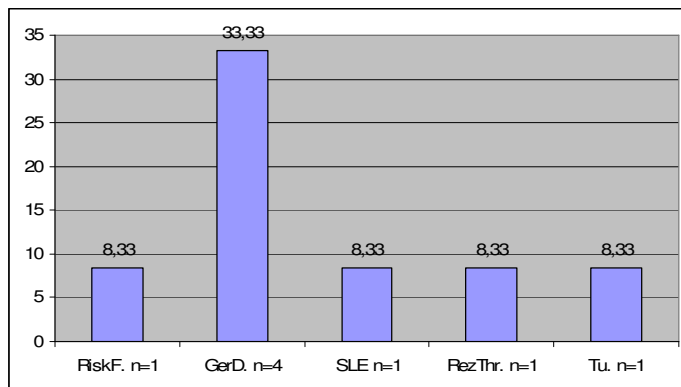


Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Als krankheitsrelevante Faktoren konnten thrombophile Risikofaktoren bei einer Patientin gefunden werden (8,3%). Gerinnungsdefekte hatten vier der Patientinnen (33,3%). Einen systemischen Lupus Erythematodes wies eine der Patientinnen auf (8,3%). Die Thrombosen traten in einem Fall auch als Rezidiv auf (8,3%). Bei einer

Patientin (8,3%) wurde eine Tumorerkrankung beschrieben (niedrig malignes Non-Hodgkin Lymphom) (vgl. Abb.28).

Abbildung 28: weitere Faktoren bei Frauen bis 30 Jahre



RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

3.2.1.4.4 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten bis 30 Jahre

Insgesamt dominierten bei jungen Patienten die venöse Thrombosen (81,3% venös vs. 12,5% arteriell). Die 31-50-jährigen wiesen dagegen einen Anteil von 58,8% (n=42) auf, die 51-70-jährigen hatten zu 60% (n=36) und die über 70-jährigen zu 50% (n=9) eine venöse Thrombose. In der Kontingenztafel war diese Verteilung allerdings nicht signifikant (vgl. 3.2.1.1.2).

Allerdings war das geringere Auftreten der arteriellen Thrombose gegenüber der venösen Thrombose in dieser Altersgruppe als statistisch signifikant (**p = 0.000396**).

Weiterhin konnte eine relativ geringe Patientenzahl mit thrombophilen Risikofaktoren beobachtet werden (12,5%). Im Vergleich zu anderen Altersgruppen war dies der niedrigste Anteil (vgl. 3.2.1.3.1). Der Patientenanteil mit thrombophilen Risikofaktoren stieg mit dem Alter an und war in der Kontingenztafel signifikant (**p=0,03**, vgl. 3.2.1.3.1)

Bei Männern in dieser Altersgruppe konnte keine signifikante Verteilung bezüglich klinischer Manifestation oder weiterer Faktoren beobachtet werden. Die Fallzahl (n=4) war sehr gering.

Bei Frauen der Altersgruppe bis 30 Jahre traten signifikant weniger klinische Manifestationen als in der Gruppe der 31-50-jährigen Frauen auf. So traten sie bei den bis 30-jährigen in 41,4% auf, wohingegen sie zu 65% (n=55) bei den 31-50-jährigen auftraten [Chi²=4.2358, **p=0.039**]. Gerinnungsdefekte waren der häufigste Befund bezüglich weiterer krankheitsrelevanter Faktoren, allerdings wurde im Vergleich zu anderen Gruppen hierbei kein signifikanter Unterschied erkannt (vgl. 3.2.1.3.2).

3.2.1.5 Patienten zwischen 31 und 50 Jahren

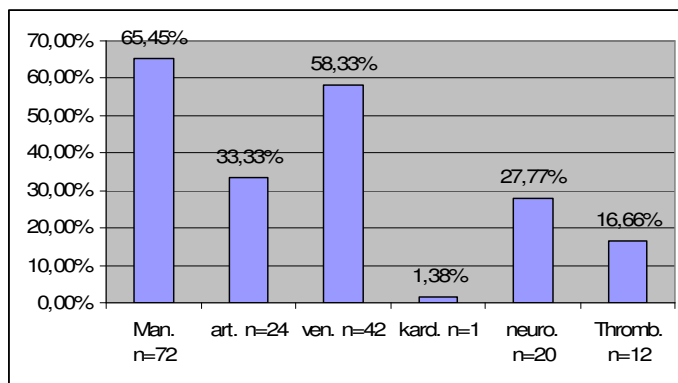
3.2.1.5.1 Manifestationen in der Gruppe von 31-50 Jahren

Insgesamt wurden 110 Patienten zwischen 31 und 50 Jahre ermittelt. Deren Durchschnittsalter lag bei 40,2 ± 5,46 Jahren. Sie bildeten mit einem Anteil von 38,9% die größte Altersgruppe im Gesamtkollektiv. In der

Gruppe der unter 30-jährigen waren hingegen nur 13,1% der Patienten vertreten. 33,9% waren zwischen 51 -70 Jahren alt und 14,1% waren über 70 Jahre alt (vgl. Abb. 21, 3.2.1).

Unter diesen 110 Patienten hatten 72 (65%) eine Manifestation eines APS (Abb. 29). Bei 24 Patienten waren die Manifestationen arteriellen (33,3%), bei 42 waren sie venösen Ursprungs (58,8%), bei einem Patienten kardiologischen (1,81%) und bei 20 Patienten neurologischen Ursprungs (27,77%). 12 Patienten hatten eine Thrombopenie (16,66%). Die venöse Manifestation war auch in dieser Altersgruppe sehr häufig anzutreffen. Bei statistischer Prüfung stellte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der venösen zur arteriellen Thrombose dar. [$\text{Chi}^2=8.0839$, $\text{p}=0.004$] (vgl. Abb.29).

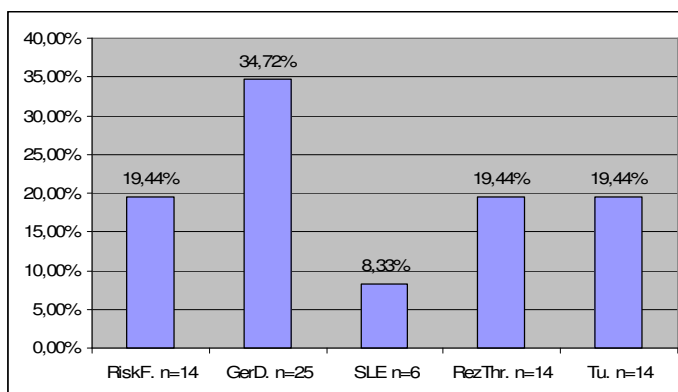
Abbildung 29: Manifestationen bei der Gesamtgruppe der 31-50-jährigen



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Mit weiteren Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen konnten in dieser Altersgruppe 14 Patienten gefunden werden (19,44%). Gerinnungsdefekte wiesen 25 Patienten auf (34,72%). Einen systemischen Lupus Erythematodes hatten 6 Patienten aus der Gruppe (8,33%). Die Thrombosen traten als Rezidiv bei 14 Patienten auf (19,44%). Eine Tumorerkrankung hatten 14 Patienten (19,44%) (vgl. Abb.30).

Abbildung 30: weitere Faktoren bei Patienten zwischen 31-50 Jahre

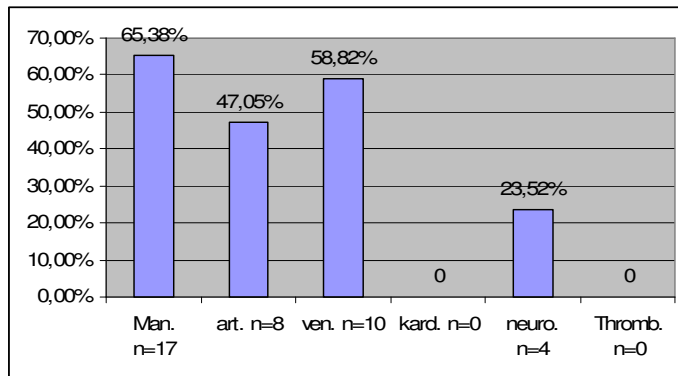


RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

3.2.1.5.2 Manifestationen bei Männern von 31-50 Jahre

Unter den 110 Patienten waren 26 Patienten männlichen Geschlechts 23,6%. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei $41 \pm 5,7$ Jahren. Von 26 Männern aus der Gruppe konnten 17 Patienten (65,4%) mit einer klinischen Manifestation identifiziert werden. Bei acht Patienten war die Manifestation arteriellen (47,1%), bei 10 Patienten venösen (58,8%) und bei vier Patienten neurologischen Ursprungs (23,5%). Bei keinem Patienten lag eine Thrombopenie und kardiologische Manifestation vor (Abb.31).

Abbildung 31: Manifestationen bei Männern zwischen 31-50 Jahre



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

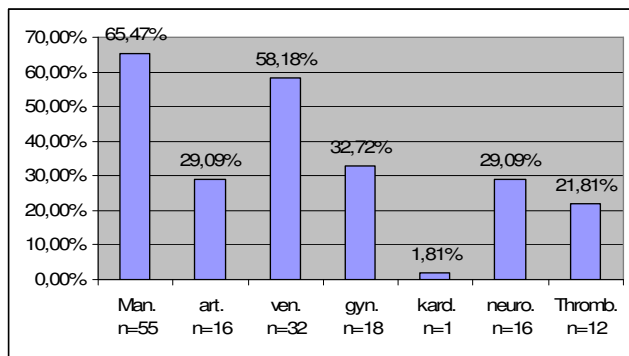
Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen hatten vier Patienten (23,5%). Gerinnungsdefekte wurden bei vier Patienten gefunden (23,5%). Keiner der Patienten war an einem systemischen Lupus Erythematodes erkrankt. Als Rezidive traten die Thrombosen in zwei Fällen auf (11,8%). Bei einem Patienten wurde eine Tumorerkrankung beschrieben (5,8%).

3.2.1.5.3 Manifestationen bei Frauen von 31-50 Jahre

Die Anzahl weiblicher Patienten in der Altersgruppe belief sich auf 84 Personen (76,4%). Das Durchschnittsalter der Frauen lag bei $39,9 \pm 5,4$ Jahren.

Bei 55 (65,5%) der 84 Frauen konnte eine klinische Manifestation gefunden werden. Bei 16 Patientinnen war die Manifestation arteriellen (29,1%) und bei 32 Patientinnen venösen Ursprungs (58,2%). Gynäkologische Krankheitsbilder hatten 18 Patientinnen (32,8%). Kardiologische Manifestationen wurden bei einer Frau ermittelt (1,8%). Neurologische Erkrankungen konnten bei 16 Frauen gefunden werden (29,1%). Eine Thrombopenie wiesen 12 der Patientinnen auf (21,8%) (Abb. 32).

Abbildung 32: Manifestationen bei Frauen zwischen 31-50 Jahre

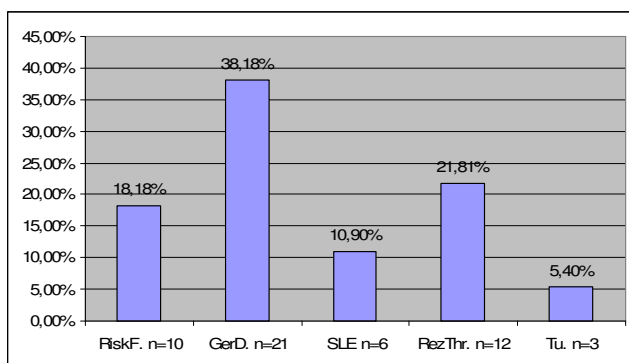


Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Häufigste Manifestation war auch hier eine venöse Thrombose (58,2%). Sie trat signifikant häufiger als die arterielle Thrombose (29,1%) auf. Dieser Unterschied war signifikant [$\chi^2=8.3165$, $p=0.003$]. Im Vergleich der venösen mit der gynäkologischen Manifestation (32,7%), war auch hier ein signifikanter Unterschied festzustellen [$\chi^2=6.1967$, $p=0.0127$].

Diese Gruppe hatte den höchsten Anteil gynäkologischer APS-Manifestationen (32,7%) unter allen Altersgruppen (vgl. 3.2.1.1.3). Die jüngste Gruppe hatte zu 16,7%, Gruppe 3 (51-70 Jahre) zu 9,1% und Gruppe 4 (über 70 Jahre) hatte gar keine gynäkologischen Manifestationen. In der Untersuchung im Konfidenzintervall (vgl. 3.2.1.1.3) konnte dabei ein signifikanter Unterschied bestätigt werden ($p=0,001$).

Abbildung 33: Weitere Faktoren bei Frauen zwischen 31-50 Jahre



RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

Thrombophile Risikofaktoren wurden bei 10 Patientinnen ermittelt (18,2%). Sie waren in dieser Gruppe häufiger, als in der jüngsten Gruppe bis 30 Jahren. Die Zunahme von Risikofaktoren unter Zunahme des Alters konnte bereits gezeigt werden (vgl.3.2.1.3.1). Gerinnungsdefekte hatten 21 Patientinnen (38,2%). Einen SLE wiesen sechs Patientinnen auf (10,9%). Er war damit in dieser Gruppe am häufigsten unter den Altersgruppen anzutreffen. Allerdings waren die Fallzahlen für eine signifikante Aussage zu gering. Die Thrombosen traten als

Rezidiv bei 12 Patientinnen auf (21,8%). Bei drei Patientinnen wurde eine Tumorerkrankung beschrieben (5,4%) (vgl. Abb.33).

3.2.1.5.4 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten zwischen 31-50 Jahren

In der Gruppe von 31-50 Jahre war die venöse Thrombose signifikant häufiger als die arterielle Thrombose [$\text{Chi}^2=8.0839$, $\mathbf{p=0.004}$]. Bezüglich weiterer klinischer Manifestationen und krankheitsrelevanter Faktoren wurden keine Unterschiede zu anderen Altersgruppen gefunden.

Die venöse Manifestation war auch bei Männern die häufigste klinische Manifestation eines APS (58,8%). Im Gegensatz zu den gleichaltrigen Frauen, die ebenfalls häufiger venöse als arterielle Thrombosen aufwiesen (3.2.1.2.3), war der Unterschied allerdings nicht signifikant (47% arteriell vs. 58% venös; $p=0.731$).

Im Vergleich zur arteriellen trat die venöse Thrombose auch bei Frauen dieser Altersgruppe signifikant häufiger auf [$\text{Chi}^2=8.3165$, $\mathbf{p=0.003}$]. Auch im Vergleich zur gynäkologischen Manifestation war die venöse Thrombose signifikant häufiger [$\text{Chi}^2=6.1967$, $\mathbf{p=0.012}$].

3.2.1.6 Patienten zwischen 51 und 70 Jahre

3.2.1.6.1 Manifestationen der Gesamtgruppe zwischen 51 -70 Jahre

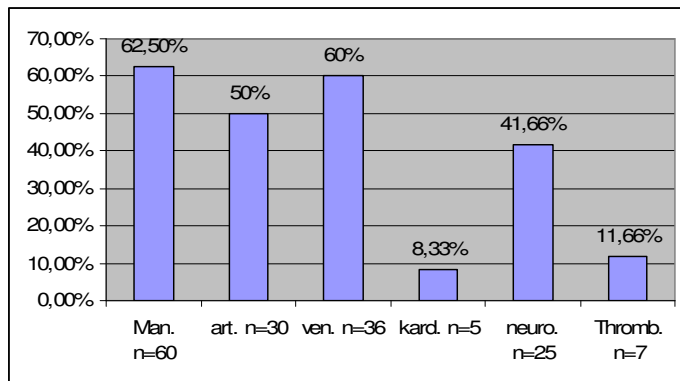
Insgesamt wurden 96 Patienten ermittelt, die zwischen 51 und 70 Jahren alt waren. Deren Durchschnittsalter lag bei $59,5 \pm 5,7$ Jahren. Der Anteil dieser Altergruppe am Gesamtkollektiv entsprach 33,9%.

Unter den 96 Patienten hatten 60 Patienten (62,5%) eine klinische Manifestation eines APS. Davon waren bei 30 Patienten die Manifestationen arteriellen (50%), bei 36 venösen (60%), bei drei gynäkologischen (9,1%), bei fünf Patienten kardiologischen (8,3%) und 25 Patienten neurologischen Ursprungs (41,7%). Bei sieben Patienten wurden Thrombopenien registriert (11,7%) (vgl. Abb.34).

Die Manifestationen waren in dieser Gruppe zu 60% venös und zu 50% arteriell. Auch in der Altersgruppe der über 70 -jährigen war die Verteilung von arterieller und venöser Thrombose ähnlich (61% arteriell vs. 50% venös). Im Vergleich mit den jüngeren Altersgruppen gab es an dieser Stelle einen Unterschied: der deutlich größere Patientenanteil entfiel dort auf die venöse Manifestation (vgl. 3.2.1.1.2).

Hinsichtlich der neurologischen Manifestationen gab es in der Gruppe der 51-70-jährigen die meisten Fälle (41,7%, $n=25$). Bei den bis 30-jährigen waren weniger mit nur 25% ($n=4$). Bei den 31-50-jährigen waren es nur 20% ($n=20$) und bei den über 70-jährigen nur noch 16% ($n=3$). In der Kontingenztafel stellte sich allerdings kein signifikantes Ergebnis dar (vgl. 3.2.1.2.3). Die Thrombopenie hatte im Vergleich zu den anderen Gruppen die niedrigste Häufigkeit (11,7%, $n=7$). Im Vergleich waren bei den Gruppen 1: 25%, Gruppe 2: 16% und Gruppe 4: 22% Thrombopenien zu finden. Allerdings war auch hier das Ergebnis nicht signifikant (vgl. 3.2.1.2.2).

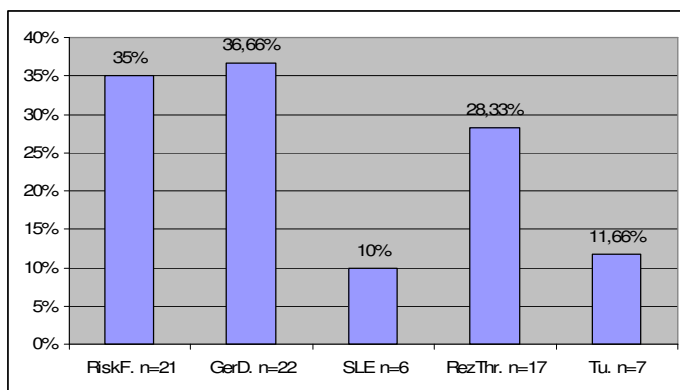
Abbildung 34: Manifestationen bei Patienten zwischen 51 – 70 Jahre



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Mit weiteren Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen konnten 21 Patienten (35%) gefunden werden (Abb.35). Gerinnungsdefekte wiesen 22 Patienten auf (36,7%). Einen SLE hatten sechs Patienten (10%) aus der Gruppe. Die Thrombosen traten als Rezidiv bei 17 Patienten (28,3%) auf. Die Häufigkeit der Thromboserezidive in dieser Altersgruppe war höher als in den anderen Gruppen (28,3% vs. 27%; 19% und 12,5%). Allerdings ergab sich auch hierbei keine statistische Signifikanz (vgl. 3.2.1.3.4). Eine Tumorerkrankung hatten sieben Patienten (11,7%) (vgl. Abb.35). Auch hier war im Vergleich zu anderen Gruppen kein Unterschied festzustellen (vgl. 3.2.1.3.5).

Abbildung 35: Weitere Faktoren bei der Gesamtgruppe zwischen 51-70 Jahre

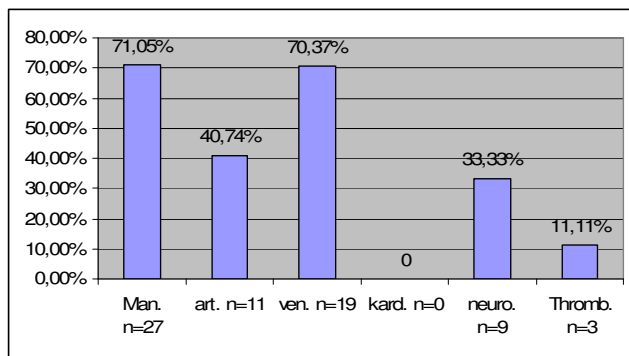


RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

3.2.1.6.2 Manifestationen bei Männern zwischen 51-70 Jahre

Unter den 96 Patienten waren 38 Patienten (39,6%) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei $61,2 \pm 5,7$ Jahren.

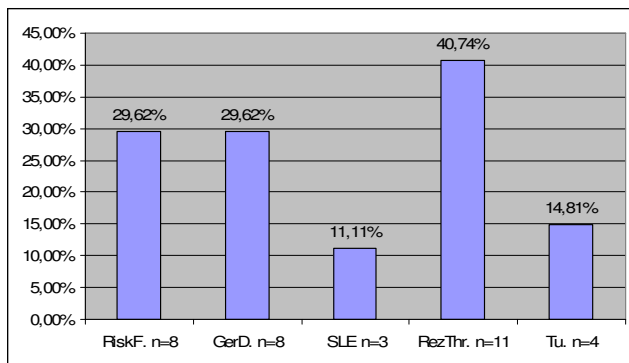
Abbildung 36: Manifestationen bei Männern zwischen 51-70 Jahre



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Von den 38 Männern aus dieser Gruppe konnten 27 Patienten (71,1%) mit einer klinischen Manifestation eines APS identifiziert werden. Bei 11 Patienten war die Manifestation arteriellen Ursprungs (40,7%), bei 19 Patienten venösen (70,4%), bei neun Patienten neurologischen Ursprungs (33,3%) Bei drei Patienten lag eine Thrombopenie vor (11,1%). Im Vergleich zu den Männern anderer Gruppen hatten Männer dieser Altersgruppe am häufigsten eine klinische Manifestation (71,1%). So hatten bei den 70 -jährigen 52,6% der Patienten eine klinische Manifestation, bei den 31-50 -jährigen waren es 65,4% und bei den bis 30 -jährigen 50% (vgl. 3.2.1.1, Abb.22).

Abbildung 37: Weitere Faktoren bei Männern zwischen 51-70 Jahre



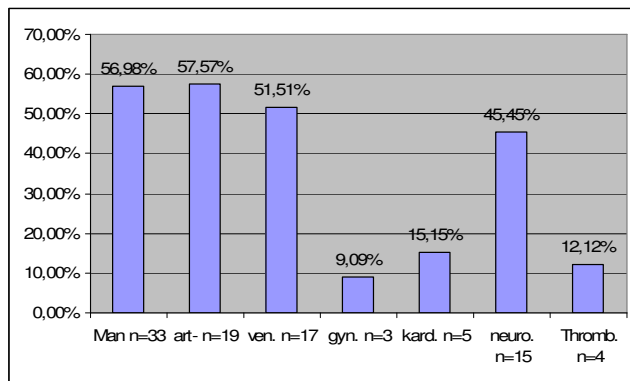
RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen hatten acht Patienten (29,6%). Gerinnungsdefekte wurden ebenfalls bei acht Patienten gefunden (29,6%). Drei der Patienten waren an einem systemischen Lupus Erythematodes erkrankt (11,1%). Die Thrombosen traten als Rezidiv in 11 Fällen auf (40,8%). Bei vier Patienten wurde eine Tumorerkrankung beschrieben (14,8%).

3.2.1.6.3 Manifestationen bei Frauen zwischen 51 und 70 Jahre

Die Anzahl weiblicher Patienten in dieser Altersgruppe belief sich auf 58 Personen (60,4%). Das Durchschnittsalter lag bei $58,4 \pm 5,5$ Jahren.

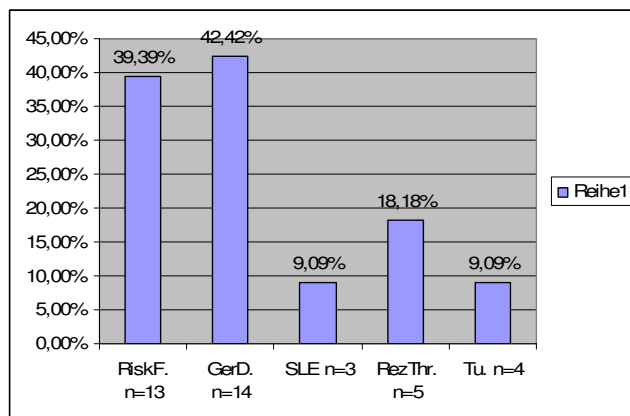
Abbildung 38: Manifestation bei Frauen zwischen 51 und 70 Jahre



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Bei 33 (57,0%) Frauen konnte eine klinische Manifestation gefunden werden. Bei 19 (57,6%) Patientinnen waren die Manifestationen arteriellen Ursprungs. Damit waren sie signifikant höher als in der Altersgruppe der 31-50-jährigen [$\chi^2=5.8477$, $p=0.0155$]. Bei 17 Patientinnen wurde ein venöser Ursprung ermittelt (51,5%). Gynäkologische Krankheitsbilder hatten drei Patientinnen (9,1%). Kardiologische Manifestationen wurden bei fünf Frauen ermittelt (15,2%), die im Vergleich zu anderen Altersgruppen hier am häufigsten auftraten. Neurologische Erkrankungen konnten bei 15 Frauen gefunden werden. Der Anteil neurologischer Manifestationen bei Frauen war im Vergleich zu den anderen Gruppen ebenfalls am häufigsten (45,5%). Eine Thrombopenie wiesen vier der Patientinnen auf (12,1%) (vgl. Abb.38).

Abbildung 39: Weitere Faktoren bei Frauen zwischen 51 – 70 Jahre



RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematoses, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

Thrombophile Risikofaktoren wurden bei 13 Patientinnen (39,4%) gefunden. Gerinnungsdefekte hatten 14 Patientinnen (42,4%). Einen SLE wiesen drei der Patientinnen auf (9,1%). Die Thrombosen waren in fünf Fällen rezidivierend (18,2%). Bei vier Patientinnen wurde eine Tumorerkrankung beschrieben (9,1%). Im Vergleich zu Frauen anderer Altersgruppen stellten sich nach statistischer Prüfung keine Unterschiede dar.

3.2.1.6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten zwischen 51-70 Jahre

Ein signifikanter Unterschied der Befunde im Vergleich zu anderen Altersgruppen wurde nicht gefunden. Die folgenden Zahlen geben daher nur die quantitativen Verhältnisse wieder: Die häufigste Manifestation bei Männern war die venöse Thrombose (70,4%). Frauen hatten vergleichsweise mehr arterielle als venöse Thrombosen (57,6% arteriell vs. 51,5% venös). Kardiologische Manifestationen traten bei Männern in dieser Gruppe gar keine auf. Anteilig traten neurologische Manifestationen im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am häufigsten auf (33,3%). Auch die insgesamt wenigen SLE Erkrankungen (11,1%) und Thromboserezidive wurden ebenfalls am häufigsten bei Männern dieser Gruppe vorgefunden (40,7%).

Frauen dieser Altersgruppe hatten signifikant häufiger arterielle Manifestationen als Frauen von 31 - 50 -jährigen [$\chi^2=5.8477$, $p=0.0155$]. Hier waren arterielle und venöse Manifestation ähnlich hoch verteilt (arteriell 57,6% vs. venös 51,5%). 62,5% der Patienten mit kardiologischen Manifestationen eines APS waren bei Frauen in dieser Altersgruppe vertreten. Im Vergleich zu anderen Altersgruppen waren hier auch die höchsten Anteile neurologischer Manifestationen bei Frauen (45,5%) zu finden. Allerdings konnte bei diesen Ergebnissen keine signifikante Verteilung beobachtet werden.

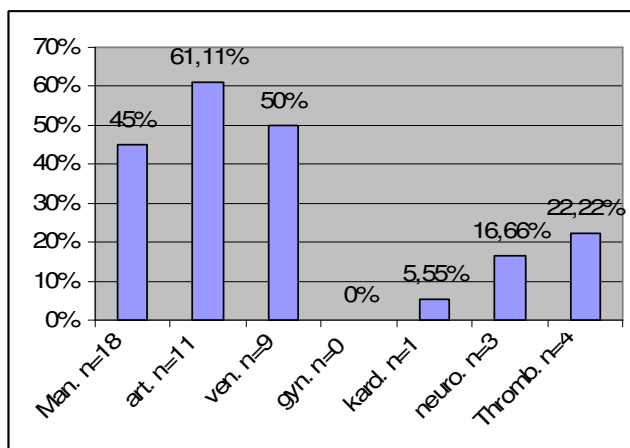
3.2.1.7 Patienten über 70 Jahre

3.2.1.7.1 Manifestationen bei der Gesamtgruppe über 70 Jahre

Insgesamt wurden im Gesamtkollektiv 40 Patienten ermittelt, die über 70 Jahre alt waren. Deren Durchschnittsalter lag bei $77,7 \pm 5,9$ Jahren. Dies entsprach 14,1% des Gesamtkollektivs.

Unter den 40 Patienten dieser Gruppe hatten 18 Patienten (45%) eine klinische Manifestation eines APS. Diese waren bei 11 Patienten arteriellen Ursprungs (61,1%), bei neun venösen (50%), bei keinem gynäkologischen, bei einem Patienten kardiologischen (5,6%) und bei drei Patienten neurologischen Ursprungs (16,7%). Bei vier Patienten wurden Thrombopenien registriert (22,2%) (vgl. Abb.40).

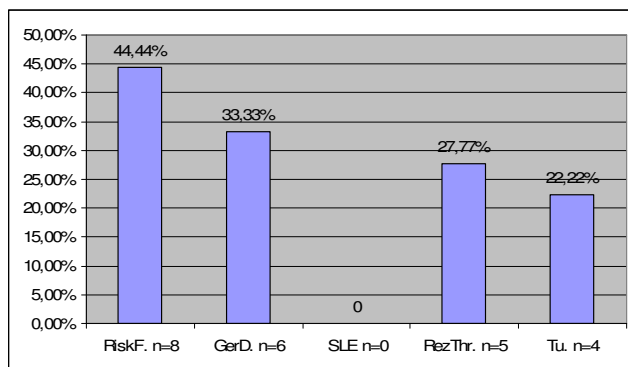
Abbildung 40: Manifestationen bei über 70-jährigen



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Mit weiteren Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen konnten acht Patienten gefunden werden (44,4%). Gerinnungsdefekte wiesen sechs Patienten auf (33,3%). Einen systemischen Lupus Erythematodes hatte keiner der Patienten aus dieser Gruppe. Thromboserezidive traten bei fünf Patienten auf (27,8%). Eine Tumorerkrankung hatten vier Patienten (22,2%). Im Vergleich zu den anderen Altersgruppen wiesen die über 70-jährigen den höchsten Anteil thrombophiler Risikofaktoren auf (44,4%) (vgl. Abb.41). Im Vergleich wiesen die Patienten der Altersgruppen 1, 2 und 3 zu 12%, 19% und 35% entsprechende Risikofaktoren auf (vgl. 3.2.1.3.1).

Abbildung 41: Weitere Charakteristika bei über 70-jährigen

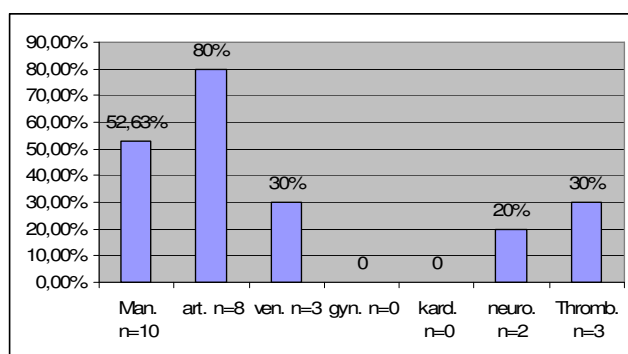


RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

3.2.1.7.2 Manifestationen bei Männern über 70 Jahre

Unter den 40 Patienten waren 19 Patienten (47,5%) männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei $77,8 \pm 6,7$ Jahren. 10 Patienten (52,63%) konnten mit einer klinischen Manifestation eines APS identifiziert werden. Bei acht Patienten war die Manifestation arteriellen Ursprungs (80%), bei drei Patienten venösen (30%), bei zwei Patienten neurologischen Ursprungs (20%) und bei drei Patienten lag eine Thrombopenie vor (30%) (vgl. Abb.42).

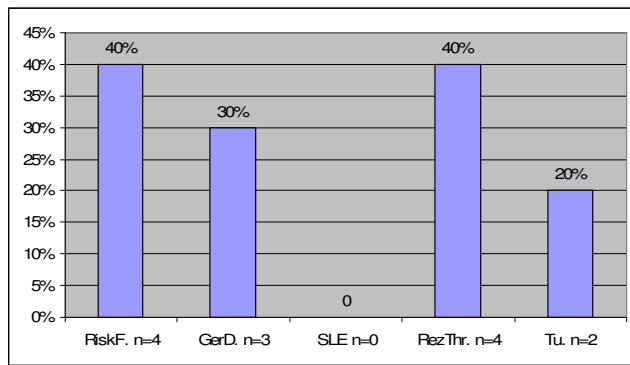
Abbildung 42: Manifestation bei Männer über 70 Jahre



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen hatten vier Patienten (40%). Gerinnungsdefekte wurden bei drei Patienten gefunden (30%). Keiner der Patienten war an einem SLE erkrankt. Als rezidivierend konnten die Thrombosen in vier Fällen erkannt werden (40%). Bei zwei Patienten wurde eine Tumorerkrankung beschrieben (20%) (Abb.43).

Abbildung 43: Weitere Charakteristika bei Männern über 70 Jahre

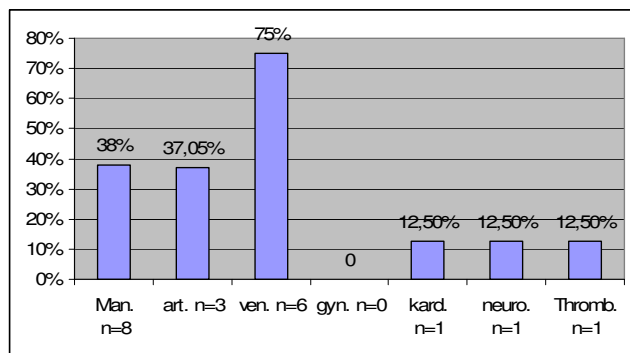


RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, GerD. = Gerinnungsdefekte, SLE= systemischer Lupus Erythematodes, RezThr. = Thrombose Rezidive, Tu. = Tumoren

3.2.1.7.3 Manifestationen bei Frauen über 70 Jahre

Die Anzahl weiblicher Patienten belief sich auf 21 Personen (52,5%). Das Durchschnittsalter lag bei $77,6 \pm 5,2$ Jahren. Bei acht (38,1%) der 21 Frauen konnte eine klinische Manifestation gefunden werden. Bei drei Patientinnen war die Manifestation arteriellen Ursprungs (37,5%). Bei sechs Patientinnen konnte ein venöser Ursprung ermittelt werden (75%). Gynäkologische Krankheitsbilder hatten keine Patientin. Kardiologische Manifestationen wurden bei einer Frau ermittelt (12,5%). Neurologische Erkrankungen konnten bei einer Frau gefunden werden (12,5%). Eine Thrombopenie wies eine der Patientinnen auf (12,5%) (vgl. Abb.44).

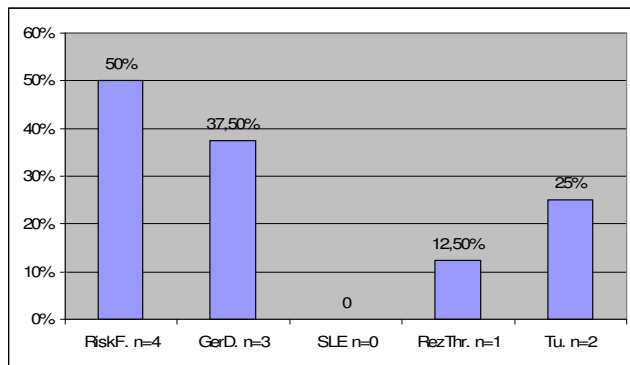
Abbildung 44: Manifestationen bei Frauen über 70 Jahre



Man= „major“ Manifestation, art. = arterielle Manifestation, ven.= venöse Manifestation, kard. = kardiologische Manifestation gyn.= gynäkologische Manifestation, neuro.= neurologische Manifestation, Thromb.= Thrombopenie

Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen konnten bei vier Frauen gefunden werden (50%). Gerinnungsdefekte hatten drei der Patientinnen (37,5%). Einen systemischen Lupus Erythematodes wies keine der Patientinnen auf. Die Thrombosen waren in einem Fall rezidivierend (12,5%). Bei zwei Patientinnen wurde eine Tumorerkrankung beschrieben (25%) (vgl. Abb.45).

Abbildung 45: Weitere Faktoren bei Frauen über 70 Jahre



RiskF.= thrombophile Risikofaktoren, **GerD.** = Gerinnungsdefekte, **SLE**= systemischer Lupus Erythematoses, **RezThr.** = Thrombose Rezidive, **Tu.** = Tumoren

3.2.1.7.4 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Patienten über 70 Jahre

Die arterielle Manifestation trat in dieser Gruppe am häufigsten auf (61,1%). Der Anteil arterieller Thrombosen nahm mit dem Alter zu (Gruppe 1: 12%, Gruppe 2: 33%, Gruppe 3: 50%, Gruppe 4: 61%). Die Kontingenztafel in Statistik 7 zeigte hierbei eine signifikante Verteilung (vgl. 3.2.1.1.1). Auch der Anteil thrombophiler Risikofaktoren war in dieser Altersgruppe am höchsten (44%) und stieg ebenfalls signifikant mit dem Alter an (vgl. 3.2.1.3.1).

Die arterielle Manifestation war in der Gruppe der über 70-jährigen Männer die häufigste klinische Manifestation eines APS. Im Vergleich der arteriellen mit der venösen Manifestation konnte allerdings kein signifikanter Unterschied beobachtet werden [$\text{Chi}^2=3.2323$, $p=0.072$]. Alle anderen Vergleiche blieben ebenfalls unter dem signifikanten Niveau von 95% im Konfidenzintervall.

Bei Frauen in dieser Altersgruppe erwies sich die venöse Manifestation als häufigste Thrombose (75%). Bei Männern über 70 Jahre war die Verteilung venös zu arteriell umgekehrt, dort trat nämlich die arterielle Thrombose häufiger auf als die venöse (80% arteriell, 30% venös). Die Dominanz der venösen Thrombose bei Frauen konnte an dieser Stelle allerdings nicht belegt werden. Die Fallzahl war womöglich zu gering ($n=8$).

3.2.1.8 Zusammenfassung aller Ergebnisse aus der Aufteilung nach Alter

Bei jungen Patienten bis 30 Jahre dominierte die venöse Thrombose (vgl. 3.2.1.1).

Die arteriellen Manifestationen nahmen mit steigendem Alter zu ($p=0,0047$). In der Altersgruppe bis 30 Jahren hatten nur 12,5% der Patienten eine arterielle Manifestation, über 70-jährigen waren es 61,1%. Die venöse Manifestation wurde bei jungen Patienten bis 30 Jahre zu 81,3% beobachtet, bei alten Patienten über 70 Jahre zu 50%. Die Fallzahlen der Gruppe junger Patienten und alter Patienten waren vergleichsweise gering (bis 30 Jahre $n=16$ Patienten, über 70 Jahre $n=18$). Eine signifikante Abnahme venöser Manifestationen bei steigendem Alter konnte nicht erkannt werden ($p=0,2457$).

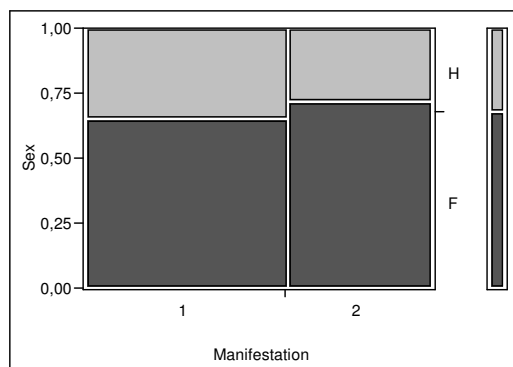
Der geringste Anteil klinischer APS Manifestationen war in Altersgruppe 1 (bis 30 Jahre) zu finden (43,2%). An zweiter Stelle lag Gruppe 4 (45%, über 70) und an dritter Stelle Gruppe 3 (51-70 Jahre) mit 62,5%. Die meisten Patienten mit klinischer Manifestation (65,5%) waren in Altersgruppe 2 (31-50 Jahre) zu finden (Statistik: vgl. 3.2.1.1).

Die venöse Thrombose war bei Frauen der Gruppe 1 ($p = 0.003$) und bei Frauen in Gruppe 2 ($p = 0.003$) signifikant häufiger als die arterielle Thrombose zu finden (vgl. 3.2.1.4; 3.2.1.5).

3.2.2 Aufteilung nach Geschlecht

In Abbildung 46 sieht man die Verteilung männlicher und weiblicher Patienten sowie das Fehlen bzw. Vorhandensein klinischer Manifestationen. Insgesamt wurden 192 Frauen und 91 Männer untersucht. Davon hatten 108 Frauen (56%) mindestens eine der klinischen APS Manifestationen (arteriell, venös, gynäkologisch), 43% hatten keine entsprechende Manifestation. Von den 91 Männern hatten 58 (63%) eine Manifestation und 33 (36%) hatten keine Manifestation. In Statistik 6 sind die prozentualen Angaben für die Reihen und Spalten der Kontingenztafel angegeben. Die meisten Patienten (108 Personen, 65%) waren weiblich und wiesen eine klinische Manifestation auf. Bei Prüfung der zwei Geschlechtergruppen und deren Manifestationsanteile in der Kontingenztafel konnte allerdings keine statistisch signifikante Verteilung beobachtet werden ($p=0,2304$). Eine geschlechterspezifische Häufung klinischer Manifestationen konnte daher nicht erkannt werden.

Abbildung 46: Verteilung von Männern und Frauen im Gesamtkollektiv



F= Frauen , H= Männer; 1= Manifestation vorhanden, 2= Manifestation nicht vorhanden

Source	DF	-LogLike	RSquare (U)
Model	1	0,71905	0,0040
Error	281	177,01510	
C. Total	282	177,73415	
N	283		

Statistik 18: Kontingenztafel für Manifestationen bei Männern und Frauen

Anzahl	F	H	Summe
Total %			
Spalte %			
Reihe %			
1	108 38,16 56,25 65,06	58 20,49 63,74 34,94	166 58,66
2	84 29,68 43,75 71,79	33 11,66 36,26 28,21	117 41,34
	192 67,84	91 32,16	283

Test	ChiSquare	Prob>ChiSq
Likelihood Ratio	1,438	0,2304
Pearson	1,427	0,2323

Odds Ratio	Lower 95%	Upper 95%
0,731527	0,437634	1,222784

3.2.2.1 Manifestation vorhanden vs. Manifestation nicht vorhanden

3.2.2.1.1 Vergleich der Männer mit und ohne APS Manifestation

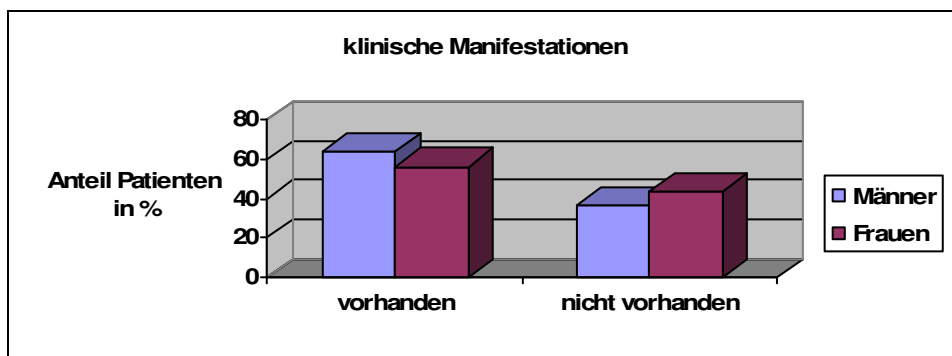
Von 91 Männern wiesen 33 (36,3%) keine klinische Manifestation auf. 58 (63,7%) hatten eine Manifestation (Thrombose). Die Patienten ohne Manifestation (117 Patienten) waren damit zu 28,2% männlichen Geschlechts.

Diejenigen mit klinischer Manifestation (n=166) waren zu 34,9% männlichen Geschlechts. Der Altersmedian der Männer ohne Manifestation lag bei 54 Jahren; mit Manifestation bei 58 Jahren. Im Unterschied zu Frauen war bei Männern der Anteil klinischer Manifestationen höher (64% vs. 56%). Wie bereits in 3.2.2 erwähnt, konnte hieraus allerdings keine signifikante Verteilung abgeleitet werden. Während der Anteil der Männer in der Altersgruppe über 70 Jahren bei 47,5% lag, war er in der Gruppe der unter 30-jährigen bei 21,6%. Dieser Unterschied war signifikant [$\text{Chi}^2=4.5738$, $\text{p}=0.032465$]. Frauen waren in der hohen Altersgruppe fast ebenso häufig vertreten wie Männer (47,5% vs. 52,5%).

3.2.2.1.2 Vergleich der Frauen mit und ohne APS Manifestation

Bei der Gesamtgruppe von 192 Patientinnen konnte ein Altersmedian von 45,5 Jahren registriert werden. 108 Frauen hatten eine klinische Manifestation (56,3%) wohingegen 84 (43,8%) keine Manifestation aufwiesen (Abb. 48). Der Anteil der Frauen ohne Manifestation lag im Gesamtkollektiv bei 29,8%. Von den 166 Patienten mit klinischer Manifestation waren 65,1% weiblich. Frauen ohne klinische Manifestation waren im Median 48 Jahre, diejenigen mit klinischer Manifestation 44 Jahre alt.

Abbildung 47: Klinische Manifestationen bei Männern und Frauen.



3.2.2.2 Verteilung der einzelnen Manifestationen bei Männern und Frauen

Tabelle 15 zeigt die prozentuale Verteilung der Manifestationen und den Vergleich unter den Geschlechtern.

Tabelle 15: Einzelmanifestationen & Nebenerkrankungen Vergleich von Männern und Frauen

Manifestationen	Statistischer Unterschied	Männer	Frauen
Arteriell	Chi ² =1.8420, p=0.174	28 (48,27% von n=58)	39 (36,11% von n=108)
Venös	Chi ² =0.0347, p=0.852	36 (62,06% von n=58)	64 (59,25% von n=108)
Gynäkologisch	kein Vergleich möglich	0	23 (21,29% von n=108)
Kardiologisch	Chi ² =3.0434, p=0.081	0	8 (7,40% von n=108)
Neurologisch	Chi ² =0.0127, p=0.910	17 (29,31% von n=58)	34 (31,48% von n=108)
Thrombopenie	Chi ² =3.0110, p=0.082	5 (8,62% von n=58)	22 (20,37% von n=108)
Summe der APS Manifestationen		64	126
Summe „minor-criteria“ Manifestationen		22	64
Summe aller Manifestationen		86	190
Thrombophile Risikofaktoren	Chi ² =0.0810, p=0.775	17 (29,31% von n=58)	28 (25,92 von n=108)
Gerinnungsdefekte	Chi ² =2.2917, p=0.130	15 (25,86% von n=58)	42 (38,88% von n=108)
SLE	Chi ² =0.6645, p=0.414	3 (5,17% von n=58)	11 (10,18% von n=108)
Rezidivierende Thrombose	Chi ² =2.6773, p=0.101	18 (31,03% von n=58)	20 (18,51% von n=108)
Tumor	Chi ² =0.7018, p=0.402	8 (13,79% von n=58)	9 (8,33% von n=108)
LA positiv	Chi ² =0.0049, p=0.943	23 (39,65% von n=58)	42 (38,88% von n=108)
IgG-aCL über 40 Unit	Chi ² =0.0971, p=0.755	11 (18,96% von n=58)	17 (15,74% von n=108)
Unter 30 Jahre	Chi ² =0.3617, p=0.547	4 (6,89% von n=58)	12 (11,11% von n=108)
Zwischen 30 – 50 Jahren	Chi ² =6.3254, p=0.011	17 (29,31% von n=58)	55 (50,92% von n=108)
Zwischen 51 – 70 Jahren	Chi ² =3.5191, p=0.060	27 (46,55% von n=58)	33 (30,55% von n=108)
Über 70 Jahre	Chi ² =2.8260, p=0.092	10 (17,24% von n=58)	8 (7,40% von n=108)

3.2.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Aufteilung nach dem Geschlecht

Insgesamt konnte eine Häufung venöser Thrombosen beobachtet werden. Die arterielle Thrombose war sowohl bei Männern, als auch bei Frauen seltener als die venöse Thrombose. Allerdings war dieser Unterschied bei Frauen signifikant [$\text{Chi}^2=10.6896$, $\text{p}=0.001077$], bei Männern nicht [$\text{Chi}^2=1.7079$, $\text{p}=0.191254$].

Unter den klinischen „minor-criteria“ Manifestationen dominierte deutlich die neurologische Manifestation und Frauen hatten im Vergleich zu Männern häufiger Thrombopenien (20,4% vs. 8,6%). Allerdings konnte dabei kein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet werden (vgl. Tab. 15).

Außer dem Altersunterschied zwischen Männern und Frauen waren alle Vergleiche in Tabelle 15 nach statistischer Prüfung nicht signifikant.

Der Altersmedian von Männern lag bei 58 Jahren. Damit waren sie im Mittel acht Jahre älter als der Altersdurchschnitt der Gesamtgruppe (50 Jahre) und 12,5 Jahre älter als Frauen (45,5 Jahre). Männer waren demzufolge seltener in der Altersgruppe der 30 – 50-jährigen anzutreffen als Frauen [$\text{Chi}^2=6.3254$, $\text{p}=0.011$].

Die Reihenfolge der klinischen Manifestationen aus Tabelle 15 war im Kontingenzintervall für Männer statistisch signifikant [$\text{Chi}^2=40.280$, $\text{fg}=3$, $\text{p}<0.0001$].

Reihenfolge der Häufigkeit klinischer APS Manifestation bei Männern

1. venös 62,1%
2. arteriell 48,3%
3. neurologisch 29,3%
4. Thrombopenie 8,6%

Ebenso war die Reihenfolge der klinischen Manifestation aus Tabelle 15 bei Frauen signifikant [$\text{Chi}^2=81.9122$, $\text{fg}=5$, $\text{p}<0.00001$].

Reihenfolge der Häufigkeit klinischer APS Manifestation bei Frauen

1. venös 59,3%
2. arteriell 36,1%
3. neurologisch 31,5%
4. gynäkologisch 21,3%
5. Thrombopenie 20,4%
6. kardial 7,4%

3.2.3 Aufteilung nach Manifestationen

3.2.3.1 Patienten mit klinischer Manifestation

In der folgenden Untersuchung wurden die Patienten anhand ihrer Manifestationen in Gruppen aufgeteilt. Die Tabellen 16-20 geben zunächst die jeweiligen Manifestationen und deren Anteile in den Gruppen wieder. Die Beobachtung erfolgte nach Geschlechtern getrennt, da die gynäkologischen Manifestationen nur das weibliche Geschlecht betreffen.

Tabelle 16: Arterielle Manifestationen

Manifestation	Anzahl	Anteil
Schlaganfall und TIA	34	20%
Herzinfarkt und KHK	20	12%
Periphere AVK	8	4%
Augenarterienthrombose	5	3%
Leber- und Milzinfarkt	2	1%
Hautgangrän	2	1%
Knocheninfarkt	1	0,6%
Angina Abdominalis	1	0,6%

Tabelle 17: Venöse Manifestationen

Manifestation	Anzahl	Anteil
Tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose	70	42%
Lungenembolie	22	13%
Organthrombosen	10	6%
Augenvenenthrombose	8	4%
Livedo reticularis der Haut	3	1%
Oberflächliche Thrombophlebitis	5	3%
Budd-Chiari Syndrom	4	2%
Sinusvenenthrombose	4	2%
Paget v. Schroeter Syndrom	1	0,6%

Tabelle 18: Gynäkologische Manifestationen

Manifestation	Anzahl	Anteil
Aborte	23	21,3%
EPH Gestose	22	20,4%
HELLP Syndrom	3	2,7%
Eklampsie	1	0,9%

Tabelle 19: Kardiologische Manifestationen

Manifestation	Anzahl	Anteil
Mitralklappeninsuffizienz	3	1,8%
Aortenklappeninsuffizienz	2	1,2%
Mitralklappenfibrose	1	0,6%
Aortenklappenfibrose	1	0,6%
Aortenklappenstenose	1	0,6%
Mitralklappenstenose	1	0,6%
Tricuspidalklappeninsuffizienz	1	0,6%

Tabelle 20: Neurologische Manifestationen

Manifestation	Anzahl	Anteil
Migräne	18	10,8%
sensomotorische Ausfälle	8	4,8%
Amaurosis fugax	4	2,4%
Kognitive Defizite	3	1,8%

3.2.3.2 Vergleich der Manifestationsgruppen

Bei nachfolgendem Vergleich wurden die Patienten in sieben Manifestationsgruppen aufgeteilt. Diese Gruppen sind in Tabelle 21 aufgelistet. Die Gruppen wurden bezüglich ihrer klinischen Manifestation, zusätzlicher „minor-criteria“ Befunde (1.1.1.3), thrombophiler Risikofaktoren, Gerinnungsdefekten, einem SLE, Thromboserezidiven, Tumoren, laborchemischen Parametern sowie nach Altersgruppen miteinander verglichen. Es sollte überprüft werden, welche zusätzlichen Befunde bei einer der Manifestationsgruppen aufgetreten waren.

Die Tabellen 15-21 im Tabellenanhang enthalten die Gesamtübersicht zu den jeweiligen Manifestationsgruppen und die Tabellen 22-24 im Tabellenanhang stellen sie nebeneinander auf, um sie besser vergleichen zu können.

Tabelle 21: Einteilung in Manifestationsgruppen

Gruppen 1-7	Patientenanzahl	Anteil an Gesamtgruppe mit klinischer Manifestation (n=166)
1. Patienten mit <u>arterieller</u> Manifestation	67	40,3%
2. Patienten mit <u>venöser</u> Manifestation	100	60,2%
3. Patienten mit <u>arterieller und venöser</u> Manifestation	16	9,6%
4. Patienten mit <u>gynäkologischer</u> Manifestation	23	21,2% (von n=108, nur Frauen)
5. Patienten mit <u>neurologischer</u> Manifestation	51	30,7%
6. Patienten mit <u>kardiologischer</u> Manifestation	8	4,8%
7. Patienten mit einer <u>Thrombopenie</u>	27	16,2%

3.2.3.2.1 Vergleich der Manifestationsgruppen: Alter

Die älteste Patientengruppe war diejenige mit kardiologischen Manifestationen. Der Altersmedian lag dort bei 56 Jahren. Danach folgte die Gruppe mit arteriell-venöser Manifestation mit 54,5 Jahren. Die Gruppe der arteriellen Manifestationen wies einen Altersmedian von 53 Jahren auf. An vierter Stelle lag die Gruppe mit neurologischer Manifestation und einem Altersmedian von 51 Jahren. Die venöse Gruppe hatte einen Altersmedian von 49 Jahren. Darauf folgte die Gruppe der Patienten mit einer Thrombopenie, hier lag der Median bei 47,5 Jahren. Am jüngsten war die Gruppe der Patientinnen mit gynäkologischer Manifestation und einem Altersmedian von 39 Jahren. Somit ergab sich folgende Reihenfolge:

kardial (56) > arteriell-venös (54,5) > arteriell (53) > neurologisch (51) > venös (49) > Thrombopenie (47,5) > gynäkologisch

3.2.3.2.2 Vergleich der Manifestationsgruppen: klinische APS Manifestation vorhanden

Bei diesem Vergleich wurde untersucht, zu welchen Anteilen klinische APS Manifestationen in den Gruppen 5, 6, und 7 (vgl. Tab.21), also bei Patienten die nur „minor“ Kriterien aufwiesen, vorkamen.

In der Gruppe neurologischer Manifestation hatten 92,7% (n=51) der Patienten eine klinische APS Manifestation. Bei der Patientengruppe der kardiologischen Manifestation wurden acht von neun Patienten mit einer solchen Manifestation beobachtet (88,9%). Allerdings war die Fallzahl der kardiologischen Gruppe vergleichsweise gering, so dass hierbei kein signifikantes Ergebnis bei einem Vergleich beobachtet wurde.

Patienten mit einer Thrombopenie hatten vergleichsweise nur zu 56,2% (n=27) eine klinische APS Manifestation. Somit waren in der thrombopenischen Gruppe signifikant weniger Patienten mit einer klinischen APS Manifestation als in der neurologischen Gruppe [$\chi^2=16.6231$, $p=0.000046$].

3.2.3.2.3 Vergleich der Manifestationsgruppen: arterielle Manifestation

Bei diesem Vergleich wurde untersucht, wie häufig eine arterielle Manifestationen bei den einzelnen Gruppen 1-7 aus Tabelle 21, aufgetreten ist. Die einzelnen Anteile sind im Tabellenanhang in Tabelle 22-24 aufgeführt.

Patienten mit neurologischen Manifestationen, hatten in 72,5% der Fälle eine zusätzliche arterielle Manifestation. In der Gruppe venöser Manifestationen waren es nur 16% (vgl. Tab.21, Gruppe 3). Dies war im Vergleich signifikant seltener [$\chi^2= 44.9628$, $p < 0.001$].

Auch bei Vergleich mit der gynäkologischen [$\chi^2=10.2302$, $p=0.001382$], der kardiologischen [$\chi^2=4.2695$, $p=0.0388$] und der thrombopenischen Gruppe [$\chi^2=15.9246$, $p=0.000066$] wurde ein signifikant häufigeres Auftreten arterieller Manifestation bei der neurologischen Gruppe gefunden.

3.2.3.2.4 Vergleich der Manifestationsgruppen: venöse Manifestation

Analog zur arteriellen Gruppe wurde das Auftreten zusätzlicher venöser Manifestationen in den Gruppen untersucht.

Wie auch schon bei bei arteriellen Manifestationen beobachtet, traten bei der neurologischen Gruppe venöse Manifestationen ebenfalls häufig auf (43,1%). Bei Patienten mit kardiologischer Manifestation waren es mit 50% etwas mehr, allerdings war die Fallzahl gering (n=4). In der thrombopenischen Gruppe trat die venöse Thrombose bei 18 Patienten (37%) auf, bei der gynäkologischen bei 7 Patienten (30,4%). Im Vergleich waren also in der neurologischen Gruppe mehr Patienten mit zusätzlicher venöser Manifestation als es Patienten mit zusätzlicher venöser Manifestation in der arteriellen Gruppe gab (43% vs. 23%) [$\chi^2=4.1760$, $p=0.041$]. Auch im Vergleich zur Thrombopenie-Gruppe waren venöse Manifestationen in der neurologischen Gruppe signifikant erhöht (43,1% vs. 37%) [$\chi^2=7.3697$, $p=0.006$].

3.2.3.2.5 Vergleich der Manifestationsgruppen: kardiologische Manifestation

Herzklappenerkrankungen traten am häufigsten in der Gruppe der gynäkologischen Manifestationen auf. Dort hatten 13% der Patientinnen (n=3) eine Klappenerkrankung. Im Vergleich zu den anderen Gruppen war das Ergebnis allerdings nicht signifikant erhöht.

3.2.3.2.6 Vergleich der Manifestationsgruppen: neurologische Manifestation

Eine zusätzliche neurologische Manifestation konnte am häufigsten (62,5%, n=10) in der arteriell-venösen Gruppe beobachtet werden. Ein relativ geringer Anteil neurologischer Manifestationen wurde in der gynäkologischen Gruppe beobachtet (17,3%, n=4). Der Vergleich erwies sich als statistisch signifikant: [Fisher's $p=0.002$]. Neurologische Manifestationen wurden demnach häufiger bei Patienten mit arteriell-venöser Manifestation, als bei Patienten mit gynäkologischer Symptomatik beobachtet.

3.2.3.2.7 Vergleich der Manifestationsgruppen: Thrombopenie

Der Anteil der Patienten mit Thrombopenie lag bei 11,9% (n=8) in der arteriellen Gruppe, bei 18% (n=18) in der venösen Gruppe und bei 18,7% (n=3) in der Gruppe arteriell-venöser Manifestationen. Sieben Patienten aus der gynäkologischen Gruppe (30,4%), sieben Patienten aus der Neurologischen (13,7%) und drei Patienten (37,5%) aus der kardiologischen Gruppe hatten eine Thrombopenie. Bei der Prüfung in der Kontingenztafel konnte dabei aber keine signifikante Verteilung zugunsten einer Gruppe beobachtet werden [$\text{Chi}^2 = 7.1008$ mit $\text{fg} = 5$ und $p = 0.213251$].

3.2.3.2.8 Vergleich der Manifestationsgruppen: Thrombophile Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen waren am häufigsten bei der Gruppe mit kombinierter arteriell-venöser Manifestation (56,2%, n=9) zu finden. Bei der kardiologischen Gruppe hatten 55,5% der Patienten (n=5) entsprechende Risikofaktoren, bei der arteriellen Gruppe waren es 41,7% (n=28). Am geringsten war der Anteil in der Gruppe gynäkologischer Manifestationen (17%, n=4). In der venösen Gruppe lag der Anteil bei 23% (n=23) und in der neurologischen bei 25,4% (n=12). Das Auftreten eines Risikofaktors in der arteriellen Gruppe wurde signifikant häufiger in der arteriellen als in der venösen Gruppe beobachtet [$\text{Chi}^2=5.8218$, **p=0.0158**].

3.2.3.2.9 Vergleich der Manifestationsgruppen: Gerinnungsdefekte

Bei Betrachtung der Häufigkeit von Gerinnungsdefekten hatte die Gruppe der gynäkologischen Manifestation den größten Anteil mit 43,2% (n=10) zu verzeichnen. Den geringsten Anteil konnte man bei der Gruppe thrombopenischer Patienten beobachten (27%). Arterielle, venöse und die arterielle-venöse Gruppe hatten jeweils einen Anteil von 32,8% (n=22), 35% (n=35) und 37,5% (n=6). In der kardiologischen und neurologischen Gruppe konnte man einen Anteil in Höhe von 25% (n=2) und 29% (n=15) beobachten. Allerdings war keines der Ergebnisse im Vergleich in der Kontingenztafel signifikant. [$\text{Chi}^2=2.5950$ mit $\text{fg}=6$ und $p=0.857686$].

3.2.3.2.10 Vergleich der Manifestationsgruppen: SLE

Ein SLE wurde am häufig bei der Gruppe arterieller Manifestationen gefunden n=8 (11,9%). Die Patienten mit venöser Manifestation hatten in 6 Fällen (6%) einen SLE. Der höchste Anteil (18,7%) wurde jedoch in der Gruppe der kombinierten arteriell-venösen Manifestationen gefunden. Allerdings war hier die Fallzahl sehr gering (n=3). Die Patienten aus der gynäkologischen, neurologischen, kardiologischen sowie der thrombopenischen Gruppe hatten zu 8,6% (n=2), 13,7% (n=7), 12,6% (n=1) und 14,8% (n=4) einen SLE. Die Fallzahlen waren insgesamt sehr gering, da der SLE im Gesamtkollektiv nur in 13 Fällen (7% aller Patienten) nachzuweisen war. Eine signifikante Verteilung ergab sich nicht [Haldane-Dawson's $U=-0.3827$, $p = 0.649045$].

3.2.3.2.11 Vergleich der Manifestationsgruppen: Rezidivierende Thrombosen

Die meisten Patienten bei denen thrombotische Rezidive gefunden wurden, waren in der Gruppe arteriell-venöser Manifestation zu finden (31,2%, n=5). Den kleinsten Patientenanteil konnte man in der kardiologischen Gruppe finden (11,1%, n=1). Bei der arteriellen, venösen, gynäkologischen, neurologischen und thrombopenischen Gruppe wurden entsprechend 29,8% (n=20), 20% (n=20), 30,4% (n=7), 29,4% (n=15), 12,5% (n=1) und 25,9% (n=4) gefunden. Bei Prüfung im Kontingenzintervall konnte diesbezüglich aber keine signifikante Verteilung erkannt werden [$\text{Chi}^2 = 5.5928$ mit $\text{fg} = 6$ und $p=0.470306$].

3.2.3.2.12 Vergleich der Manifestationsgruppen: Tumor

Insgesamt wurden 17 Patienten (10,2%) mit einer Tumoranamnese innerhalb der Gruppe mit klinischer Manifestation gefunden.

Am häufigsten wurde ein Tumor bei der Gruppe der kardiologischen Manifestation (22,2%, n=2) gefunden, welche allerdings auch die älteste Gruppe war. In der arteriellen Gruppe hatten sieben Patienten (10,4%) einen Tumor. In der venösen, der arteriell-venösen, der gynäkologischen und neurologischen Gruppe waren respektive 11% (n=11), 12,5% (n=2), 8,6% (n=2) und 5,8% (n=3), mit einer Tumoranamnese zu finden. Es konnte keine signifikante Verteilung erkannt werden. Auch hier mögen die geringen Fallzahlen eine Ursache sein. (Haldane-Dawson's U =-0.4206 p = 0.662966).

3.2.3.2.13 Vergleich der Manifestationsgruppen: LA positiv

Insgesamt wurden 65 Patienten (39%) mit positivem Lupus Antikoagulant in der Gruppe klinischer Manifestation gefunden. Der höchste Anteil wurde in der Patientengruppe mit arteriell-venösen Manifestationen gefunden (75%, n=12). Abbildung 48 zeigt die Verteilung in einem Diagramm. Diese war bei Prüfung im Kontingenzintervall signifikant ($\chi^2=17.3405$ mit $fg=6$ und $p=0.008110$).

Insgesamt traten LA bei der Gruppe mit arterieller Manifestation und venöser Manifestation signifikant seltener auf als bei der Gruppe der kombinierten arteriell-venösen Manifestation [arteriell vs. arteriell-venös $\chi^2=4.0063$, $p=0.045332$ und venös vs. arteriell-venös $\chi^2=5.4899$, $p=0.0191$].

Patienten mit einer Thrombopenie hatten häufig positive LA (74%, n=20). Dies war im Vergleich zur neurologischen Gruppe (29%, n=20) signifikant häufiger [$\chi^2=7.2244$, $p=0.007192$]. Bei der kardiologischen Gruppe wurde in 62,5% der Fälle LA gefunden. Im Vergleich mit den anderen Gruppen konnten dabei aber keine statistisch signifikanten Ergebnisse gefunden werden.

Abbildung 48: Positive LA in den Manifestationsgruppen

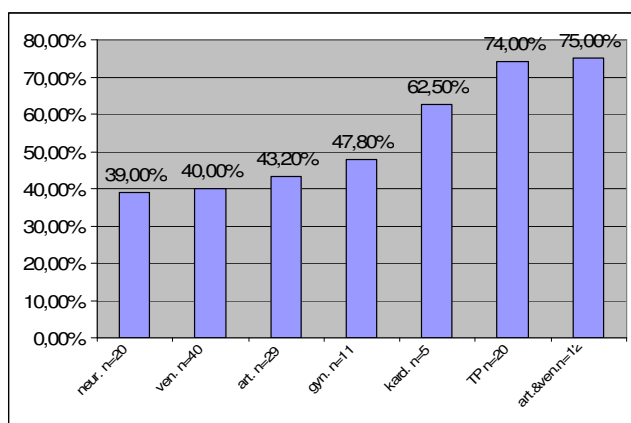
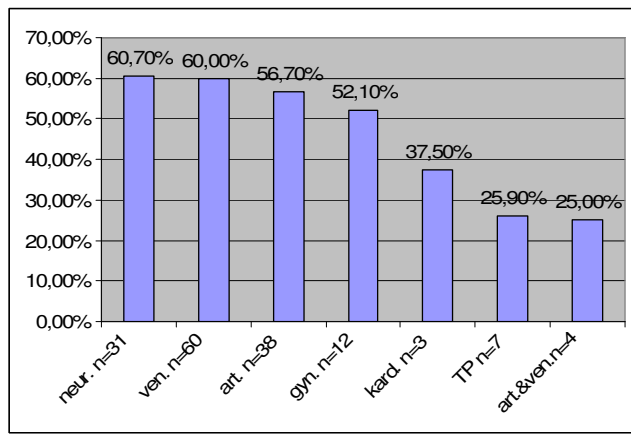


Abbildung 49: Negative LA in den Manifestationsgruppen



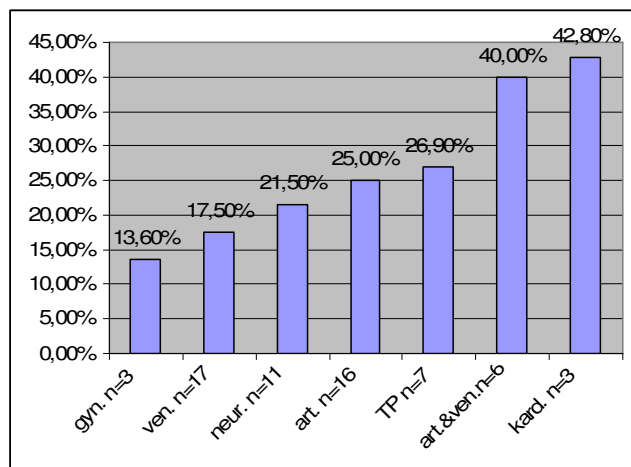
3.2.3.2.14 Vergleich der Manifestationsgruppen: LA negativ

Die Verteilung der Patienten ohne LA zeigt Abbildung 49. In der Gruppe neurologischer Manifestationen wurden die meisten Patienten ohne Nachweis von LA gefunden (60,7%, n=31) In der Gruppe venöser Manifestation war die Verteilung auf ähnlichem Niveau (60%, n=60).

3.2.3.2.15 Vergleich der Manifestationsgruppen: hohe Titer IgG-aCL

Die Fallzahl der Patienten mit hohen IgG-aCL Titern über 40 Unit war mit 28 Personen (16,8%) insgesamt klein. Am häufigsten wurden sie, wie die LA, in der Gruppe kombinierter arteriell-venöser Thrombosen (40%, n=6) und kardiologischer Manifestation gefunden (42,8%, n=3). Bei Prüfung dieser Verteilung im Konfidenzintervall wurde keine signifikante Verteilung erkannt (Haldane-Dawson's U= 0.3573 p = 0.360420). Abbildung 50 zeigt den Anteil der Patienten mit hohen IgG-aCL Titern in den Manifestationsgruppen.

Abbildung 50: Patientenanteile mit hohen Titern IgG-aCL in den Manifestationsgruppen

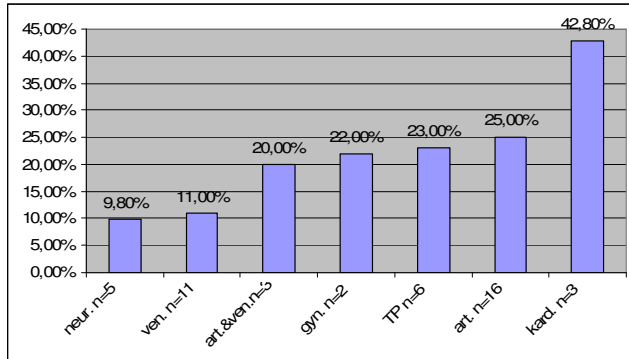


3.2.3.2.16 Vergleich der Manifestationsgruppen: hohe Titer IgM-aCL

17 Patienten (10%) hatten IgM-aCL Titer über 40 Unit. Bei Patienten mit kardiologischer Manifestation wurde zu 42% (n=3) diese Titerhöhe gefunden. Auch bei IgG-aCL Titern waren in der kardiologischen Gruppe die

höchsten Werte zu ermitteln. Abbildung 51 zeigt die jeweiligen Anteile der Patienten in den Manifestationsgruppen. Im Kontingenzintervall musste diese Verteilung aber als nicht signifikant beurteilt werden (Haldane-Dawson's $U=0.5691$ $p = 0.284638$).

Abbildung 51: Patientenanteile mit hohen Titern IgM-aCL in den Manifestationsgruppen



3.2.3.2.17 Vergleich der Manifestationsgruppen: Altergruppen 1-4

In der Altersgruppe bis 30 Jahre waren insgesamt 37 Patienten vertreten (13%). Der größte Anteil junger Patienten wurde in der Gruppe der Thrombopenien beobachtet. Abbildung 52 zeigt den Anteil der Patienten aus Gruppe 1 in allen Manifestationsgruppen. Diese Verteilung wurde in der Kontingenztafel geprüft, dabei ergab sich keine signifikante Verteilung (Haldane-Dawson's $U=0.0913$ $p=0.463621$).

In Abbildung 53 wird die Verteilung der Altersgruppe 2 (30-50) gezeigt. Am häufigsten war dort der Anteil von Patienten mit gynäkologischer Manifestation (82,6%, $n=19$). Die Verteilung der Patienten war bei Prüfung in der Kontingenztafel signifikant ($\text{Chi}^2 = 20.3644$ mit $\text{fg} = 6$ und $\mathbf{p=0.002385}$).

Analog zeigen die Abbildungen 54 und 55 Anteile der Altersgruppen 51-70 und über 70 Jahre in den Manifestationsgruppen. Bei der Gruppe der 51-70-jährigen wurde in der Kontingenztafel eine signifikante Verteilung beobachtet [$\text{Chi}^2=13.6191$ mit $\text{fg} = 6$ und $\mathbf{p=0.034192}$], die über 70-jährigen zeigte hingegen keine signifikante Verteilung (Haldane-Dawson's $U = -1.0773$ $p = 0.859327$).

Abbildung 52: Anteil der Patienten bis 30 Jahre in den Manifestationsgruppen

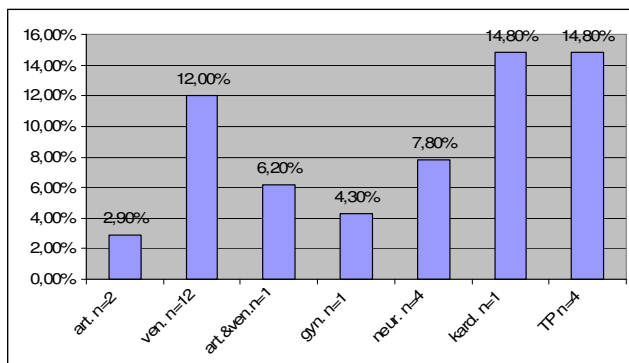


Abbildung 53: Anteil der Patienten von 30-50 Jahre in den Manifestationsgruppen

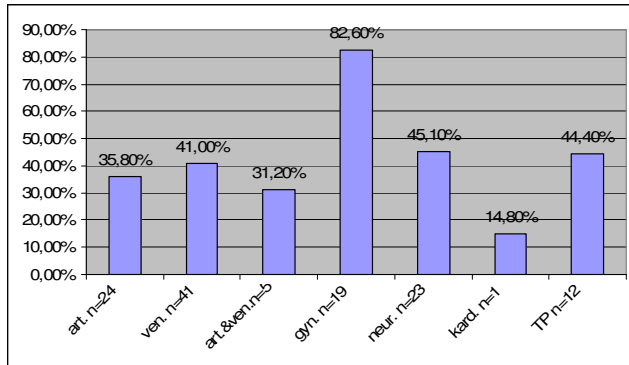


Abbildung 54: Anteil der Patienten von 51-70 Jahre in den Manifestationsgruppen

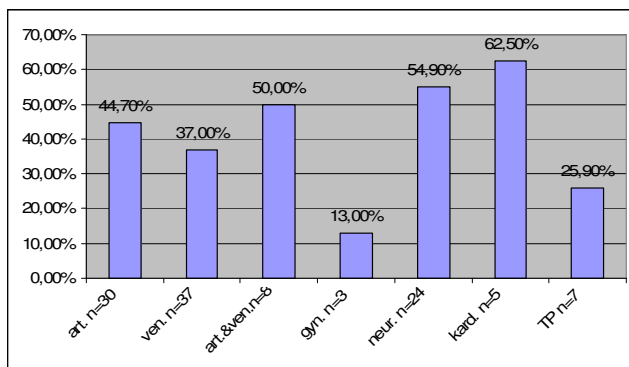
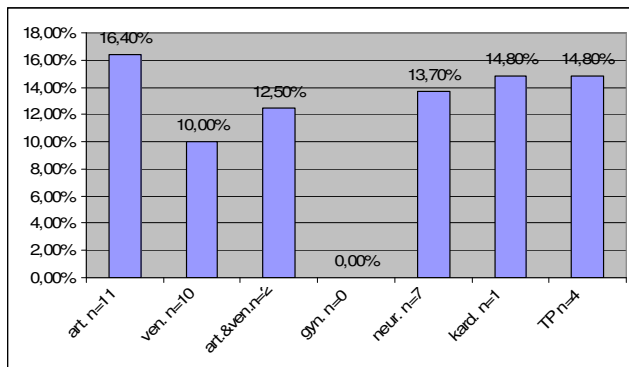


Abbildung 55: Anteil der Patienten über 70 Jahre in den Manifestationsgruppen



3.2.3.2.18 Zusammenfassung des Manifestationsgruppenvergleichs

Die häufigste Manifestationsform bei der Aufteilung in Manifestationsgruppen war die venöse Thrombose.

Tabelle 22 zeigt die Reihenfolge der Manifestationshäufigkeiten:

Tabelle 22: Reihenfolge der Manifestationshäufigkeiten

1	Venös	100 Patienten	60,2%
2	Arteriell	67 Patienten	40,3%
3	Neurologisch	51 Patienten	30,7%
4	Thrombopenie	27 Patienten	16,2%
5	Gynäkologisch	23 Patientinnen	13,8%
6	Arteriell & Venös	16 Patienten	9,6%
7	Kardiologisch	8 Patienten	4,8%

Die venöse Manifestation trat gegenüber der arteriellen Manifestation signifikant häufiger auf (3.2.3.2.3). Auch die Rangfolge der in Tabelle 22 aufgeführten Manifestationen war in der Kontingenztafel signifikant [$\chi^2=207.7182$, fg=6, $p<0.0001$].

Ein weiterer Punkt war das häufige Auftreten klinischer Manifestationen bei Patienten mit neurologischer Symptomatik. Im Vergleich zur Gruppe der Thrombopenien hatten neurologische Patienten signifikant häufiger klinische Manifestationen (3.2.3.2.2).

Bezüglich der Risikofaktoren wurden in der arteriellen Gruppe signifikant mehr Patienten gefunden als in der venösen Gruppe (3.2.3.2.8).

Positive LA wurden besonders häufig bei Patienten aus der Gruppe kombinierter arteriell-venöser Manifestationen gefunden. Dort hatten signifikant mehr Patienten positive LA als in der Gruppe rein arterieller oder rein venöser Manifestation (3.2.3.2.13). Patienten mit Thrombopenien hatten ebenfalls häufiger positive LA als andere Gruppen. Im Vergleich zur Gruppe der neurologischen Manifestation waren es signifikant mehr Patienten (3.2.3.2.7).

Beim Vergleich der Patienten mit hohen IgM- und IgG-aCL Titern (>40) konnten keine Verteilungsunterschiede von Manifestationen zwischen diesen Gruppen erkannt werden. Insgesamt waren die Fallzahlen gering (3.2.3.2.15-16).

Die Gruppe der 31 – 50 -jährigen verzeichnete hohe Anteile von Patienten mit gynäkologischer Manifestation, signifikant mehr als die anderen Manifestationsgruppen (3.2.3.3.17).

3.2.3.3 Aufteilung in IgG-aCL Titergruppen

In diesem Abschnitt wurden die Zusammenhänge zwischen IgG-aCL Titern und klinischen Manifestationen untersucht. Dazu wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt (Gruppe 1: <10 Unit; Gruppe 2: 10-40 Unit;

Gruppe 3: >40 Unit). Die prozentualen Angaben, die Aufteilung nach Geschlechtern und die jeweiligen Angaben zur Altersgruppe sind in Tabelle 23 enthalten.

3.2.3.3.1 Aufteilung in IgG Titergruppen: Gruppe unter 10 Unit

160 Patienten (56,5%) hatten Titer unter 10 Unit. Davon hatten 94 Patienten (58,7%) eine klinische APS Manifestation, 66 Patienten (41,2%) wiesen keine Manifestation auf. Abbildung 56 zeigt die jeweiligen Patientenanteile mit und ohne klinische Manifestation in den einzelnen Titergruppen an.

In dieser Gruppe (<10 Unit) war der Anteil klinischer Manifestationen höher als in der Gruppe von 10-40 Unit und kleiner als in der Gruppe >40 Unit. [<10 vs. 10-40: $\chi^2=0.3026$, $p=0.582256$; <10 vs. >40: $\chi^2=2.9688$, $p=0.084$]. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv (166 Pat. mit Manifestation, 117 ohne Manifestation, siehe 3.1.1) wurde kein Unterschied festgestellt [$\chi^2=0.0066$, $p=0.935127$].

54 Patienten der niedrigen Titergruppe waren männlich (33,7%), davon hatten 37 (68,5%) eine klinische Manifestation, 17 (31,4%) wiesen keine auf. Im Kontingenzintervall war dies nicht signifikant [$\chi^2=1.5833$, $p=0.453088$] (Abb.59). Im Vergleich zu den Gruppen 10-40 und >40 Unit war der Anteil ebenfalls nicht verändert [<10 vs. 10-40: $\chi^2=0.6178$, $p=0.431877$, <10 vs. >40 $\chi^2=0.0017$, $p=0.967$]. Auch im Vergleich zur Manifestationshäufigkeit bei Männern im Gesamtkollektiv (58 Pat. mit Manif., 33 Patienten ohne Manif., vgl. 3.2.2) konnte kein Unterschied erkannt werden [$\chi^2=0.1640$, $p=0.685465$].

106 Patienten (66,2%) aus der Gruppe niedriger Titer waren weiblich. Somit hatten 55,2% aller weiblichen Patienten IgG-aCL Titer unter 10 Unit. 57 Patientinnen hatten eine klinische Manifestation (53,7%), 49 (46,2%) hatten keine. Das Kontingenzintervall zeigte für Frauen keine signifikante Verteilung in den Titergruppen (Abb. 57) [$\chi^2=4.3340$, $p=0.114522$]. Im Vergleich zu den Gruppen von 10-40 Unit und >40 Unit gab es ebenfalls keinen signifikanten Unterschied [<10 vs. 10-40: $\chi^2=0.0260$, $p=0.871$; <10 vs. >40: <10 vs. >40: $\chi^2=3.2177$, $p=0.0728$]. Im Vergleich des Manifestationsanteils zum Gesamtkollektiv (108 mit Manif. vs. 84 ohne Manif., 3.2.2) konnte, wie bei Männern auch, kein Unterschied festgestellt werden [$\chi^2=2.7777$, $p=0.095583$].

Abbildung 56: IgG Titer bei Patienten mit klinischer Manifestation

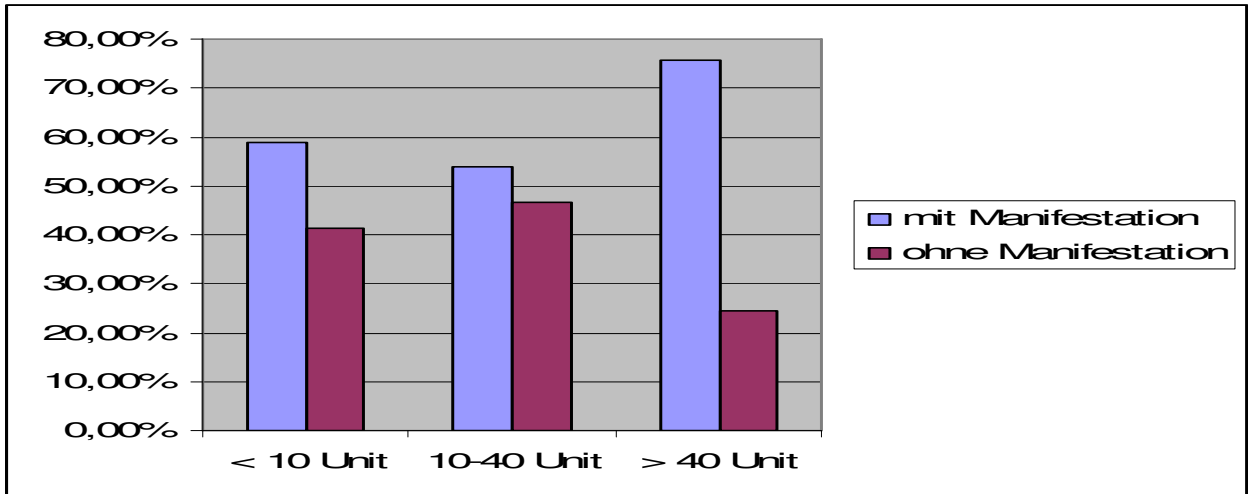


Abbildung 57: IgG Titer bei Frauen mit klinischer Manifestation

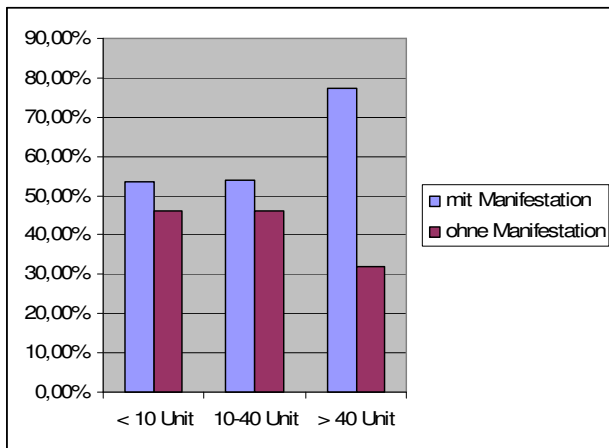


Abbildung 58: IgG Titer bei Männern mit klinischer Manifestation

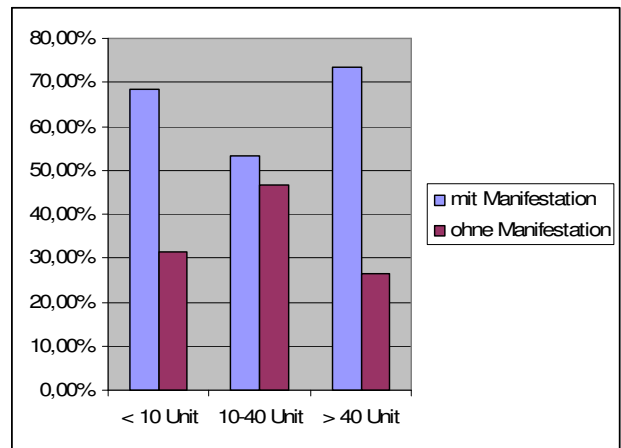


Tabelle 23: IgG-aCL Titer und Manifestation

Daten der IgG-aCL Titer Gruppen	Gruppe 1 unter 10 Units			Gruppe 2 zwischen 10 und 40 Units			Gruppe 3 über 40 Units		
	gesamt	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich	gesamt	männlich	weiblich
Gesamtanzahl Patienten	160 (60,60% n=264)	54 (33,75% n=160)	106 (66,25% n=160)	67 (25,37% n=264)	15 (22,38% n=64)	52 (77,61% n=67)	37 (14,01% n=264)	15 (38,23% n=34)	22 (61,76% n=34)
Durchschnittsalter x quer	52.4875	56.3889	50.5000	43.6567	51.0000	41.5385	44.3243	47.0000	41.2857
SD	16.0518	15.3837	16.0904	17.4143	18.5395	16.6633	18.0571	23.9235	12.6813
SEM	1.2690	2.0935	1.5628	2.1275	4.7869	2.3108	2.9686	6.6352	2.7673
Median	53	60	50,50	39	42	38,5	45	49	38
Anzahl Patienten mit Manifestation	94 (58,75% n=160)	37 (68,51% n=54)	57 (53,77% n=106)	36 (53,73% n=67)	8 (53,33% n=15)	28 (53,84% n=52)	28 (75,67% n=37)	11 (73,33% n=15)	17 (77,27% n=22)
Durchschnittsalter x quer	53.3511	57.6486	50.5614	42.5556	49.2500	40.6429	46.0714	49.1111	42.4118
SD	14.0687	12.1203	14.6336	13.1485	17.4990	11.2980	16.3343	19.2967	13.1390
SEM	1.4511	1.9926	1.9383	2.1914	6.1868	2.1351	3.0869	6.4322	3.1867
Median	53	60	50	39	48	39	46	58	39
Anzahl Patienten ohne Manifestation	66 (41,25% n=160)	17 (31,48% n=54)	49 (46,22% n=106)	31 (46,26% n=67)	7 (46,66% n=15)	24 (46,15% n=52)	9 (24,32% n=37)	4 (26,66% n=15)	5 (31,81% n=22)
Durchschnittsalter x quer	51.2576	53.6471	50.4286	44.9355	53.0000	42.5833	38.8889	42.2500	36.5000
SD	18.5599	21.0177	17.7904	21.5018	20.8806	21.5344	22.8662	35.3966	10.6615
SEM	2.2846	5.0975	2.5415	3.8618	7.8921	4.3957	7.6221	17.6983	5.3307
Median	53	61	52	39	42	37	35	38	32,5

3.2.3.3.1.1 Manifestationen bei der Gruppe unter 10 Unit IgG-aCL

Die Manifestationen bei Titerhöhen von 0-10 Unit IgG-aCL waren wie folgt: 39 Patienten (41,1%) mit arterieller Manifestation, 54 (57,4%) mit venöser Manifestation, neun Patienten (15,7%) mit gynäkologischer Manifestation. Eine kardiologische Manifestation konnte bei zwei Patienten (1%) festgestellt werden. Neurologische Symptome hatten 28 Patienten (29,7%), eine Thrombopenie konnte bei 10 Patienten (10,6%) beobachtet werden. In der Summe ergab dies 142 Manifestationen bei 94 Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei 22 Patienten (23,4%) dieser Gruppe gefunden werden. Einen positiver Lupus Antikoagulantstest wurde bei 18 Patienten (19,1%) vorgefunden. Einen systemischen Lupus Erythematodes hatten vier der Patienten (4,2%). In 19 Fällen (20,2%) fanden die Thrombosen rezidivierend statt. Patienten

mit niedrigen Titern hatten signifikant häufiger venöse Thrombosen, als arterielle Thrombosen [$\text{Chi}^2=4.1707$, $p = 0.041$]. In dieser Gruppe wurden signifikant weniger Patienten mit positiven LA [$\text{Chi}^2=5.8303$, $p=0.015$] als in der Gruppe 10-40 Unit und der Gruppe >40 Unit gefunden [$\text{Chi}^2=39.4477$, $p<0.0001$]. Es wurden signifikant mehr Patienten mit Gerinnungsdefekten (40%) als in der Gruppe über 40 Unit (17,8%) gefunden [$\text{Chi}^2=3.8764$, $p=0.048$].

3.2.3.3.1.2 Manifestationen bei der Gruppe unter 10 Unit IgG-aCL: Männer

Bei männlichen Patienten verteilten sich die einzelnen Manifestationsformen wie folgt: 18 Patienten (48,6%) hatten eine arterielle Manifestation. Bei 20 Patienten (54%) war eine venöse Manifestation eines APS zu beobachten. Kardiologische Erscheinungsformen eines APS wurden in dieser Gruppe bei Männern nicht beobachtet. Eine neurologische Symptomatik wurde bei 10 Patienten (27%) registriert. Eine Thrombopenie war in zwei Fällen (5,4%) zu verzeichnen. In der Summe ergab dies bei männlichen Patienten 50 klinische Manifestationen eines APS. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei acht Patienten (21,6%) beobachtet werden. Einen positiven Wert für LA hatten acht Patienten (21,6%). Einen systemischen Lupus Erythematoses konnte man bei einem Patienten (2,7%) registrieren. Bei 11 Patienten (29,7%) rezidierten die Thrombosen.

3.2.3.3.1.3 Manifestationen bei der Gruppe unter 10 Unit IgG-aCL: Frauen

Bei Frauen dieser Gruppe wurden 21 Patientinnen (36,8%) mit arterieller Manifestation eines APS gefunden. 34 Frauen (59,64%) hatten eine Manifestation im venösen Stromgebiet. Gynäkologische Erkrankungen im Sinne eines APS wurden bei neun Patientinnen (15,7%) beobachtet. Kardiologische Erkrankungsformen hatten zwei Patientinnen (3,5%). Eine neurologische Symptomatik wurde bei 18 Frauen (31,5%) beobachtet. Thrombopenisch waren acht Patientinnen (14%) dieser Gruppe. In der Summe ergab dies 92 Manifestationen bei 57 Patientinnen. Thrombophile Risikofaktoren wurden hier bei 14 Patientinnen (24,5%) registriert. 10 Frauen (17,5%) hatten ein positives Messergebnis für LA. Ein systemischer Lupus Erythematoses konnte bei 3 Patientinnen (5,2%) gefunden werden. Bei acht Frauen (14%) wurden rezidivierende Thrombosen beschrieben. Bei Frauen war im Gegensatz zu Männern dieser Titerhöhe die venöse Thrombose signifikant häufiger als eine arterielle Thrombose [$\text{Chi}^2=5.0589$, $p=0.024$]. Die Lupusantikoagulantien waren bei dieser Titergruppe bei Frauen ebenfalls signifikant seltener vorhanden als bei der Gruppe hoher Titer >40 [$\text{Chi}^2=45.4737$, $p<0.0001$].

3.2.3.3.2 Aufteilung in IgG Titergruppen: Gruppe zwischen 10 und 40 Unit

67 Patienten (23,67%) wurden in dieser Gruppe gefunden. 36 Patienten hatten eine klinische Manifestation (53,73%). Keine Manifestation hatten 31 Patienten (46,2%). Im Vergleich zur Gruppe hoher Titer konnten signifikant weniger Patienten mit Manifestation als in der Gruppe über 40 Unit erkannt werden [$\text{Chi}^2=3.9669$, $p=0.046$].

15 der Patienten dieser Gruppe waren männlichen Geschlechts (22,3%). Acht Personen hatten eine Manifestation (53,5%), wohingegen sieben Patienten (46,6%) keine klinische Manifestation aufwiesen.

52 Personen (77,6%) waren weiblich. Somit hatten 27,1% aller weiblichen Patienten (n=192) IgG-aCL Titer zwischen 10 und 40 Unit. Darunter befanden sich 28 Patientinnen (53,8%) mit einer klinischen Manifestation, 24 Frauen aus der Gruppe wiesen keine auf (46,1%).

3.2.3.3.2.1 Manifestationen bei der Gruppe zwischen 10 und 40 Unit IgG-aCL Gesamt

Die Manifestationen bei Titerhöhen von 10-40 Unit IgG-aCL waren wie folgt: neun Patienten (26%) mit arterieller Manifestation, 26 Patienten (72,2%) mit venöser Manifestation, 10 Patienten (35,7%) mit gynäkologischer Manifestation. Ein kardiologisches Erscheinungsbild konnte bei zwei Patienten (7,1%) festgestellt werden. Neurologische Symptome hatten neun Patienten (25%), eine Thrombopenie konnte bei neun Patienten (25%) beobachtet werden. In der Summe ergab dies 65 Manifestationen bei 36 Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei 10 Patienten (27,7%) dieser Gruppe gefunden werden. Ein positiver Lupus Antikoagulant Test wurde bei 15 Patienten (41,6%) vorgefunden. Einen systemischen Lupus Erythematodes hatten drei der Patienten (8,3%). In neun Fällen (25%) fanden die Thrombosen rezidivierend statt. Es wurden signifikant mehr Patienten mit venöser als mit arterieller Thrombose gefunden [$\text{Chi}^2=14.2332$, $\text{p}=0.0001$].

3.2.3.3.2.2 Manifestationen bei der Gruppe zwischen 10 und 40 Unit IgG-aCL: Männer

Bei männlichen Patienten verteilten sich die einzelnen Manifestationsformen wie folgt: Zwei Patienten (25%) hatten eine arterielle Manifestation. Bei acht Patienten (100%) war eine venöse Manifestation zu beobachten. Kardiologische Erscheinungsformen eines APS wurden in dieser Gruppe bei Männern nicht beobachtet. Eine neurologische Symptomatik wurde bei einem Patienten (12,5%) registriert. Eine Thrombopenie war in einem Fall (12,5%) zu verzeichnen. In der Summe ergab dies bei männlichen Patienten in der Gruppe mittlerer Titer 12 Manifestationen bei acht Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei drei Patienten (37,5%) beobachtet werden. Einen positiven Wert für LA hatten vier Patienten (50%) aus dieser Gruppe. Einen systemischen Lupus Erythematodes konnte man bei keinem der Patienten registrieren. Bei einem Patienten (12,5%) rezidierten die Thrombosen. Auch bei Männern war der Anteil der venösen Thrombose deutlich erhöht (100% vs. 25%). Allerdings konnte aufgrund der geringen Patientenzahl keine signifikante Aussage getroffen werden.

3.2.3.3.2.3 Manifestationen bei der Gruppe zwischen 10 und 40 Unit IgG-aCL: Frauen

Innerhalb der Frauen mit Titern zwischen 10 und 40 Unit IgG-aCL wurden sieben Patientinnen (25%) mit arterieller Manifestation eines APS gefunden. 18 Frauen (64,2%) hatten eine Manifestation im venösen Stromgebiet. Gynäkologische Erkrankungen im Sinne eines APS wurden bei 10 (23,5%) Patientinnen beobachtet. Kardiologische Erkrankungsformen sah man bei zwei Patientinnen (7,1%). Eine neurologische Symptomatik wurde bei acht Frauen (28,5%) beobachtet. Thrombopenisch waren acht Patientinnen (28,5%) dieser Gruppe. In der Summe ergab dies 53 Manifestationen bei 28 Patientinnen. Thrombophile Risikofaktoren wurden bei sieben Patientinnen (25%) registriert. 11 Frauen (39,28%) hatten ein positive LA. Ein systemischer Lupus Erythematodes konnten bei drei Patientinnen (10,7%) gefunden werden. Bei acht Frauen (28,5%) wurden rezidivierende Thrombosen beschrieben. Bei Frauen war der Anteil venöser Thrombosen signifikant gegenüber dem Auftreten arterieller Thrombosen erhöht [$\text{Chi}^2=7.2258$, $\text{p}=0.007$].

3.2.3.3.3 Aufteilung in IgG Titergruppen: Gruppe hoher Titer über 40 Unit

In dieser Gruppe wurden insgesamt 37 Patienten gefunden (14%). Von diesen 37 Patienten hatten 28 (75,7%) eine klinische Manifestation, 9 (24,3%) der Patienten hatten keine Manifestation. Im Vergleich zur Titergruppe 10-40 Unit war das eine signifikante Häufung [$\text{Chi}^2=3.9669$, $\text{p}=0.046$]. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv

(166 mit Manif. vs. 117 ohne Manif., 3.1.1) konnte allerdings kein signifikanter Unterschied erkannt werden [Chi²=3.2892, p=0.069].

15 Patienten (38,2%) dieser Gruppe waren männlichen Geschlechts, davon hatten neun (69,2%) eine Manifestation, vier Patienten (30,7%) hatten keine Manifestation. Auch bei Männern war der Vergleich zum Gesamtkollektiv nicht signifikant [Chi²=0.1851, p=0.667].

Bei Betrachtung der weiblichen Patienten aus der Gruppe hoher Titer für IgG-aCL konnten 22 Personen (61,7%) ermittelt werden. Somit hatten 11,5% aller weiblichen Patienten (n=192) IgG-aCL Titer über 40 Unit. Darunter befanden sich 17 Patientinnen (80,9%) mit einer Manifestation eines APS. Keine Manifestation hatten vier (19%) Frauen aus der Gruppe. Bei Frauen dieser Titergruppe konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zum Gesamtkollektiv erkannt werden [Chi²=2.77, p=0.095].

3.2.3.3.3.1 Manifestationen bei der Gruppe über 40 Unit IgG-aCL Titer: Gesamt

Die Manifestationen bei Titerhöhen über 40 Unit IgG-aCL waren wie folgt: 16 Patienten (57,1%) mit arterieller Manifestation, 17 Patienten (60,7%) mit venöser Manifestation, vier Patienten (23,5%) mit gynäkologischer Manifestation. Ein kardiologisches Erscheinungsbild eines APS im Sinne der Sapporo Kriterien konnte bei drei Patienten (10,7%) festgestellt werden. Neurologische Symptome hatten 11 Patienten (39,2%), eine Thrombopenie konnte bei sieben Patienten (25%) beobachtet werden. In der Summe ergab dies 58 Manifestationen bei 28 Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei acht Patienten (28,5%) gefunden werden. Positive Lupus Antikoagulanzen wurden bei 24 Patienten (85,7%) vorgefunden. Einen SLE hatten fünf Patienten (17,8%). In acht Fällen (28,5%) rezidierten die Thrombosen. Es gab keinen Unterschied zwischen dem Auftreten einer venösen oder arteriellen Thrombose [Chi²=0.00, p=1.000]. Es wurden signifikant mehr Patienten mit positivem LA gefunden [Chi²=25.7857, **p<0.0001**].

3.2.3.3.3.2 Manifestationen bei der Gruppe über 40 Unit IgG-aCL Titer: Männer

Bei männlichen Patienten verteilten sich die einzelnen Manifestationsformen wie folgt: sechs Patienten (54,5%) hatten eine arterielle Manifestation. Bei sieben Patienten (63,6%) war eine venöse Manifestation eines APS zu beobachten. Kardiologische Erscheinungsformen eines APS wurden in dieser Gruppe bei Männern nicht beobachtet. Eine neurologische Symptomatik wurde bei vier Patienten (36,6%) registriert. Eine Thrombopenie war in zwei Fällen (18,1%) zu verzeichnen. In der Summe ergab dies 19 Manifestationen bei 11 Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei vier Patienten (36,3%) beobachtet werden. Einen positiven Wert für LA hatten neun Patienten (81,1%) aus dieser Gruppe. Einen systemischen Lupus Erythematodes konnte man bei einem Patienten (9%) registrieren. Bei vier Patienten (36,3%) rezidierten die Thrombosen. Auch bei Männern konnte kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit arterieller und venöser Thrombosen beobachtet werden [Chi²=0.00, p=1.000]. Lupusantikoagulantien waren bei Männern signifikant häufiger vorhanden als bei Männern aus der Gruppe niedriger Titer <10 [Chi²=6.5455, **p=0.010**].

3.2.3.3.3.3 Manifestationen bei der Gruppe über 40 Unit IgG-aCL Titer: Frauen

Innerhalb der Gruppe über 40 Unit IgG-aCL wurden 10 Patientinnen (58,8%) mit arterieller Manifestation beobachtet. 10 Frauen (58,8%) hatten eine Manifestation im venösen Stromgebiet. Gynäkologische Erkrankungen im Sinne eines APS wurden bei vier Patientinnen (23,5%) beobachtet. Kardiologische

Erkrankungsformen sah man bei drei Patientinnen (17,6%). Eine neurologische Symptomatik wurde bei sieben Frauen (41,1%) beobachtet. Thrombopenisch waren fünf Patientinnen (29,4%) dieser Gruppe. In der Summe ergab dies 39 Manifestationen bei 17 Patientinnen. Thrombophile Risikofaktoren wurden bei vier Patientinnen (23,5%) registriert. 15 Frauen (88,2%) hatten ein positives Messergebnis für LA. Ein systemischer Lupus Erythematodes konnte bei vier Patientinnen (23,%%) gefunden werden. Bei vier Frauen (23,%) wurden rezidivierende Thrombosen beschrieben.

Auch hier gab es keinen Unterschied zwischen dem Auftreten arterieller und venöser Thrombosen [$\text{Chi}^2=0,00$, $p=1,000$]. LA traten in dieser Gruppe signifikant häufiger auf [$\text{Chi}^2=16,9412$, $p=0,000039$].

3.2.3.3.4 Vergleich der IgG Titergruppen

Die drei Titergruppen werden in den folgenden Kapiteln bezüglich klinischer Manifestation und weiterer Befunde (siehe Tab. 8, 2.3) untereinander verglichen.

3.2.3.3.4.1 IgG-Titergruppen: Verteilung

Im Vergleich der Titergruppen bezüglich des Anteils klinischer Manifestationen wurde der höchste Anteil bei der Gruppe über 40 Unit vorgefunden (75,7%). Dieser Anteil war signifikant höher als in der Gruppe mittlerer Titer zwischen 10 und 40 Unit [$\text{Chi}^2=3,9669$, $p=0,046$]. Im Vergleich zur Gruppe niedriger IgG-aCL Titer konnte aber keine signifikante Erhöhung gefunden werden [$\text{Chi}^2=2,9688$, $p=0,084$].

3.2.3.3.4.2 IgG-Titergruppen: Arterielle Manifestation

Bei Patienten mit arterieller Manifestation wurde in der Gruppe hoher Titer der höchste Patientenanteil gefunden. Hier hatten 57,1% der Patienten eine entsprechende Manifestation. Das war signifikant häufiger als in der Gruppe mittlerer Titer wo nur 25% eine Manifestation aufwiesen [$\text{Chi}^2=5,5524$, $p=0,018$]. Diese Unterscheidung konnte im Vergleich mit der Gruppe niedriger Titer nicht mehr beobachtet werden [$\text{Chi}^2=0,8572$, $p=0,354$].

3.2.3.3.4.3 IgG-Titergruppen: Venöse Manifestation

In der Patientengruppe mittlerer Titerhöhe wurde der größte Anteil venöser Manifestationen gefunden (72,2%). Allerdings konnte gegenüber den anderen Titergruppen keine signifikante Erhöhung festgestellt werden [10-40 vs. <10: $\text{Chi}^2=1,8173$, $p=0,177$; 10-40 vs. >40: $\text{Chi}^2=0,4961$, $p=0,481$].

3.2.3.3.4.4 IgG-Titergruppen: Gynäkologische Manifestation

Die gynäkologische Manifestation war in der Gruppe mittlerer Titer am häufigsten vertreten. 35,7% der Frauen hatten hier eine derartige Manifestation. Bei statistischem Vergleich konnte keine Signifikanz bezüglich der Häufung in dieser Gruppe erkannt werden [10-40 vs. <10: $\text{Chi}^2=3,2235$, $p=0,072$; $\text{Chi}^2=0,2745$, $p=0,600$].

3.2.3.3.4.5 IgG-Titergruppen: Kardiologische Manifestation

Die Gruppe hoher Titer wies an dieser Stelle die anteilig häufigste Anzahl kardiologischer Manifestationen auf. Drei Patienten (10,71%) hatten hier eine Erkrankung der Herzklappen. Die Patientenzahl in der kardiologischen Gruppe war sehr gering, eine signifikante Beziehung zur hochtitrigen Gruppe konnte nicht gefunden werden.

3.2.3.3.4.6 IgG-Titergruppen: Neurologische Manifestation

Auch bei der neurologischen Manifestation war der höchste Patientenanteil in der Gruppe hoher IgG-aCL Titer vertreten (36,36%). Statistisch signifikant war dieses Ergebnis im Vergleich mit anderen Titergruppen aber nicht [$>40U$ vs. $10-40U$: $\text{Chi}^2=0.9051$, $p=0.341$; $>40U$ vs. $<10U$: $\text{Chi}^2=0.5115$, $p=0.474$].

3.2.3.3.4.7 IgG-Titergruppen: Thrombopenie

Bei Betrachtung der Thrombopenie lag die Verteilung auf die Titergruppen zwischen 10,63% bei der niedrigtitrigen Gruppe und bei 25% in der Gruppe mittlerer sowie hoher Titer.

Eine signifikante Verteilung einer Thrombopenie zugunsten einer Titergruppe war hierbei nicht zu erkennen [$10U$ vs. $10-40U$: $\text{Chi}^2=3.2285$, $p=0.072$; $10U$ vs. $>40U$: $\text{Chi}^2=2.6095$, $p=0.106$; $10-40U$ vs. $>40U$: $\text{Chi}^2=0.0847$, $p=0.771$].

3.2.3.3.4.8 IgG-Titergruppen: Rate der Manifestationen

Bei der Gruppe niedriger Titer <10 wurden insgesamt 142 Manifestationen bei 94 Personen (1,5 Manifestationen pro Patient) gefunden. Bei der Gruppe mittlerer Titer konnten 65 Manifestationen bei 36 Patienten (1,8 Manifestationen pro Patient) beobachtet werden, und bei der Gruppe hoher Titer konnten 39 Manifestationen bei 17 Patienten (2,29 Manifestationen pro Patient) beobachtet werden. So hatten bei der Gruppe niedriger Titer 55 Patienten eine Manifestation, 30 Patienten hatten zwei Manifestationen, neun Patienten hatten drei Manifestationen, kein Patient hatte vier und kein Patient hatte fünf Manifestationen.

Bei der Gruppe mittlerer Titer wurden 19 Patienten mit einer Manifestation, sieben mit zwei Manifestationen, neun mit drei Manifestationen, keiner mit vier Manifestationen und einer mit fünf Manifestationen beobachtet.

Bei der Gruppe hoher Titer wurden neun Patienten mit einer Manifestation, 12 Patienten mit zwei Manifestationen, vier mit drei Manifestationen, drei Patienten mit vier Manifestation und keiner mit fünf Manifestationen beobachtet. Bei statistischer Prüfung ergab sich in der Kontingenztafel ein signifikantes Ergebnis für die Zunahme der Manifestationsrate bei steigenden IgG-aCL Titern [Craddock-Flood's $\text{Chi}^2=27.4696$ mit $fg = 8$, $n = 158$ und **p-konservativ = 0.000586**].

3.2.3.3.4.9 IgG-Titergruppen: Thrombophile Risikofaktoren

Im Vergleich thrombophiler Risikofaktoren reichten die Anteile von 23,4% bei der Gruppe niedriger Titer über 27,8% bei der Gruppe mittlerer Titer bis hin zu 28,6% bei der Gruppe hoher Titer. Signifikante Verteilungsunterschiede waren hierbei nicht zu erkennen [$10U$ vs. $10-40U$: $\text{Chi}^2=0.0844$, $p=0.771$; $10U$ vs. $>40U$: $\text{Chi}^2=0.0945$, $p=0.758$; $10-40U$ vs. $>40U$: $\text{Chi}^2=0.0442$, $p=0.833$].

3.2.3.3.4.10 IgG-Titergruppen: Gerinnungsdefekte

Der Anteil der Patienten mit Gerinnungsdefekten war in der Gruppe niedriger Titer am höchsten (40,4%). Bei Gruppe 2 mit mittleren Titern waren es 27,7% und bei hohen Titern nur noch 17,8%. Der Vergleich der niedrigen Titergruppe mit der hohen Titergruppe war signifikant [$\text{Chi}^2=3.8764$, **p=0.0489**].

3.2.3.3.4.11 IgG-Titergruppen: SLE

Der Patientenanteil mit einem SLE war in der Gruppe mit hohen Titern IgG-aCL am höchsten (17,9%). In der niedrigen Titergruppe konnte nur ein Anteil von 4,3% gefunden werden. Im Vergleich mit der Gruppe niedriger Titer konnte kein signifikantes Ergebnis beobachtet werden.

3.2.3.3.4.12 IgG-Titergruppen: Rezidivierende Thrombosen

Bei dieser Untersuchung wurde der höchste Patientenanteil ebenfalls in der Gruppe hoher Titer gefunden (28,6%). Allerdings ergab sich hier bei statistischer Prüfung ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

3.2.3.3.4.13 IgG-Titergruppen: Tumorerkrankung

Bei der Untersuchung auf eine Tumorerkrankung konnte bei männlichen Patienten mit mittleren IgG-aCL Titern der höchste Anteil verzeichnet werden. In dieser Gruppe hatten 25% der Patienten eine Tumorerkrankung. Bei Aufteilung in Titergruppen konnten aber keine Unterschiede hinsichtlich der Verteilung erkannt werden.

3.2.3.3.4.14 IgG-Titergruppen: LA positiv

Hierbei ging es um die Verteilung der LA in Abhängigkeit von IgG-aCL Titern. Patienten mit niedrigen IgG-aCL Titern hatten zu 19,1% auch positive Lupusantikoagulantien. Hingegen wurden bei Patienten mit hohen Titern zu 85,7% Lupusantikoagulantien gemessen. Bei der Gruppe mittlerer Titer wurden noch 41,7% der Patienten mit positiven Lupusantikoagulantien beobachtet. Diese Steigerung erwies sich als signifikant im Vergleich der hohen und niedrigen Titer [$\text{Chi}^2=39.4477$, $\mathbf{p}>0.0001$] sowie der hohen und mittleren Titer [$\text{Chi}^2=11.0537$, $\mathbf{p}=0.000885$].

3.2.3.3.4.15 IgG-Titergruppen: Alter

Innerhalb der Altersgruppen wurden folgende Beobachtungen gemacht: junge Patienten unter 30 Jahren wurden am häufigsten bei der Gruppe hoher Titer angetroffen, 25% der Personen mit hohen Titern waren unter 30 Jahren alt. Bei der mittleren Titergruppe waren es nur noch 16,7% und bei der niedrigen Titern 2,1%. Diese Ergebnisse zeigten allerdings keine statistisch signifikante Verteilung in der Kontingenztafel.

3.2.3.3.5 IgG-Titergruppen: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse aus der Aufteilung nach IgG Titern

Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse bei IgG Titern

Titer bis 10	In der Gruppe niedriger Titer konnten mehr Patienten mit venöser, als mit arterieller Manifestation erkannt werden (57% vs. 41%, p=0.04) (3.2.3.3.1).
Titer bis 10	In der Gruppe niedriger Titer hatten signifikant mehr Patienten negative als positive LA (19% vs. 81%) (3.2.3.3.1).
Titer bis 10	Patienten mit niedrigen Titern hatten signifikant häufiger Gerinnungsdefekte (40%), als Patienten mit hohen Titern (17,8%) (3.2.3.3.1).
Titer 10 - 40	Die venöse Thrombose trat bei der Gesamtgruppe sowie bei Frauen in der Titergruppe 10-40 Unit häufiger auf als die arterielle Thrombose (72% vs. 26%) (3.2.3.3.2).
Titer über 40	Bei Patienten mit hohen IgG Titern konnten mehr Patienten mit positiven LA erkannt werden, als in den Gruppen mit niedrigen Titern (85% vs. 19%) (3.2.3.3.3).
Titer über 40	Bei höheren Titern (über 40 Unit) waren mehr Patienten mit klinischer Manifestation vertreten, als bei der Gruppe mit niedrigen Titern und mittleren Titern (75,6% vs. 53% und 58%) (3.2.3.3.3).
Titer über 40	Die arterielle Manifestation wurde häufiger in der Gruppe hoher Titer, als in der Gruppe mittlerer Titer gefunden (57% vs. 24%) (3.2.3.3.3).
Titer über 40	Die Rate der Manifestationen stieg mit steigender IgG Titergruppe (3.2.3.3.4).

3.2.3.4 Aufteilung in IgM-aCL Titergruppen

Bei dieser Einteilung wurden die Gruppen analog zur Untersuchung bei IgG-aCL Titern in IgM-aCL Titergruppen eingeteilt. Bei dieser Untersuchung wurde nach möglichen Zusammenhängen klinischer Manifestation bei IgM-aCL Titern gesucht. Die Gruppeneinteilung nach Titerhöhe erfolgte wie bei der Einteilung in IgG-aCL Titer.

3.2.3.4.1 Aufteilung in IgM Titergruppen: Gruppe unter 10 Unit IgM-aCL Titer

In dieser Gruppe wurden insgesamt 136 Patienten eingeteilt. Dies entsprach 51,5% aller Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei $48,5 \pm 16$ Jahren. Von den 136 Patienten hatten 81 (59,6%) eine klinische Manifestation eines APS. Keine Manifestation hatten 55 (40,4%) der Patienten aus der Gruppe.

Unter den Patienten befanden sich 38 Männer (27,9%, $48,5 \pm 14$ Jahre). Davon hatten 25 Personen (65,8%, $53,5 \pm 12$ Jahre) eine klinische Manifestation, 13 Männer (34,2%, $50,7 \pm 17$ Jahre) hatten keine.

Der Anteil weiblicher Patienten in dieser Gruppe war höher und lag bei 98 (72%) Personen. Somit hatten 51% aller weiblichen Patienten IgM-aCL Titer unter 10 Unit. Das Durchschnittsalter dieser Patientinnen lag bei 47 ± 16 Jahren. 56 Patientinnen (57%) hatten eine klinische Manifestation, deren Durchschnittsalter lag bei $45,7 \pm 13,9$ Jahren. Keine Manifestation hatten 42 Frauen aus der Gruppe (43%), deren Durchschnittsalter lag bei $48,7 \pm 19$ Jahren.

3.2.3.4.1.1 Manifestationen bei der Gruppe unter 10 Unit IgM-aCL: Gesamt

Die Manifestationen bei Titerhöhen von 0-10 Unit IgM-aCL waren wie folgt: 30 Patienten (37%) mit arterieller Manifestation, 48 (59%) mit venöser Manifestation, 13 (23,2%) mit gynäkologischer Manifestation, kardial bei drei Patienten (3,7%). Neurologische Symptome hatten 23 Patienten (28,3%), eine Thrombopenie hatten 10 Patienten (12,3%). In der Summe ergab dies 137 Manifestationen bei 81 Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei 19 Patienten (23,4%) gefunden werden. Positive Lupus Antikoagulanzen wurden bei 22 Patienten (27,1%) vorgefunden. Einen systemischen Lupus Erythematoses hatten 4 (4,9%) der Patienten. In 20 Fällen (24,7%) fanden die Thrombosen rezidivierend statt. Eine Tumorerkrankung wurde bei 8 Patienten (9,8%) ermittelt. Gerinnungsdefekte wurden bei 28 (34,5%) Patienten vorgefunden. Innerhalb der Gruppe wurde die venöse Thrombose signifikant häufiger beobachtet als die arterielle [$\text{Chi}^2=7.1456$, $\text{p}=0.0075$].

3.2.3.4.1.2 Manifestationen bei der Gruppe unter 10 Unit IgM-aCL: Männer

Bei männlichen Patienten verteilten sich die einzelnen Manifestationsformen wie folgt: 11 Patienten (44%) hatten eine arterielle Manifestation. Bei 15 Patienten (60%) war eine venöse Manifestation zu beobachten. Kardiologische Erscheinungsformen eines APS wurden bei Männern nicht beobachtet. Eine neurologische Symptomatik wurde bei sechs Patienten (24%) registriert. Eine Thrombopenie war in einem Fall (4%) zu verzeichnen. In der Summe ergab dies bei männlichen Patienten 33 Manifestationen bei 25 Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei 6 Patienten (24%) beobachtet werden. Einen positiven Wert für LA hatten 8 Patienten (32%). Einen SLE konnte man bei einem Patienten (4%) registrieren. Bei fünf Patienten (20%) rezidierten die Thrombosen. Anamnestisch wurde bei 3 Patienten (12%) eine Tumorerkrankung ermittelt. Gerinnungsdefekte wurden bei sieben Patienten (28%) vorgefunden.

3.2.3.4.1.3 Manifestationen bei der Gruppe unter 10 Unit IgM-aCL: Frauen

Innerhalb dieser Gruppe wurden 19 Patientinnen (33,9%) mit arterieller Manifestation gefunden. 33 (58,9%) hatten eine Manifestation im venösen Stromgebiet. Gynäkologische Erkrankungen im Sinne eines APS wurden bei 13 Patientinnen (23,2%) beobachtet. Kardiologische Erkrankungsformen sah man bei drei Patientinnen (5,3%). Eine neurologische Symptomatik wurde bei 17 (30,3%) der Frauen beobachtet. Thrombopenisch waren neun Patientinnen (16%) dieser Gruppe. In der Summe ergab dies 94 Manifestationen bei 56 Patientinnen. Thrombophile Risikofaktoren wurden bei 13 Patientinnen (23,2%) registriert. 14 Frauen (25%) hatten positive LA. Ein systemischer Lupus Erythematoses konnte bei drei Patientinnen (5,3%) gefunden werden. Bei 15 Frauen (20%) wurden rezidivierende Thrombosen beschrieben. Anamnestisch wurde bei fünf Patienten (8,9%) eine Tumorerkrankung ermittelt. Gerinnungsdefekte wurden bei 21 Patientinnen (37,5%) vorgefunden. Frauen wiesen, im Gegensatz zu Männern, signifikant häufiger eine venöse als arterielle Thrombose auf [$\text{Chi}^2=6.0667$, $\text{p}=0.0137$].

3.2.3.4.2 Aufteilung in IgM Titergruppen: Gruppe zwischen 10 und 40 Unit IgM-aCL Titer

98 Patienten wurden in dieser Gruppe gefunden. Dies entsprach 37,1% aller Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei $49,5 \pm 17,8$ Jahren. Von den 98 Patienten hatten 60 (61,2%) eine Manifestation eines APS. Das Durchschnittsalter lag bei diesen Patienten bei $52,1 \pm 15,7$ Jahren. Keine klinische Manifestation hatten 38 (38,7%) der Patienten aus der Gruppe mittlerer Titer. Das Durchschnittsalter der Patienten ohne Manifestation lag bei $45,4 \pm 20$ Jahren.

Unter den Patienten befanden sich 35 (35,7%) Männer (53 ± 20 Jahre). 26 (74,3%) hatten eine Manifestation ($56,9 \pm 15,7$ Jahre), neun Männer (25,7%, $41,5 \pm 27$ Jahre) aus der Gruppe der mittleren Titer hatten keine klinische Manifestation.

Weiblich waren 63 Personen (64,3%, $47,5 \pm 16,2$ Jahre). Dies waren 32,8% aller weiblichen Patienten IgM-aCL Titer zwischen 10 und 40 Unit einer klinischen Manifestation eines APS. 34 Patientinnen hatten eine klinische Manifestation bei mittleren Titern ($53,9\%$, $48,4 \pm 15$ Jahre). Keine Manifestation hatten 29 Frauen (46%, $46,5 \pm 17,7$ Jahre).

3.2.3.4.2.1 Manifestationen bei der Gruppe zwischen 10 und 40 Unit IgM-aCL: Gesamt

Die Manifestationen bei dieser Titerhöhen waren wie folgt: 26 Patienten (43%) mit arterieller Manifestation, 38 (64%) mit venöser Manifestation, sieben Patienten (11,6%) mit gynäkologischer Manifestation. Ein kardiologisches Erscheinungsbild konnte bei einem Patienten (1,6%) festgestellt werden. Neurologische Symptome hatten 20 Patienten (33,3%), eine Thrombopenie konnte bei 10 Patienten (16,6%) beobachtet werden. In der Summe ergab dies 102 Manifestationen bei 98 Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei 16 Patienten (26,6%) gefunden werden. Positive Lupus Antikoagulanzen wurden bei 22 Patienten (36,6%) vorgefunden. Einen SLE hatten fünf der Patienten (8,3%). In 15 Fällen (25%) fanden die Thrombosen rezidivierend statt. Anamnestisch wurde bei sieben Patienten (11,6%) eine Tumorerkrankung ermittelt. Gerinnungsdefekte wurden bei 21 Patienten (35%) vorgefunden. Venöse Thrombosen traten in der Gesamtgruppe signifikant häufiger als arterielle Thrombosen auf [$\text{Chi}^2=4.0513$, $\text{p}=0.044$].

3.2.3.4.2.2 Manifestationen bei der Gruppe zwischen 10 und 40 Unit IgM-aCL: Männer

Bei männlichen Patienten verteilten sich die einzelnen Manifestationsformen wie folgt: 13 Patienten (50%) hatten eine arterielle Manifestation. Bei 16 Patienten (61,5%) war eine venöse Manifestation zu beobachten. Kardiologische Erscheinungsformen wurden in dieser Gruppe nicht beobachtet. Eine neurologische Symptomatik hatten sieben Patienten (26,9%). Eine Thrombopenie war in drei Fällen (11,5%) zu verzeichnen. In der Summe ergab dies bei männlichen Patienten 39 Manifestationen bei 26 Patienten. Thrombophile Risikofaktoren konnten bei acht Patienten (30,7%) beobachtet werden. Einen positiven Wert für LA hatten neun Patienten (34,6%) aus dieser Gruppe. Einen SLE konnte man bei einem Patienten (3,8%) registrieren. Bei 10 Patienten (38,4%) rezidierten die Thrombosen. Eine Tumorerkrankung konnte bei fünf Patienten (19,2%) ermittelt werden. Gerinnungsdefekte wurden bei acht Patienten (30,7%) vorgefunden.

3.2.3.4.2.3 Manifestationen bei der Gruppe zwischen 10 und 40 Unit IgM-aCL: Frauen

Innerhalb der weiblichen Gruppe wurden 13 Patientinnen mit arterieller Manifestation (23,5%) eines APS gefunden. 22 Frauen (64,7%) hatten eine Manifestation im venösen Stromgebiet. Gynäkologische Erkrankungen im Sinne eines APS wurden bei sieben Patientinnen (11,6%) beobachtet. Kardiologische Erkrankungsformen sah man bei einem Patientin (2,9%). Eine neurologische Symptomatik wurde bei 13 Frauen (38,2%) beobachtet. Thrombopenisch waren sieben Patientinnen (20,5%). In der Summe ergab dies 63 Manifestationen bei 34 Patientinnen. Thrombophile Risikofaktoren wurden hier bei acht Patientinnen (23,5%) registriert. 13 Frauen hatten positive LA (38,2%). Ein systemischer Lupus Erythematoses konnte bei vier Patientinnen (11,7%) gefunden werden. Bei fünf Frauen (14,7%) wurden rezidivierende Thrombosen beschrieben. Anamnestisch wurde bei zwei Patientinnen (5,8%) eine Tumorerkrankung ermittelt. Gerinnungsdefekte wurden bei 13 Patientinnen vorgefunden (38,2%).

3.2.3.4.3 Aufteilung in IgM Titergruppen: Gruppe über 40 Unit IgM-aCL

In dieser Gruppe wurden insgesamt 30 Patienten gefunden. Dies entsprach 11,4% aller Patienten. Das Durchschnittsalter lag bei $50,7 \pm 20,7$ Jahren. Von diesen Patienten hatten 17 (56,6%, $47,8 \pm 16,4$ Jahre) eine klinische Manifestation. Keine Manifestation hatten 13 Patienten (43,3%, $54,5 \pm 25,5$ Jahre).

Unter den Patienten der Gruppe hoher Titer befanden sich 12 Männer (40%, $63,9 \pm 18,7$ Jahre). Fünf hatten eine klinische Manifestation (41,6%, $55,6 \pm 21$ Jahre), sieben Patienten hatten keine (58,3%, $69,8 \pm 15$ Jahre).

Bei Betrachtung der weiblichen Patienten aus der Gruppe hoher Titer konnten 18 Personen ermittelt werden (60%, $41,9 \pm 17,4$ Jahre). Das sind entsprach 9,37% aller weiblichen Patienten. 12 Patientinnen wiesen eine klinische Manifestation auf (66,6%, $44,5 \pm 13,4$ Jahre). Keine Manifestation hatten sechs Frauen (33,3%, 36 Jahre $\pm 24,1$ Jahre).

3.2.3.4.3.1 Manifestationen bei der Gruppe über 40 Unit IgM-aCL Titer: Gesamt

Die Manifestationen bei Titerhöhen über 40 Unit IgG-aCL waren wie folgt: acht Patienten (47%) mit arterieller Manifestation, 11 Patienten (64,7%) mit venöser Manifestation, zwei Patienten (11,7%) mit gynäkologischer Manifestation. Ein kardiologisches Erscheinungsbild konnte bei drei Patienten (17,6%) festgestellt werden. Neurologische Symptome hatten fünf Patienten (29,4%), eine Thrombopenie konnte bei sechs Patienten (35,3%) beobachtet werden. In der Summe ergab dies 35 Manifestationen bei 17 Patienten. Thrombophile

Risikofaktoren konnten bei sieben Patienten (41,7%) dieser Gruppe gefunden werden. Positive Lupus Antikoagulanz wurden bei 13 Patienten (76,7%) vorgefunden. Einen systemischen Lupus Erythematodes hatten drei der Patienten (17,6%). In einem Fall (5,8%) fanden die Thrombosen rezidivierend statt. Anamnestisch wurde bei einem Patienten eine Tumorerkrankung (5,8%) ermittelt. Gerinnungsdefekte wurden bei vier Patienten (23,5%) vorgefunden.

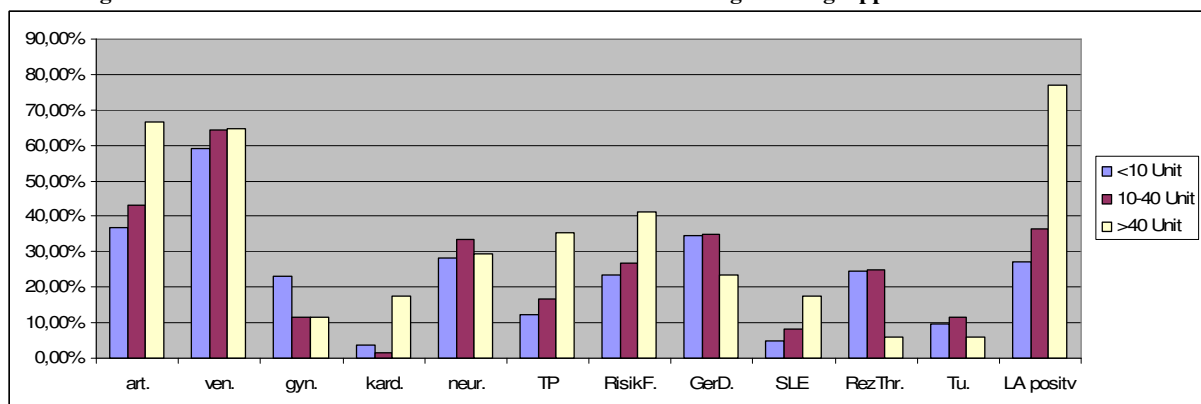
3.2.3.4.3.2 Manifestationen bei der Gruppe über 40 Unit IgM-aCL Titer: Männer

Bei männlichen Patienten verteilten sich die einzelnen Manifestationsformen wie folgt: zwei Patienten (66,6%) hatten eine arterielle Manifestation. Bei vier Patienten (80%) war eine venöse Manifestation eines APS zu beobachten. Kardiologische Erscheinungsformen wurden bei Männern nicht beobachtet. Eine neurologische Symptomatik wurde bei zwei Patienten (40%) registriert. Eine Thrombopenie war in einem Fall (20%) zu verzeichnen. In der Summe ergab dies bei männlichen Patienten in der Gruppe hoher Titer neun Manifestationen eines APS bei fünf Patienten. Thrombophile Risikofaktoren hatten drei Patienten (60%). Einen positiven Wert für LA hatten vier Patienten (80%) aus dieser Gruppe. Keiner hatte einen SLE. Bei einem Patienten (20%) rezidivierten die Thrombosen. Anamnestisch wurde bei keinem Patienten eine Tumorerkrankung ermittelt. Gerinnungsdefekte wurden ebenfalls bei keinem Patienten vorgefunden.

3.2.3.4.3.3 Manifestationen bei der Gruppe über 40 Unit IgM-aCL Titer: Frauen

Bei Frauen mit Titern über 40 Unit IgM-aCL wurden sechs Patientinnen (50%) mit arterieller Manifestation registriert. Sieben Frauen (58,3%) hatten eine Manifestation im venösen Stromgebiet. Gynäkologische Erkrankungen wurden bei zwei Patientinnen (16,6%) beobachtet. Kardiologische Erkrankungsformen sah man bei drei Patientinnen (25%). Eine neurologische Symptomatik wurde bei drei Frauen (29,4%) beobachtet. Thrombopenisch waren fünf Patientinnen (41,6%) dieser Gruppe. In der Summe ergab dies 26 Manifestationen bei 12 Patientinnen. Thrombophile Risikofaktoren wurden hier bei vier Patientinnen (33,3%) registriert. Neun Frauen (75%) hatten positive LA. Einen SLE konnte man bei drei Patientinnen (17,6%) finden. Bei keiner Frau wurden rezidivierende Thrombosen beschrieben. Bei einer Patientin (8,3%) konnte eine Tumorerkrankung ermittelt werden. Gerinnungsdefekte wurden bei vier Patientinnen (33,3%) vorgefunden.

Abbildung 59: Anteil der klinischen Manifestationen und Befunde bei IgM Titergruppen



3.2.3.4.5 Vergleich der IgM Titergruppen

Die drei Titergruppen werden in den folgenden Kapiteln bezüglich klinischer Manifestation und weiterer (siehe Tab. 8, 2.3) Befunde untereinander verglichen.

3.2.3.4.5.1 IgM Titergruppen: Verteilung

Die größte Patientengruppe war diejenige mit niedrigen Titern unter 10 Unit IgM-aCL (n=136). Weniger Patienten hatte Gruppe 2 mit mittleren Titern (n=98) und in Gruppe 3 über 40 Unit wurden noch 30 Patienten gemessen. Die Patientenanteile mit klinischer Manifestation waren innerhalb der Gruppen ähnlich. Bei Gruppe 1 hatten 59,5% (n=81) der Patienten eine klinische Manifestation, bei Gruppe 2 zu 61,2% (n=60) und Gruppe 3 zu 56,6% (n=17). Im Mittel waren dies zusammengefasst 59%. Zwischen den Gruppen konnte kein Unterschied in der Häufigkeit klinischer Manifestationen erkannt werden [$\chi^2 = 0.2084$ mit $fg = 2$, $p = 0.901$]. Der Frauenanteil lag in Gruppe 1 bei 72% (n=98), in Gruppe 2 bei 64% (n=63) und in Gruppe 3 bei 60% (n=18). In Gruppe 1 wurden mehr Männer als Frauen mit einer Manifestation gefunden (65% vs. 57%, $p = 0.4$). In Gruppe 2 (10 - 40 Units) war der Unterschied noch größer und lag bei 74% vs. 53% ($p = 0.07$). In Gruppe 3 hingegen waren 77% der Patienten mit Manifestation weiblich, nur 25% männlich ($p = 0.3$). In der Kontingenztafel wurde allerdings kein signifikanter Unterschied gefunden.

3.2.3.4.5.2 IgM Titergruppen: arterielle Manifestation

Der Anteil arterieller Manifestationen stieg von 37% (n=30) bei Titern <10 Unit auf 43,3% (n=26) bei 10-40 Unit hin zu 47% (n=8) bei > 40 Unit an. Diese Tendenz zu häufigeren arteriellen Thrombosen bei höheren IgM Titern konnte nicht bewiesen werden [$\chi^2 = 0.9064$, $fg = 2$, $p = 0.635$]. Männliche Patienten mit Titern bis 10 Units hatten zu 44% arterielle Manifestationen wohingegen Frauen dieser Titergruppe zu 33,9% arterielle Manifestationen aufwiesen ($p = 0.5$). Bei Gruppe 2 war der Unterschied etwas größer, hier hatten Männer in 50% und Frauen in 38% der Fälle eine arterielle Manifestation ($p = 0.5$). In Gruppe 3 lag der Unterschied bei 66% Männern vs. 50% Frauen ($p = 0.8$). Keiner der Vergleiche konnte als hinreichend signifikant betrachtet werden. Bei Männern stieg der Anteil arterieller Manifestation mit der Titerhöhe IgM-aCL leicht an. In Gruppe 1 hatten 44%, in Gruppe 2 50%, und in Gruppe 3 66,6% der Männer eine arterielle Manifestation ($p = 0.8$). Bei Frauen konnte ebenfalls ein leichter Anstieg arterieller Manifestationen von 34% bei Gruppe 1 zu 38% bei Gruppe 2 und 50% bei Gruppe 3 beobachtet werden ($p = 0.5$). Auch hierbei konnte kein signifikanter Unterschied beobachtet werden.

3.2.3.4.5.3 IgM Titergruppen: venöse Manifestation

Ein leichter Anstieg im Patientenanteil venöser Manifestationen konnte bei höheren Titergruppen beobachtet werden. 59% der Patienten (n=48) mit Titern <10 Unit hatten eine venöse Manifestation, bei 10-40 Unit waren es 64,3% (n=38) und bei >40 Unit 64,7% (n=11) [$\chi^2 = 0.3296$, $fg = 2$, $p = 0.848$].

3.2.3.4.5.4 IgM Titergruppen: gynäkologische Manifestation

In der Gruppe 1 mit Titern bis 10 Unit waren zu 23,2% (n=13) Patienten mit gynäkologischer Manifestation vertreten. In Gruppe 2 mit Titern zwischen 10 und 40 Unit sank der Anteil auf 11,6% (n=7) und bei Gruppe 3 über 40 Units konnte ein ähnlicher Anteil mit 11,7% (n=2) erkannt werden. Bei Prüfung wurde keine signifikante Verteilung beobachtet [$\chi^2 = 3.1200$, $fg = 2$, $p = 0.21$]. Der größte Patientenanteil lag in der Gruppe unter 10 Unit.

3.2.3.4.5.5 IgM Titergruppen: kardiologische Manifestation

Der höchste Anteil kardiologischer Manifestationen lag in der Gruppe hoher IgM-aCL Titer über 40 Unit bei 17,6% (n=3). Die Gruppen unter 10 Unit wiesen 3,7% (n=3) und zwischen 10 und 40 Unit 1,6% (n=1) auf. Insgesamt war die Fallzahl aber sehr gering.

Eine Prüfung ergab sich jedoch in der Kontingenztafel eine signifikante Verteilung mit Craddock-Flood's [$\chi^2 = 7.5939$ mit $fg = 2$, $n = 159$ und **p-konservativ=0.022**]. Mit höheren IgM Titern war ein höherer Anteil kardiologischer Manifestation vertreten.

3.2.3.4.5.6 IgM Titergruppen: neurologische Manifestation

Die Anteile der Patienten mit neurologischer Manifestation waren zwischen den IgM Titergruppen ähnlich verteilt. Gruppe 1 wies 28% (n=23), Gruppe 2 33% (n=20) und Gruppe 3 29% (n=5) auf. Der höchste Anteil neurologischer Manifestationen lag damit in der Gruppe mittlerer IgM-aCL Titer zwischen 10-40 Unit.

Auch bei dieser Manifestation wurde kein statistisch signifikantes Auftreten bei einer Titergruppe beobachtet [$\chi^2 = 0.4059$ mit $fg = 2$ und $p = 0.816$].

3.2.3.4.5.7 IgM Titergruppen: Thrombopenie

Bei Untersuchung der thrombopenischen Patienten hinsichtlich Ihrer Verteilung auf die IgM Gruppen wurden die größten Anteile bei Gruppe 3 beobachtet (35%, n=6). Bei Gruppe 1 waren es 12% (n=10) und bei Gruppe 2 16% (n=10). Ein signifikanter Unterschied konnte zwischen der Gruppe hoher Titer in Bezug zur Gruppe niedriger Titer beobachtet werden [$\chi^2=3.8671$, **p=0.049**]. Die Thrombopenie trat demzufolge häufiger bei Patienten mit hohen IgM-aCL Titern, als bei Patienten mit niedrigen Titern auf.

3.2.3.4.5.8 IgM Titergruppen: Rate der Manifestationen

Bei Überprüfung der Manifestationsraten konnten in der Gruppe bis 10 Unit folgende Zahlen festgestellt werden: Patienten mit einer Manifestation: 50 Personen; Patienten mit zwei Manifestationen: 20; Patienten mit drei Manifestationen: 11; Patienten mit vier Manifestationen: 0; Patienten mit fünf Manifestationen: 1.

Beim Titerbereich von 10-40 Unit wurden folgende Ergebnisse festgestellt: Patienten mit einer Manifestation: 30; Patienten mit zwei Manifestationen: 20; Patienten mit drei Manifestationen: 8; Patienten mit vier Manifestationen: 2; Patienten mit fünf Manifestationen: 0.

Analog wurden in der Gruppe hoher Titer über 40 folgende Anzahlen festgestellt: Patienten mit einer Manifestation: 4; Patienten mit zwei Manifestationen: 9; Patienten mit drei Manifestationen: 3; Patienten mit vier Manifestationen: 1; Patienten mit fünf Manifestationen: 0.

Tabelle 25 gibt darüber einen Überblick. Patienten die nur eine Manifestation aufwiesen waren am häufigsten in Gruppe 1 vertreten, und am seltensten in Gruppe 3. Zwei Manifestationen wurden am häufigsten bei IgM Titern zwischen 10-40 Units beobachtet, ebenso wie mit drei Manifestationen. Patienten mit vier Manifestationen waren am häufigsten in Gruppe 3 vertreten. Die Verteilung war für Patienten mit einer Manifestation signifikant [$\chi^2=8.6231$, $fg=2$, **p=0.013**]. Für zwei ($p=0.064$), drei ($p=0.26$), vier ($p=0.15$) und 5 Manifestationen ($p=0.61$) konnte jeweils keine Signifikanz erkannt werden [$\chi^2=5.4847$, $fg=2$, $p=0.064$], [$\chi^2=2.6369$, $fg=2$, $p=0.267$],

[Craddock-Flood's $\chi^2=3.6790$ mit $fg = 2$, $n = 158$ und p -konservativ = 0.158897], [Craddock-Flood's $\chi^2 = 0.9567$ mit $fg = 2$, $n = 158$ und p -konservativ = 0.619814].

Tabelle 25: Manifestationsraten in IgM-aCL Titergruppen

IgM Titer	1 Manifestation	2 Manifestationen	3 Manifestation	4 Manifestationen	5 Manifestationen
Gruppe 1: < 10 Units	61% (n=50)	24% (n=20)	13% (n=11)	0% (n=0)	1% (n=1)
Gruppe 2: 10 – 40 Units	50% (n=30)	50% (n=20)	26% (n=8)	3% (n=2)	0% (n=0)
Gruppe 3: > 40 Units	23% (n=4)	52% (n=9)	17% (n=3)	6% (n=1)	0% (n=0)

3.2.3.4.5.9 IgM Titergruppen: Thrombophile Risikofaktoren

Die höchsten Patientenanteile mit thrombophilen Risikofaktoren konnten in Gruppe 3 mit Titern über 40 Unit IgM gefunden werden (41%, n=7). Die Anteile für Gruppe 1 und 2 waren ähnlich verteilt mit 23% (n=19) und 26% (n=16). Im Kontingenzintervall ergab sich diesbezüglich keine signifikante Verteilung [$\chi^2 = 2.2610$, $fg=2$, $p=0.322875$].

3.2.3.4.5.10 IgM Titergruppen: Gerinnungsdefekte

Den höchsten Anteil Gerinnungsdefekte hatten Patienten mit Titern zwischen 10-40 Units (35%, n=21). Allerdings war der Anteil in der Gruppe 1 nur leicht geringer (34,6%, n=28). Patienten mit Titern über 40 Units hatten zu 23% Gerinnungsdefekte. Allerdings blieb auch hier der statistische Beweis aus [$\chi^2=0.86$, $fg=2$, $p=0.65$].

3.2.3.4.5.11 IgM Titergruppen: SLE

Die meisten SLE Patienten waren in der Gruppe hoher IgM Titer > 40 Units vertreten (17,6%, n=3). In der Gruppe 1 waren es lediglich 4,9% (n=4) und in Gruppe 2 8,3% (n=5). Die Fallzahl der Patienten mit SLE war insgesamt gering, so dass an dieser Stelle keine hinreichend signifikante Aussage getroffen werden konnte [Craddock-Flood's $\chi^2 = 3.3088$ mit $fg = 2$, $n = 158$ und p -konservativ = 0.191206].

3.2.3.4.5.12 IgM Titergruppen: Rezidivierende Thrombosen

Thromboserezidive wurden bei Gruppe 1 und 2 ähnlich häufig mit 24,6% (n=20) und 25% (n=15) beobachtet. Gruppe 3 hatte nur zu 5,8% (n=1) Patienten mit rezidivierenden Thrombosen. Im Kondifenzintervall ergab sich keine signifikante Verteilung [$\chi^2=3.0953$, $fg=2$, $p=0.212$].

3.2.3.4.5.13 IgM Titergruppen: Tumorerkrankung

Tumore traten bei Titergruppe 2 am häufigsten auf (11%, n=7). Gruppe 1 und 3 hatten zu je 9,8% (n=8) und 5,8% (n=1) Patienten mit einer Tumoranamnese. Auch hier ergab sich bei statistischer Prüfung kein signifikante Verteilung [$\chi^2=0.4984$, fg= 2, p=0.77].

3.2.3.4.5.14 IgM Titergruppen: LA positiv

Der höchste Patientenanteil mit LA wurde in der Gruppe hoher IgM-aCL Titer gefunden (76,74%). In Gruppe 1 wurden zu 27% (n=22) Patienten gefunden und in Gruppe 2 zu 36% (n=22). Dieser Anstieg stellte sich als signifikant heraus [$\chi^2=14.8295$ mit fg=2 und **p=0.000602**]. Patienten aus der Gruppe hoher IgM-aCL Titer hatten häufiger positive LA als diejenigen mit niedrigen IgM Titern.

3.2.3.4.6 IgM Titergruppen: Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse aus der Aufteilung nach IgM-aCL Titern

Tabelle 26: Zusammenfassung der Ergebnisse bei IgM Titern

Die venöse Thrombose trat in Titergruppe 1 (59% vs. 37%) und 2 (64% vs.43%) häufiger als die arterielle Thrombose auf (p=0.007 und p=0.044) (3.2.3.4.1/2).
Die kardiologische Manifestation trat bei hohen IgM Titern häufiger auf, als bei niedrigen Titern (17,6% vs. 3.7% und 1.6%, p=0.02). Allerdings wurden nur sehr geringe Fallzahlen beobachtet (n=9) (3.2.3.4.3)
Patienten mit hohen IgM Titern hatten häufiger Thrombopenien, als Patienten mit niedrigen Titern < 10 Units (35% vs. 12%) (3.2.3.4.3)
Patienten mit nur einer Manifestation waren am häufigsten in der Gruppe niedriger Titer vertreten (3.2.3.4.5)
Patienten mit hohen IgM Titern hatten häufiger positive Lupusantikoagulantien als Patienten mit niedrigen Titern (76,7% vs. 27%) (3.2.3.4.5).

3.2.3.5 Manifestationen in Abhängigkeit von LA

Bei dieser Untersuchung wurden klinische Manifestationen und Befunde in Abhängigkeit von positiven LA untersucht. Die nachfolgenden Kapitel teilen in eine Gruppe mit positiven und eine mit negativen LA ein.

3.2.3.5.1 Positive Lupusantikoagulationen

Es wurden 119 (42%) Personen mit positivem LA ermittelt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 57,7 ± 18,8 Jahren. 65 der Patienten (54,6%) hatten eine klinische APS Manifestation. Das Durchschnittsalter der Patienten mit klinischer Manifestation betrug 47,5 ± 15 Jahre. 54 Patienten (45%, 54,4 ± 20 Jahre) hatten keine klinische Manifestation. Die Manifestationen waren wie folgt verteilt: 29 Personen (44,6%) hatten eine arterielle Manifestation, 40 (61,5%) eine venöse, 12 Patientinnen (28,5%) ein gynäkologisches Krankheitsbild, fünf Patienten (7,6%) hatten kardiologische Manifestationen, 20 Patienten (30,7%) neurologische Befunde und 20 Patienten (30,7%) hatten eine Thrombopenie. In der Summe ergab dies 126 Manifestationen bei 65 Patienten. Insgesamt konnten bei Patienten mit positivem LA folgende Manifestationsraten erkannt werden: eine Manifestation: 27 Patienten, zwei Manifestationen: 21 Patienten, drei Manifestationen: 13 Patienten, vier Manifestationen: 3 Patienten, fünf Manifestation: 1 Patient (siehe Tab. 27). Bei Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose konnten 23 Patienten ermittelt werden. Gerinnungsdefekte wurden bei 17 Patienten (26%) gefunden. An einem systemischen Lupus Erythematodes waren 13 Personen (20%) erkrankt. Die Thrombosen waren in 15 Fällen (23%) rezidivierend. Einen Tumor in der Krankengeschichte hatten fünf Patienten (7,6%). Es konnten in der Gruppe positiver LA signifikant mehr Patienten mit Thrombopenien erkannt werden als in der Gruppe ohne LA [**Chi²= 14.7976** (p = 0.000120, zweiseitig, Yates-korrigiert, auch n<60)]. Nach statistischer Prüfung waren bei der Gruppe positiver LA die Manifestationsraten signifikant höher [**Craddock-Flood's Chi²=11.8668** mit fg = 4, n = 166 und p-konservativ = 0.018370]. Unter den Patienten mit LA gab es signifikant mehr Patienten mit einem SLE [**Chi²=19.2331, p=0.000012**, zweiseitig, Yates-korrigiert, auch n<60].

Tabelle 27: Manifestationsraten bei LA

	1 Manifestation	2 Manifestationen	3 Manifestationen	4 Manifestationen	5 Manifestationen
LA vorhanden	41% (n=27)	32% (n=21)	20% (n=13)	4% (n=3)	0% (n=0)
LA nicht vorhanden	60% (n=61)	29% (n=30)	9% (n=10)	1% (n=1)	0% (n=0)

3.2.3.5.1.1 Positive bei Männern

39 Personen (32,7%) mit positiven LA waren männlichen Geschlechts. Somit hatten 42,8% von allen Männern positive LA. Das Durchschnittsalter betrug 57,7 ± 18,8 Jahre. 23 (58,9%) der Männer wiesen eine klinische Manifestation eines APS auf. Deren Durchschnittsalter lag bei 52,7 ± 16 Jahren. 16 Männer (41%) mit positiven LA hatten keine Manifestation. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe belief sich auf 65 ± 19 Jahre. Im Einzelnen verteilten sich die Manifestationen wie folgt: 13 arterielle Manifestationen (56%), 15 venöse (65%), keine kardiologische, acht neurologische (34%) Manifestationen und vier Thrombopenien (17%) waren zu ermitteln.

In der Summe ergab dies 40 Manifestationen bei 39 Patienten. Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose konnten bei neun Patienten (39%) gefunden werden. Keiner der Patienten hatte Gerinnungsdefekte. Einen systemischen Lupus Erythematodes konnte man bei drei Patienten ermitteln (13%). Rezidivierende Thrombosen hatten acht Patienten (34%). Eine Tumorerkrankung konnte bei drei Patienten (13%) gefunden werden. Männer mit positiven LA hatten überhaupt keine Gerinnungsdefekte, wohingegen sie bei 17 Frauen (40,4% der Frauen mit pos. LA) gefunden wurden [$\text{Chi}^2=10.5980$, $\text{p}=0.0011$].

3.2.3.5.1.2 Positive bei Frauen

Bei 80 weiblichen Patienten (67,2%) konnten positive LA nachgewiesen werden. Somit hatten 41,6% aller Frauen positive LA. Unter diesen 80 Frauen konnten 42 Patientinnen (52%, 47 ± 17 Jahre) mit klinischer Manifestation beobachtet werden. 38 Frauen (47,5%, $49,9 \pm 19$ Jahre) hatten keine Manifestation. Die einzelnen Manifestationen waren folgende: Bei 16 Frauen (38%) wurde eine arterielle Manifestation gefunden, 25 (59%) hatten eine venöse Manifestation, 12 (28%) hatten gynäkologische Erkrankungen, bei 5 Patientinnen (11,9%) wurden kardiologische Erkrankungen gefunden. 12 Frauen (28,5%) hatten eine neurologische Manifestation und bei 16 Patientinnen (38%) wurde eine Thrombopenie ermittelt. In der Summe ergab dies 86 Manifestationen bei 42 Patientinnen. Risikofaktoren für die Thrombosenentstehung konnten bei 14 Frauen (33%) gefunden werden. Gerinnungsdefekte hatten 17 Patientinnen (40,4%). Bei 10 Frauen (23,8%) wurde ein systemischer Lupus Erythematodes gefunden. Rezidivierende Thrombosen wurden bei sieben Patientinnen (16%) beschrieben. Drei Frauen hatten eine Tumorerkrankung (4,7%).

3.2.3.5.2 Negative Lupusantikoagulantien

Keine nachweisbaren Lupusantikoagulantien hatten 164 Personen (59,9%). Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei $49,2 \pm 16$ Jahren. 101 dieser Patienten (61,5%, 51 ± 14 Jahre) hatten eine klinische APS Manifestation. 63 Patienten (38%, 50 ± 18 Jahre) hatten weder LA noch Manifestationen eines APS. Die Manifestationen waren folgendermaßen verteilt: 38 Personen (37%) mit arterieller Manifestation, 60 Patienten (50%) mit venöser Manifestation, 12 Patientinnen (18%) mit gynäkologischem Krankheitsbild, drei Patienten (2,9%) mit kardiologischen Manifestationen, 31 Patienten (30,6%) mit neurologischen Erkrankungen und sieben Patienten (6,9%) mit einer Thrombopenie. In der Summe ergab dies 151 Manifestationen bei 101 Patienten. Insgesamt konnten bei Patienten mit negativem LA folgende Manifestationsraten erkannt werden: eine Manifestation: 61 Patienten, zwei Manifestationen: 30 Patienten, drei Manifestationen: 10 Patienten, vier Manifestationen: 0 Patienten, fünf Manifestation: 0 Patienten. Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose konnten bei 22 Patienten (21,7%) ermittelt werden. Gerinnungsdefekte wurden bei 40 Patienten (39,6%) gefunden. An einem systemischen Lupus Erythematodes waren keine Personen erkrankt. Die Thrombosen waren in 23 Fällen (22,7%) rezidivierend. Einen Tumor in der Krankengeschichte hatten 12 Patienten (11,8%).

Im Vergleich konnten in der Patientengruppe mit negativen LA signifikant weniger thrombopenische Patienten erkannt werden als in der Gruppe mit positiven LA [$\text{Chi}^2= 14.7976$, $\text{p}=0.0001$]. Auch die Manifestationsraten waren bei der Gruppe negativer LA signifikant geringer als in der Gruppe positiver LA [Craddock-Flood's $\text{Chi}^2 = 11.8668$ mit $\text{fg} = 4$, $n = 166$ und $\text{p-konservativ} = 0.018370$].

3.2.3.5.2.1 Negative Lupusantikoagulantien bei Männern

Von den 164 Patienten ohne LA waren 52 Personen (31,7%) männlichen Geschlechts. 56 % alle Männer hatten somit keine LA. Das Durchschnittsalter betrug $47,2 \pm 16$ Jahre. 35 der Männer (67%, 57 ± 12 Jahre) wiesen eine Manifestation eines APS auf, 17 Männer hatten keine Manifestation eines APS (32%, 53 ± 17 Jahre). Im Einzelnen verteilten sich die Manifestationen wie folgt: 15 arterielle Manifestationen (42,8%), 21 venöse (60%), keine kardiologische, neun neurologische Manifestationen (25,7%) und 1 Thrombopenie (2,8%) waren zu ermitteln. In der Summe ergab dies 46 Manifestationen bei 35 Patienten. Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose konnten bei acht Patienten (22,8%) gefunden werden. 15 der Patienten (42,8%) hatten Gerinnungsdefekte. Einen systemischen Lupus Erythematodes konnte man bei keinem der Patienten ermitteln. Rezidivierende Thrombosen hatten 10 Patienten (28,5%). Eine Tumorerkrankung konnte bei 5 Patienten (14,2%) gefunden werden.

3.2.3.5.2.2 Negative Lupusantikoagulantien bei Frauen

Bei 112 Frauen (68,3%) konnten keine LA nachgewiesen werden. Dies entsprach 58,3% aller Frauen. Das Durchschnittsalter der Patientinnen lag bei $47,2 \pm 16$ Jahren. Von den 80 Frauen ohne LA konnte bei 66 Patientinnen (58,9%, $47,8 \pm 14$ Jahre) eine klinische Manifestation beobachtet werden, 46 Frauen (41%, 46 ± 18 Jahre) hatten keine klinischen Manifestationen. Die einzelnen Manifestationen waren folgende: Bei 23 Frauen (34,8%) wurde eine arterielle Manifestation gefunden, 39 (59%) hatten eine venöse Manifestation, 12 (18%) hatten gynäkologische Erkrankungen, bei drei Patientinnen (4,5%) wurden kardiologische Erkrankungen gefunden. 22 Frauen (33,3%) hatten eine neurologische Manifestation und bei sechs Patientinnen (9%) wurde eine Thrombopenie ermittelt. In der Summe ergab dies 105 Manifestationen bei 66 Patientinnen. Risikofaktoren für die Thrombosenentstehung konnten bei 14 Frauen (21%) gefunden werden. Gerinnungsdefekte hatten 25 Patientinnen (37,8%). Bei keiner Frau wurde ein systemischer Lupus Erythematodes gefunden. Rezidivierende Thrombosen wurden bei 13 Patientinnen (20%) beschrieben. Sieben Frauen hatten eine Tumorerkrankung (10,7%).

3.2.3.5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse bei Aufteilung nach Lupusantikoagulantien

Tabelle 28: Zusammenfassung der Ergebnisse bei LA

Es wurden mehr Thrombopenien bei Patienten mit positiven Lupusantikoagulantien gefunden (3.2.3.5.1)
Patienten mit positiven LA hatten höhere Manifestationsraten als ohne LA (3.2.3.5.1)
Männer mit positivem LA hatten seltener Gerinnungsdefekte als Frauen mit positivem LA (3.2.3.5.1)
Ein SLE wurde nur bei Patienten mit positivem LA gefunden (3.2.3.5.1)

3.2.3.6 Manifestationen bei LA im Vergleich mit hohen IgG-aCL Titern und hohen IgM-aCL Titern

In dieser wurden die Manifestationen und Befunde zwischen drei Gruppen verglichen: Gruppe 1 hatte positive LA, Gruppe 2 IgG-aCL über 40 Unit und Gruppe 3 IgM Titern über 40 Unit. Tabelle 29 zeigt alle Werte im Vergleich.

Tabelle 29: Vergleich der Patientengruppen mit LA und hohen IgG-aCL und IgM-aCL Titern

Vergleich LA <> IgG <> IgM	LA positiv			IgG über 40			IgM über 40		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	119 (42,04% von n=283)	39 (32,77% von n=119)	80 (67,22 von n=119)	37 (14,01% n=264)	15 (38,23% n=34)	22 (61,76% n=34)	30 (11,36% von n=264)	12 (40,00% von n=30)	18 (60,00% von n=30)
Durchschnittsalter x quer	50.6303	57.7436	47.1625	44.3243	47.0000	41.2857	50.7333	63.9167	41.9444
SD	18.3020	18.8285	17.1068	18.0571	23.9235	12.6813	20.7696	18.7445	17.4372
SEM	1.6777	3.0150	1.9126	2.9686	6.6352	2.7673	3.7920	5.4111	4.1100
Median	50	60	44	45	49	38	53	67	38
APS Manifestation vorhanden	65 (54,62% von n=119)	23 (58,79% von n=39)	42 (52,80% von n=80)	28 (75,76% von n=37)	11 (73,33% von n=15)	17 (77,27% von n=22)	17 (56,66% von n=30)	5 (41,66% von n=12)	12 (66,66% von n=18)
Arteriell	29 (44,61% von n=65)	13 (56,5% von n=23)	16 (38,09% von n=42)	16 (57,14% von n=28)	6 (54,54% von n=15)	10 (58,82% von n=17)	8 (47,05% von n=17)	2 (40% von n=5)	6 (50% von n=12)
Venös	40 (61,53% von n=65)	15 (65,21% von n=23)	25 (59,52% von n=42)	17 (60,71% von n=28)	7 (77,77% von n=15)	10 (58,82% von n=17)	11 (64,70% von n=17)	4 (80% von n=5)	7 (58,33% von n=12)
Gynäkologisch	12 (28,57% von n=65)	0	12 (28,57% von n=42)	4 (18,18% von n=28)	0	4 (23,52% von n=17)	2 (11,76% von n=17)	0	2 (16,66% von n=12)
Kardiologisch	5 (7,69% von n=65)	0	5 (11,90% von n=42)	3 (10,71% von n=28)	0	3 (17,64% von n=17)	3 (17,64% von n=17)	0	3 (25% von n=12)
Neurologisch	20 (30,76% von n=65)	8 (34,78% von n=23)	12 (28,57% von n=42)	11 (39,28% von n=28)	4 (36,36% von n=15)	7 (41,17% von n=17)	5 (29,41% von n=17)	2 (40% von n=5)	3 (25% von n=12)
Thrombopenie	20 (30,76% von n=65)	4 (17,39% von n=23)	16 (38,09% von n=42)	7 (25% von n=28)	2 (18,18% von n=15)	5 (29,41% von n=17)	6 (35,29% von n=17)	1 (20% von n=5)	5 (41,66% von n=12)

3.2.3.6.1 Manifestationen bei positiven LA

3.2.3.6.1.1 Allgemeiner Überblick

119 Patienten (42%, 50,6 ± 18 Jahre) hatten positive LA. 54,6% dieser Patienten hatte eine klinische Manifestation. Davon hatten 29 Patienten (44,6%) eine arterielle Manifestation, 40 eine venöse (61,5%), 12 ein gynäkologische (28,5%) Manifestationen, fünf (7,6%) hatten eine kardiologische Manifestation, 20 Patienten (30,7%) hatten neurologische Symptome und 20 Patienten (30,7%) wiesen eine Thrombopenie auf. Im Vergleich

war der Anteil der Patienten mit Manifestation bei positiven LA und hohen IgM-aCL Titern ähnlich (54% vs. 56%). Im Vergleich der drei Gruppen hatten Patienten mit hohen IgG-aCL Titern mit 75,7% den höchsten Anteil klinischer Manifestationen. Dies stellte eine signifikante Erhöhung im Vergleich zur Gruppe der auf LA positiven Patienten dar [Chi²=4.3588, **p = 0.0368**]. Der Vergleich zur Gruppe hoher IgM-aCL konnte allerdings keine statistische Signifikanz [Chi²=1.9209, p=0.165]. Die Patienten der Gruppe positiver LA und hoher IgM-aCL hatten mit 50,6 ± 18 Jahren und 50,7 ± 20 Jahren ein ähnliches Alter. Die Patienten der IgG Gruppe waren mit 44 ± 18 Jahren sechs Jahre jünger als die der beiden anderen Gruppen.

3.2.3.6.1.2 Vergleich Männer vs. Frauen mit positiven LA

Von 39 Männern (57,7 ± 18 Jahre) hatten 58,7% eine klinische Manifestation. Davon hatten 13 Patienten (56,5%) eine arterielle Manifestation, 15 (65,2%) eine venöse, keiner hatte eine kardiologische Manifestation, acht Patienten (34,7%) hatten neurologische Symptome und vier Patienten (17,3%) wiesen eine Thrombopenie auf. Bei Frauen waren 42 Patientinnen (52,8%, 47 ± 17 Jahre) mit positiven LA vertreten. Darunter hatten 16 eine arterielle Manifestation (38%), 25 (59,5%) eine venöse, 12 (28,5%) hatten eine gynäkologische Manifestation, fünf (11,9%) hatten eine kardiologische Manifestation, 12 Patientinnen (28,5%) hatten neurologische Symptome und 16 Patienten (38%) wiesen eine Thrombopenie auf.

In der LA Gruppe war der Anteil an Männern mit 32% am geringsten. In der IgG und IgM Gruppe stieg der Anteil leicht auf 38% und 40% an. Männer waren auch hier mit 57 ± 18 Jahren etwa 10 Jahre älter als Frauen (47 Jahre). Der Altersunterschied war in der Gruppe der IgM Titer am größten, dort waren Männer etwa 22 Jahre älter als Frauen (63 vs. 41 Jahre). Der geringste Altersunterschied lag hingegen in der IgG-aCL Gruppe, dort konnten nur sechs Jahre Unterschied (47 vs. 41 Jahre) beobachtet werden. Während die arterielle Manifestation bei Frauen mit positivem LA zu 38% auftrat, hatten Männer mit 56% einen höheren Anteil. Allerdings war diese Verteilung nicht signifikant unterschiedlich [Chi²=1.3645, p=0.242]. Patienten mit venöser Manifestation waren zu 65% unter Männern und zu 59% unter Frauen vertreten. Der Patientenanteil mit arterieller Manifestation blieb bei den jeweiligen Gruppen ebenfalls ähnlich: 56% bei positivem LA, 54% bei IgG und leicht gesunken mit 40% bei IgM. Der Anteil venöser Manifestationen war bei der Gruppe mit positivem LA am geringsten (65%), bei IgG lag er bei 77% und bei IgM bei 80%. Diese Verteilung war in der Kontingenztafel jedoch nicht signifikant [Craddock-Flood's Chi² = 2.2102 mit fg = 2, n = 43 und p-konservativ = 0.331]. Kardiologische Manifestationen hatte keiner der Männer. Auch bei IgG-aCL und IgM-aCL Titern war kein Mann vertreten. Die insgesamt sehr kleine Fallzahl kardiologischer Manifestation im Gesamtkollektiv (n=9) mag hier eine Ursache sein. Die neurologische Manifestation war in der LA Gruppe wie auch in den anderen Gruppen ähnlich verteilt mit 34%, 36% und 40%. Thrombopenien waren bei Männern der LA Gruppe seltener als bei Frauen in dieser Gruppe (17% vs. 38%). Auch bei den anderen beiden Gruppen lag diese Verteilung auf ähnlichem Niveau (IgG: 18% Männer vs. 29% Frauen, IgM: 20% Männer vs. 41% Frauen). Signifikant war dieser Unterschied in der LA Gruppe allerdings nicht [Chi²=2.0976, p=0.147].

3.2.3.6.2 IgG über 40 Unit

3.2.3.6.2.1 Allgemeiner Überblick

Von 37 Patienten (44,3 ± 18 Jahre) mit hohen IgG-aCL Titern (>40 Units) hatten 75,2% eine klinische Manifestation. Dies stellte im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen den höchsten Anteil dar und war im

Vergleich zur Gruppe der LA signifikant höher ($p=0.036$). Insgesamt hatten 16 Patienten (57,1%) eine arterielle Manifestation, 17 (60,7%) eine venöse, 4 (18,1%) eine gynäkologische Manifestationen, 3 (10,7%) hatten eine kardiologische Manifestation, 11 Patienten (39,2%) hatten neurologische Symptome und sieben Patienten (25%) wiesen eine Thrombopenie auf.

3.2.3.6.2.2 Vergleich Männer vs. Frauen mit Titern über 40 Unit IgG-aCL

Von 15 Männern (38%, 47 ± 23 Jahre) mit IgG-aCL Titern über 40 Unit hatten 73,3% eine klinische Manifestation. Davon hatten 6 Patienten (54,5%) eine arterielle Manifestation, 7 (77,7%) eine venöse, keiner hatte eine kardiologische Manifestation, vier Patienten (36,6%) hatten neurologische Symptome und zwei Patienten (18,1%) wiesen eine Thrombopenie auf.

Bei Frauen war die Verteilung ähnlich, es hatten insgesamt 22 Frauen (61%, 41 ± 12 Jahre) IgG-aCL Titer über 40 Unit. Auch hier wiesen über 70% (77,3%) der Patienten eine klinische Manifestation auf. 10 Patientinnen (58%) hatten eine arterielle Manifestation, 10 (58%) eine venöse, vier eine gynäkologische (23%) Manifestation, 3 (17,6%) hatten eine kardiologische Manifestation, sieben Patientinnen (41%) hatten neurologische Symptome und fünf Patienten wiesen eine Thrombopenie auf (29,4%). Die venöse Manifestation war unter Frauen geringer (58,8%) als unter Männern (77,7%) dieser Gruppe. Allerdings war kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0.739$). Auch in dieser Gruppe hatten Frauen häufiger Thrombopenien als Männer (29,4% vs. 18,8%), der Unterschied erwies sich allerdings auch hier als nicht signifikant [$\chi^2=0.4482$, $p=0.50320$].

3.2.3.6.3 IgM über 40 Unit

3.2.3.6.3.1 Allgemeiner Überblick

Insgesamt waren in der Gruppe mit hohen IgM aCL Titern 30 Patienten vertreten (11,3%, $50,7 \pm 20$ Jahre). 56,6% dieser Patienten hatten eine klinische Manifestation. Davon hatten acht Patienten (47%) eine arterielle Manifestation, 11 (64,7%) eine venöse, zwei hatten gynäkologische Manifestationen (11,7%), drei hatten eine kardiologische Manifestation (17,6%), fünf Patienten (29,4%) hatten neurologische Symptome und sechs Patienten (35%) wiesen eine Thrombopenie auf.

3.2.3.6.3.2 Vergleich Männer vs. Frauen mit Titern über 40 Unit IgM-aCL

Es wurden insgesamt 12 Männer (40%, $63,9 \pm 18$ Jahre) und 18 Frauen (60%, $41,9 \pm 17$ Jahre) mit IgM-aCL Titern über 40 Unit gefunden. 41,6% der Männer und 66,6% der Frauen hatten eine klinische Manifestation. Bei Männern hatten zwei Patienten (40%) eine arterielle Manifestation, vier eine venöse (80%), keiner hatte eine kardiologische Manifestation, zwei Patienten (40%) hatten neurologische Symptome und ein Patient (20%) wies eine Thrombopenie auf.

Bei Frauen hatten sechs Patienten (50%) eine arterielle Manifestation, sieben eine venöse (58,3%), zwei eine gynäkologische Manifestation (16,6%), drei hatten eine kardiologische Manifestation (25%), drei Patientinnen (25%) hatten neurologische Symptome und fünf (41,6%) wiesen eine Thrombopenie auf. Insgesamt waren die Fallzahlen in der Gruppe hoher IgM Titer sehr gering ($n=30$). Davon hatten insgesamt 17 eine klinische Manifestation (5 Männer, 12 Frauen). Auch in dieser Gruppe waren der Frauenanteil bei venösen Manifestationen geringer als bei Männern, allerdings blieb der statistische Nachweis auch hier aus [$\chi^2=0.0869$, $p=0.768$]. Es wurden in dieser Gruppe mehr Männer mit neurologischer Symptomatik gefunden als Frauen

(40% Männer vs 25% Frauen). Allerdings konnte dies ebenfalls nicht bewiesen werden [$\text{Chi}^2=0.0012$, $p=0.972$]. So wie auch in den anderen beiden Gruppen hatten Frauen mehr Thrombopenien als Männer (41% vs. 20%). Die geringe Fallzahl macht dieses Ergebnis aber ebenfalls nicht statistisch haltbar [$\text{Chi}^2=0.0869$, $p=0.768$].

3.2.3.6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse im Vergleich LA vs. IgG vs. IgM

Patienten mit hohen IgG-aCL Titern hatten signifikant häufiger klinische Manifestationen als Patienten mit positiven LA [$\text{Chi}^2=4.3588$, $p=0.036$] (vgl.3.2.3.6.2).

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

5.1.1 Ergebnisse Gesamtkollektiv

1. Von insgesamt 283 Patienten wiesen 166 (58,7%) Patienten eine klinische APS Manifestation auf und 117 (41,3%) hatten keine entsprechende Manifestation. Im Kollektiv waren 91 Männer (32,1%) und 192 Frauen (67,8%) vertreten (siehe 3.1.1). Dabei hatten 56% der Frauen und 63% der Männer klinische APS Manifestationen anhand der gültigen Definitionskriterien (siehe 3.2.2)
2. Die häufigste Manifestation war die venöse Thrombose, sie trat bei 100 Patienten auf (35,5%) und manifestierte sich überwiegend als tiefe Bein- und Beckenvenenthrombose (24%) (siehe 3.1.2).
3. Die arterielle Thrombose war nach der venösen die zweithäufigste Manifestation (23,7%). Der Anteil arterieller Manifestationen stieg signifikant mit steigendem Patientenalter. Am häufigsten manifestierte sie sich in Form von Schlaganfällen und transitorisch-ischämischen Attacken (12%) (siehe 3.1.1).
4. Thrombopenien waren signifikant mit einem positiven LA Test verknüpft. Alle anderen klinischen Manifestationen zeigten keine Abhängigkeit von LA (siehe 3.1.6).
5. Die Rate der APS Manifestationen war von der Höhe des IgG-aCL Titers abhängig. Je höher, desto häufiger traten Manifestationen auf (siehe 3.1.9).

5.1.2 Aufteilung nach Patientenalter

1. Den höchsten Patientenanteil mit klinischen APS Manifestationen hatten Männer im Alter zwischen 51-70 Jahre. Die Reihenfolge unter den Altersgruppen war folgende: am häufigsten traten sie in Gruppe 2 auf (31-50 Jahre, 65%), gefolgt von Gruppe 3 (51-70 Jahre, 62%) und 4 (über 70 Jahre, 45%). Am seltensten waren sie in Gruppe 1 aufgetreten (unter 30 Jahre, 43%) (siehe 3.2.1.1).
2. Die Häufigkeit arterieller Manifestationen stieg signifikant mit zunehmendem Patientenalter (siehe 3.2.1.1.1)
3. Junge Frauen hatten signifikant häufiger venöse als arterielle Thrombosen (3.2.1.1.2)
4. Gynäkologische Manifestationen (z.B. Abort, Präeklampsie, HELLP Syndrom) traten insbesondere bei der Altersgruppe 2 auf (3.2.1.1.3).
5. Thrombophile Risikofaktoren wurden am häufigsten in der ältesten Altersgruppe 4 (44%) und am seltensten in der jüngsten Altersgruppe 1 gefunden (12,5%) (siehe 3.2.1.3.1).
6. Die venöse Thrombose war die dominierende Erkrankung bei jungen Patienten, die arterielle Manifestation bei alten Patienten (siehe 3.2.1.4/7).

5.1.3 Aufteilung nach Geschlecht

1. Frauen hatten häufiger venöse als arterielle Thrombosen (59% venös vs. 36% arteriell)(siehe 3.2.2.2).
2. Neurologische Manifestationen waren bei Männern häufiger als eine Thrombopenie (siehe 3.2.2.2).
3. Männer waren 8 Jahre älter als der gesamte Altersdurchschnitt und 12,5 Jahre älter als Frauen (siehe 3.2.2.2).
4. Eine kardiologische Manifestation wurde insgesamt sehr selten angetroffen (n=9), allerdings hatte keiner der Männer eine solche Erkrankung, sie trat ausschließlich bei Frauen auf (siehe 3.2.2.2).

5.1.4 Aufteilung nach Manifestationen

1. Die arterielle Manifestation trat im starken Zusammenhang mit neurologischer Symptomatik auf. 72,5% der Patienten die eine arterielle Symptomatik hatten, wiesen auch neurologische Manifestationen auf (siehe 3.2.3.2.3).
2. Eine zusätzliche neurologische Symptomatik wurde am häufigsten bei Patienten gefunden, die sowohl eine arterielle und venöse Manifestation hatten (3.2.3.2.6).
3. Thrombophile Risikofaktoren wurden am häufigsten in der Gruppe arterieller Manifestationen gefunden (3.2.3.2.8)
4. Positiv auf LA waren am häufigsten Patienten mit kombinierter arteriell-venöser Manifestation (3.2.3.3.13).

5. Patienten mit Thrombopenie waren in 74% positiv für LA. Patienten mit neurologischer Manifestation hatten in nur 39% der Fälle positive LA. (siehe 3.2.3.3.13).

5.1.5 Aufteilung nach Laborparametern

1. Patienten mit niedrigen Titern IgG wiesen häufiger venöse Thrombosen auf und hatten häufiger Gerinnungsdefekte als Patienten mit hohen Titern. Ebenfalls hatten Patienten mit niedrigen Titern IgG seltener LA als Patienten mit hohen Titern (3.2.3.3.1).
2. Patienten mit hohen IgG-Titern hatten häufiger arterielle Thrombosen als Patienten mit mittleren Titern. (3.2.3.3.4)
3. Bei hohen IgG-aCL Titern war die Rate klinischer APS Manifestationen höher, als bei niedrigen Titern (3.2.3.3.4).
4. Patienten mit hohen IgG-aCL Titern hatten häufiger LA (3.2.3.3.4)
5. Eine venöse Thrombose war bei IgM Titern unter 40 häufiger als eine arterielle Thrombose (unter 10 Unit: 59% venös vs. 37% arteriell, $p=0.007$; 10-40 Unit: 64% venös vs. 43% arteriell $p=0.044$) (3.2.3.4.6).
6. Patienten mit hohen IgM Titern hatten häufiger Thrombopenien als Patienten mit niedrigen IgM Titern < 10 Units (35% vs. 12%) (3.2.3.4.6)
7. Patienten mit nur einer einzigen klinischen Manifestation waren am häufigsten in der niedrigsten IgM - Titergruppe vertreten (3.2.3.4.6).
8. Patienten mit hohen IgG-aCL Titern hatten häufiger eine klinische APS Manifestation als Patienten mit LA (3.2.3.6).

Tabelle 30: Alle Manifestationen unter den Patienten mit klinischer Manifestation (n=166)

1	Venös	100 Patienten	60,2%
2	Arteriell	67 Patienten	40,3%
3	Neurologisch	51 Patienten	30,7%
5	Gynäkologisch (n=108)	23 Patientinnen	21,3%
4	Thrombopenie	27 Patienten	16,2%
6	Arteriell & Venös	16 Patienten	9,6%
7	Kardiologisch	8 Patienten	4,8%

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1 Alter und Geschlecht im Gesamtkollektiv

Das Erstmanifestationsalter bei Patienten mit klinisch manifestem APS Syndrom wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und schwankt je nach Kollektiv und Autor zwischen 32 bis 41 Jahren (Piette and Cacoub 1998). Insgesamt sind Frauen zwei- bis fünfmal häufiger betroffen als Männer. (Wilson, Gharavi et al. 1999; Tsapanos, Kanellopoulos et al. 2000; Lockshin 2001; Miyakis, Lockshin et al. 2006; Pierangeli, Chen et al. 2006; Robertson and Greaves 2006).

Die Patienten aus der vorliegenden Untersuchung waren in 192 Fällen Frauen (67,8%) und in 91 Fällen Männer (32,16%). Die vorliegende Geschlechterverteilung liegt etwas unter den Literaturangaben. Dort wird das Verhältnis weiblich:männlich mit 82%:18% (Cervera, Piette et al. 2002), 79%:21% (Reshetniak, Alekberova et al. 2003), 87%:13% (Boura, Tselios et al. 2004) und 86%:14% (Munoz-Rodriguez, Font et al. 1999) beschrieben. Das Alter der Frauen lag bei 47 ± 16 Jahren, das der Männer bei 55 ± 18 und insgesamt bei 49 ± 17 Jahren.

Bei einer Studie an 1000 APS Patienten war der Altersdurchschnitt auf ähnlichem Niveau und lag bei 46 ± 14 Jahren (Cervera, Piette et al. 2002). Die Patienten der vorliegenden Untersuchung waren im Vergleich 3 Jahre älter. Frauen mit APS sind den Literaturangaben zufolge jünger als Männer. (Piette and Cacoub 1998; Cervera, Piette et al. 2002). Insofern könnte der etwas jüngere Alterdurchschnitt in Zusammenhang mit der Geschlechterverteilung stehen, da in dem vorliegenden Kollektiv 14% weniger Männer vertreten waren.

Auch in der vorliegenden Untersuchung waren Frauen im Mittel um 12,5 Jahre (21,5%) jünger als männliche Patienten. Ursächlich hierfür könnten hormonelle Faktoren sowie die Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen in gebärfähigem Alter sein. Männer in der Normalbevölkerung scheinen erst später und womöglich aufgrund atherosklerotischer Faktoren an Thrombosen zu erkranken (Coon 1977).

APS Patienten deren Lebensalter über 50 Jahren liegt, sind häufiger männlichen Geschlechts (Cervera, Piette et al. 2002). Die vorliegende Arbeit bestätigt dies: In den hohen Altergruppen waren signifikant mehr Männer vertreten als in den jungen Altersgruppen (vgl. 3.2.2.1.1).

Insofern scheint die Zunahme thrombotischer Risikofaktoren bei zunehmendem Alter eine wichtige Rolle bei der Diagnostik zu spielen. Unklar ist, bei welchem Alter ein primäres APS „de novo“ praktisch nicht mehr auftritt und die aPL Antikörper aufgrund altersbedingter Ursachen entstehen. Eine solche Grenze wird ab 60 Jahren vermutet, ältere APS Patienten treten Literaturangaben zufolge nur selten auf (Font, Lopez-Soto et al. 1991; Rosove and Brewer 1992; Khamashta and Asherson 1995).

Das Alter wird daher in den aktuellen APS Diagnosekriterien von 2006 als thrombophiler Faktor berücksichtigt (Miyakis, Lockshin et al. 2006). Demzufolge sollten Patienten mit dem Risikofaktor „Alter“ (>55 Jahre bei Männern, >65 Jahre bei Frauen) in eine gesonderte Gruppe eingeteilt werden.

4.2 Aufteilung nach Alter, Geschlecht und Manifestation

4.2.1 Klinische Manifestationen im Gesamtkollektiv

Eine dominierende Stellung unter den klinischen Manifestationen nahm die venöse Manifestation ein. Bei 35,3% der Patienten wurde eine entsprechende Diagnose gefunden und auch in der Literatur hat sie einen hohen Stellenwert. Dies gilt insbesondere für die tiefe Beinvenenthrombose, die als häufigste Manifestationsform beschrieben wird (37,2%) (Cervera, Piette et al. 2002). In der vorliegenden Untersuchung war sie mit einem Anteil von 24,7% vertreten und bestätigt diese Literaturangabe. Arterielle Thrombosen wurden bei 23,6% der Patienten beobachtet. Bei einer Studie an 1000 APS Patienten wurde ein ähnlicher Anteil in Höhe von 22,9% beobachtet. APS Patienten mit einer Thrombopenie wurden in dieser Untersuchung in 19% der Fälle beobachtet. In der Literatur werden sie mit einem Anteil von 21% beschrieben. Neurologische Manifestationen konnten mit 19,4% wesentlich häufiger beobachtet werden als es in der Literatur beschrieben ist (3,4%) (Cervera, Piette et al. 2002).

Sehr geringe Patientenzahlen wurden hingegen bei der kardiologischen Manifestation gefunden. Eine Herzklappenerkrankung wurde lediglich bei 3,8% der Patienten beobachtet. In der Literatur wird die Prävalenz mit 19% angegeben, wobei vor allem die Mitralklappe (91%) am häufigsten betroffen ist (Munoz-Rodriguez, Reverter Calatayud et al. 2002). Dieser Unterschied kann in der klinischen Ausrichtung der Hämostaseologischen Ambulanz begründet sein. Die hier erhobenen Zahlen sind nicht mit jenen aus spezialisierten immunologischen Abteilungen mit umfangreicher Diagnostik zu vergleichen.

Gerinnungsdefekte wurden in 30% der Fälle registriert und waren damit annähernd so häufig wie die venöse Thrombose. Erniedrigte Gerinnungsfaktoren sind bei APS Patienten ein bekanntes laborchemisches Merkmal: So wurde ein verminderter Faktor XII bei APS Patienten in Verbindung mit Spät-Aborten beobachtet (Carmona, Lazaro et al. 2006). Jones et al. finden ebenfalls erniedrigte Faktor XII Werte bei APS Patienten und konnten dabei Anti-XII-Antikörper nachweisen. Diese Antikörper traten insbesondere dann auf, wenn auch positive LA vorlagen (Jones, Gallimore et al. 1999). Dabei sollen aPL-Autoantikörper eine entscheidende Rolle spielen. Sie konkurrieren mit Gerinnungsfaktoren um katalytische, phospholipidhaltige Oberflächen. Vor allem anti- β 2GPI-Komplexe scheinen eine besonders hohe Affinität zu Gerinnungsfaktoren aufzuweisen (de Groot and Derksen 2004). Sie können nicht nur bei APS, sondern auch durch oxidativen Stress, Apoptose oder den programmierten Zelltod entstehen (Valesini and Alessandri 2005). Allerdings ist der Zusammenhang eines spezifischen Antikörpers, oder einer ganzen Gruppe von Antikörpern und ihrer Affinität zu Gerinnungsfaktoren noch nicht hinreichend geklärt (Valesini and Alessandri 2005).

Weitere Antikörper sind in diesem Zusammenhang Anti-Thrombin Antikörper. Bei 20% einer Gruppe von 120 APS Patienten wurden IgG-Anti-Thrombin Antikörper und bei 23% IgM-Anti-Thrombin Antikörper gefunden. Davon hatten 67% eine thrombembolische Manifestation und man konnte eine starke Korrelation von Anti-Thrombin-Antikörpern und β 2-GPI, aCL und LA beobachten (Miesbach, Matthias et al. 2005). Thrombin-reaktive aCL-Antikörper können unter anderem mit APC, Plasmin und tPA reagieren und sind auch bei APS Patienten beschrieben worden (Hwang, Yang et al. 2003; Lu, Horizon et al. 2005).

Neben der Inhibition von FXII und Thrombin wird auch die erworbene APC-Resistenz in Zusammenhang mit aPL-Antikörpern beschrieben (Gardiner, Cohen et al. 2006). APC katalysiert die Inaktivierung von Faktor Va.

Es konnte gezeigt werden, dass AntiProthrombinantikörper diese Inaktivierung inhibierten und zu einer starken thrombophilen Risikoerhöhung bei APS Patienten führten (Galli, Willems et al. 2005).

Thrombophile Risikofaktoren (Bettlägerigkeit, Rauchen, Adipositas, Hyperhomocysteinämie, Hyperlipidämie, orale Kontrazeption bei Frauen) lagen bei der vorliegenden Untersuchung bei insgesamt 21,2% der Patienten vor. Vor allem Rauchen, Immobilisation, vorherige Thrombosen, Operationen und die Einnahme oraler Kontrazeptiva stellen Einflussfaktoren dar, die bei Diagnosestellung berücksichtigt werden müssen (Finazzi, Brancaccio et al. 1996; Rosendaal 1997; Glueck, Lang et al. 1999; Petri 2000; Erkan, Yazici et al. 2002; Akimoto, Kobayashi et al. 2005; Turiel, Sarzi-Puttini et al. 2005). Die klinische Untersuchung und Diagnose sind insbesondere auf die individuelle Risikostruktur eines Patienten auszurichten. Eine mangelhafte Berücksichtigung dieser Faktoren kann häufig die Ursache von Fehldiagnosen sein (Erkan 2006). Es ist allerdings unklar, wie stark der Einfluss dieser Risikofaktoren auf die immunologische Entzündungsreaktion und den folgenden prothrombotischen Status ist (Asherson, Cervera et al. 2006). Der multifaktorielle Charakter der APS Erkrankung erschwert dabei die Diagnose. Als Haupteffektoren der Entzündungsreaktion bei APS werden das Komplement System und Serin Proteasen angesehen. Als „inflammatorische Schauplätze“ sind zum einen das Gefäßendothel und zum anderen Thrombozyten beschrieben worden (Pierangeli, Chen et al. 2006). Dabei erhält unter anderem die erhöhte Expression von Tissue Faktor (TF) und dessen Rolle als Entzündungsmediator eine zentrale Bedeutung. So wurde beispielsweise p38-mitogen-activated protein kinase (p38MAPK), das in Kooperation mit faktor-kappa-B (kB) zu einer Expression von TF auf Plättchen und Endothel führte, bei APS Patienten als wesentliche Komponente einer Inflammation beschrieben (Lopez-Pedraza, Buendia et al. 2006). Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit alternativer Therapien, da durch spezifische Hemmung dieser Faktoren die Inflammation bei APS gezielt eingedämmt werden könnte (Pierangeli, Chen et al. 2006).

Neben den genannten Faktoren zählen auch Tumoren als allgemeine thrombophile Risikoquelle, wobei vor allem venöse Thrombembolien beobachtet werden (Bick 2006). Daher wird eine Thromboseprophylaxe auch für Tumorpatienten empfohlen (Bick 2006). Bei einer Studie von Zuckerman et al. wurde bei 22% von 216 Tumorpatienten aCL-Antikörper gefunden (Zuckerman, Toubi et al. 1995). Die Thromboserate dieser Patienten war durch die Präsenz von aCL Antikörpern erhöht. Bei einer weiteren Untersuchung an 33 asiatischen Patienten mit Tumor-Assoziierter Thrombose wurde ebenfalls eine hohe Prävalenz (60%) von aCL-Antikörpern beschrieben. Dort wurden vor allem Anti-β2-GPI gefunden (46.9%). Die insgesamt häufigste tumorassoziierte Manifestation ist die venöse Thrombose (87,9%) (Yoon, Wong et al. 2003). Welcher Faktor im Tumorgewebe für die aPL Produktion verantwortlich gemacht werden kann ist dabei unklar. Allerdings werden apoptotische Prozesse als potentielle Mediatoren einer aPL-Antikörper Genese angesehen (Valesini and Alessandri 2005).

Bei einer Untersuchung an 58 aPL-positiven Patienten mit Tumoranamnese konnte ein Zusammenhang zwischen aPL-Antikörpern und dem Thromboserisiko gefunden werden. Dabei war zwar die Präsenz der Antikörper, nicht aber deren Titerhöhe mit einem Thromboserisiko assoziiert. Patienten mit lymphoproliferativen und hämatologischen Tumoren hatten seltener Thrombosen als Patienten mit soliden Tumoren (Miesbach, Scharrer et al. 2006).

Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes (SLE) wurden in der vorliegenden Untersuchung nur selten gefunden (8,8%). Bei einer Studie 1000 APS Patienten von Cervera et al. wurden hingegen 36,3% APS Patienten beobachtet, die an einem zusätzlichen SLE erkrankt waren (Cervera, Piette et al. 2002). In einer vergleichbaren Untersuchung mit geringerer Fallzahl wurde ebenfalls bei 38% der APS Patienten ein SLE

diagnostiziert (Munoz-Rodriguez, Font et al. 1999). Die Zusammenhänge zwischen SLE und APS werden als „fließend“ beschrieben. Die Abgrenzung dieser beiden Erkrankungen auf der Ebene klinischer Manifestationen ist aufgrund häufiger Überschneidungen nicht hinreichend geklärt und klinisch schwierig (Mackworth-Young 2006).

In den APS-Diagnosekriterien aus dem Jahr 1999 („Sapporo Kriterien“) wurde daher ein „sekundäres APS“ definiert, wenn zusätzlich ein SLE vorlag (Wilson, Gharavi et al. 1999). Die revidierten Diagnosekriterien unterscheiden mittlerweile nicht mehr in primär und sekundär, sondern empfehlen aufgrund der Überschneidungen die Bezeichnung von „APS mit Koexistenz eines SLE“ (Miyakis, Lockshin et al. 2006).

Das vergleichsweise geringere Auftreten von SLE Patienten in der vorliegenden Untersuchung kann mit der Patientenstruktur und Ausrichtung der hämatologischen Ambulanz in Zusammenhang stehen. Immunologische Stationen an rheumatologischen Zentren haben ein höheres Aufkommen von SLE Patienten.

4.2.2 Aufteilung nach Alter

Bei der Aufteilung nach Lebensalter wurden jeweils vier Gruppen gebildet:

Die Gruppen 1 bis 4 umfassten 1) Patienten bis 30 Jahre, 2) zwischen 30-50 Jahre, 3) zwischen 51-70 Jahre und 4) über 70 Jahre.

4.2.2.1 Klinische Manifestationen bei Patienten bis 30 Jahre

Die kleinste der Altersgruppen bildeten Patienten unter 30 Jahre. Insgesamt wurden dort 37 Patienten registriert (Altersmedian 25 Jahre). Dies entsprach 13,1% des Gesamtkollektivs. In einer Studie an 1000 APS Patienten wird das Alter bei Erstmanifestation bei 34 ± 13 Jahren angegeben (0-81 Jahre, Median: 31 Jahre). 2,8% der dort untersuchten Patienten (n=28) wiesen APS Symptome bereits in einem Alter von 15 Jahren auf (Cervera, Piette et al. 2002). Bei einer prospektiven Untersuchung mit einem Beobachtungsraum von 5 Jahren bezüglich thrombotischer Risikofaktoren bei APS lag das Durchschnittsalter bei 37 ± 10 Jahren (Turiel, Sarzi-Puttini et al. 2005). Eine Reihe weiterer Untersuchungen zeigt, dass das erste thrombotische Ereignis üblicherweise bei Patienten ab einem Alter von 30 Jahren auftritt. Bei Patienten über 60 Jahren ist es selten zu beobachten (Asherson, Khamashta et al. 1989; Font, Lopez-Soto et al. 1991; Rosove and Brewer 1992; Vianna, Khamashta et al. 1994; Cabral, Cabiedes et al. 1995; Khamashta, Cuadrado et al. 1995; Krnic-Barrie, O'Connor et al. 1997; Asherson, Cervera et al. 1998).

In einem Review von Piette et. al. bezüglich des Manifestationsbeginns bei APS werden neun Autoren mit Arbeiten aus den Jahren 1989 – 1998 aufgeführt (Piette and Cacoub 1998). Das Erstmanifestationsalter lag dabei in sechs Fällen unter 40 Jahren (32,7 bis 38,5 Jahre) und in drei Fällen über 40 Jahren (41,2 bis 45,5 Jahre).

Das Alter von Gruppe 1 lag somit etwa 10 Jahre unter dem in der Literatur angegebenen Erstmanifestationsalter. 16 von 37 Personen (43,3%) hatten eine klinische APS Manifestation. Dies war weniger als in Gruppe 2 (65,4%) [$\text{Chi}^2=4.7981$, $p=0.028491$].

Der Hauptteil thrombotischer Manifestationen entfiel in dieser jungen Gruppe auf das venöse Stromgebiet (81,3%). Eine arterielle Manifestation wurde lediglich bei zwei Patienten (5%) gefunden. Insgesamt war bei Männern und Frauen bis 30 Jahre die venöse Manifestation häufiger als die arterielle Manifestation. Dies war bei Frauen signifikant [$\text{Chi}^2=8.4000$, $p=0.003752$], bei Männern war die Fallzahl sehr gering (n=4).

Bei Patienten die bereits in der Kindheit (<15 Jahre) APS Symptome entwickelten, werden vor allem jugulare Venenthrombosen beobachtet. Ältere Patienten (>50 Jahre) erleiden häufiger Schlaganfälle oder eine Angina-Pectoris Symptomatik (Cervera, Piette et al. 2002). Auch bei der vorliegenden Untersuchung trat die arterielle Manifestation bei jungen Patienten deutlich in den Hintergrund (3.2.1.1). Sie lag bei allen anderen Altersgruppen an zweiter oder sogar erster Stelle in der Häufigkeit. In der jüngsten Altersgruppe war sie seltener als die neurologische Manifestation (25% der Patienten).

Erkan et al. überprüften, welche Risikofaktoren mit der Thromboseentstehung bei Patienten mit primärem APS verantwortlich zu machen sind. Dabei waren eine Schwangerschaft und operative Maßnahmen mit dem höchsten Risiko verbunden. Sie waren vor allem mit der venösen Thrombose assoziiert. Bluthochdruck und Rauchen hatten einen Einfluss auf das Entstehen einer arteriellen Thrombose (Erkan, Yazici et al. 2002).

Epidemiologische Untersuchungen zur Entstehung venöser Thrombosen in der Normalbevölkerung berichten, dass junge Patienten unter 40 Jahren am häufigsten an venösen Thrombosen erkrankten (Rosendaal 1997).

Thrombosen bei Kindern werden fast ausschließlich im venösen Schenkel beobachtet. Je jünger eine Person, desto mehr verschiedene Risikofaktoren würden zur Manifestation einer Thrombose benötigt. Während es bei Kindern meist drei bis vier Risikofaktoren seien, sind es bei jungen Erwachsenen nur zwei oder mehr Faktoren (Rosendaal 1997).

Im Wesentlichen basiert die venöse Thrombose auf der Virchowschen Trias: Stase, Gefäßwandveränderung und Hyperkoagulabilität. Thrombophile Risikofaktoren (siehe Tab. 8, S.22) die darauf Einfluss haben können, traten in der Altersgruppe 1 (unter 30 Jahre) am seltensten auf (12,5% vs. 19,4% bei Gruppe 2; 35% bei Gruppe 3; 44% bei Gruppe 4).

Vor allem bei Frauen könnte der Summeneffekt aus epidemiologischen und immunologischen Faktoren eine Rolle spielen. Der Ort der Thrombose könnte durch epidemiologische und allgemeine Risikofaktoren begünstigt sein. Die Summe aller weiteren Risikofaktoren, darunter auch aPL Antikörper, könnte somit zu einer manifesten Thrombose an der durch Alter und Geschlecht determinierten Lokalisation führen. Dabei ist allerdings nicht geklärt, ob aPL-Antikörper den gleichen Einfluss auf das arterielle und das venöse Gefäßsystem haben (de Groot and Derksen 2004).

Gegen die Annahme eines gleichwertigen Einflusses spricht folgende Untersuchung: aPL Antikörper waren bei 128 jungen Patienten (18-45 Jahre) mit stattgehabter TIA oder ischämischem Schlaganfall kein Risikofaktor für die Entstehung eines weiteren ischämisch arteriellen Ereignisses oder gar für andere thrombotische Komplikationen (van Goor, Alblas et al. 2004). In einer anderen Untersuchung waren hingegen Patienten mit APS-assoziiertem Schlaganfall signifikant jünger als Patienten mit atherosklerotisch begründetem Schlaganfall (Levine, Brey et al. 1995). Weiterhin wird berichtet, dass das isolierte Auftreten aPL Antikörpern kein unabhängiger Risikofaktor für das Erleiden eines Schlaganfalls ist (Muir, Squire et al. 1994).

Die gynäkologischen, neurologischen und kardiologischen Manifestationen sowie die Thrombopenie waren im Vergleich zu anderen Altersgruppen nicht unterschiedlich verteilt. Hinsichtlich thrombophiler Risikofaktoren, Gerinnungsdefekten, einem SLE, rezidivierenden Thrombosen und Tumorerkrankungen konnte kein Unterschied zu den anderen Altersgruppen gefunden werden (siehe 3.2.1.4).

4.2.2.2 Klinische Manifestationen bei Patienten zwischen 31 und 50 Jahre

Diese Altersklasse stellt die größte Gruppe dar (110 Patienten, 38,9%). Der Altersmedian dieser Gruppe lag bei 39 Jahren. Dieses Ergebnis entspricht den Literaturangaben hinsichtlich Altersverteilung und Manifestationsbeginn (32-41 Jahre) (Asherson, Khamashta et al. 1989; Font, Lopez-Soto et al. 1991; Rosove and Brewer 1992; Vianna, Khamashta et al. 1994; Cabral, Cabiedes et al. 1995; Khamashta, Cuadrado et al. 1995; Krnic-Barrie, O'Connor et al. 1997; Asherson, Cervera et al. 1998).

Es befanden sich 72 Patienten mit klinischer APS Manifestation in dieser Altersgruppe (64,5%). In dieser Altersgruppe waren im Vergleich zu Gruppe 1 und 4 am häufiger klinische APS Manifestationen vertreten [$\text{Chi}^2=4.7981$, $p=0.028491$] und [$\text{Chi}^2=4.2969$, $p=0.038182$].

In Gruppe 3 (51 – 70) waren klinische Manifestation auf einem ähnlich hohen Niveau (62,5%). Insgesamt hatten die 206 Patienten aus den Altersgruppen 31 – 70 Jahre ein Durchschnittsalter von 49.2 ± 11.2 Jahren, was im Vergleich zu Literaturangaben um 10 Jahre höher liegt (Finazzi, Brancaccio et al. 1996; Finazzi 1997; Cervera, Piette et al. 2002; Soltesz, Veres et al. 2003).

Bei Frauen aus dieser Altersgruppe konnte, wie schon bei Frauen unter 30 Jahren, eine signifikant höhere Anzahl venöser gegenüber arterieller Manifestation gefunden werden [$\text{Chi}^2=8.3165$, $p=0.003929$]. Auch im Vergleich zur gynäkologischen Manifestation traten die venösen Thrombosen häufiger auf [$\text{Chi}^2=6.1967$, $p=0.012799$] und waren damit die dominanteste Form bei Frauen. Venöse Thrombosen waren bei jungen Frauen in 75% der Fälle zu finden und verringerten sich auf 58,2% bei den 31-50-jährigen Frauen. Bei allen weiteren Manifestationen konnten keine Unterschiede zwischen den anderen Altersgruppen festgestellt werden. Auch bei Vergleich der Laborwerte für IgG-aCL, IgM-aCL und LA gab es keine Unterschiede.

4.2.2.3 Klinische Manifestationen bei Patienten zwischen 51 und 70 Jahre

Diese Altersklasse stellte die zweitgrößte Gruppe dar (33,9%). Der Altersmedian lag bei 58,5 Jahren.

Bei dieser Altersgruppe wurde ein ähnlich hoher Manifestationsanteil wie bei den 31-50-jährigen Patienten gefunden. Der Überschuss venöser Thrombosen im Vergleich zu arteriellen Thrombosen war nicht so ausgeprägt wie bei den jüngeren Altersgruppen.

Frauen dieser Altersgruppe zeigten signifikant mehr arterielle Manifestation als Frauen der Altersgruppe von 31-50 Jahre [$\text{Chi}^2=5.8477$, $p=0.015597$]. Diese Beobachtung kann im Zusammenhang mit der Zunahme atherosklerotischer Veränderungen bei steigendem Lebensalters bewertet werden. Daneben muss die Prävalenz von aCL-Antikörpern bei älteren Normalpersonen berücksichtigt werden. Sie treten mit zunehmendem Alter auf (Petri 1996). Das Vorkommen von aCL Antikörpern wird begünstigt durch: regelmäßige Medikamenteneinnahme (Piette 1996), Rheuma Faktoren (Guerin, Feighery et al. 1997), monoklonalen Gammopathien unklaren Ursprungs (Krause, Cohen et al. 1992), fortgeschrittene Nieren- und Leberinsuffizienzen (Piette, Cacoub et al. 1994; Quintarelli, Ferro et al. 1994), Polymyalgia Rheumatica/Arteritis Temporalis (Chakravarty, Pountain et al. 1995), Myeloproliferativen Erkrankungen sowie Lymphome und Tumore (Piette 1996). Sie müssen bei der Diagnose des APS berücksichtigt werden.

So war bei einer prospektiven epidemiologischen Untersuchung bei 70 Patienten mit aPL-Antikörpern (Durchschnittsalter: 69 Jahre) ein Tumor die häufigste mit aPL Antikörpern assoziierte Erkrankung (Schved,

Dupuy-Fons et al. 1994). Bei einer weiteren Untersuchung an 360 Patienten aus der italienischen Antiphospholipid-Kartei wurden allerdings nur vier Patienten mit einer Neoplasie, einem Non-Hodgkin Lymphom, beschrieben (Finazzi, Brancaccio et al. 1996).

Die Fahndung nach Tumoren wird in der APS Diagnostik bereits lange gefordert. Allerdings liefern die Ergebnisse aus Kohortenuntersuchungen unterschiedliche Ergebnisse. Einen Richtwert oder eine signifikante Assoziation bestimmter Tumortypen zur Antikörpergenese ist nicht bekannt (Piette and Cacoub 1998).

Bei der vorliegenden Studie wurde kein erhöhtes Auftreten von Tumorerkrankungen bei APS Patienten registriert (vgl. 3.1.7 & 3.2.3.7). Es wird beschrieben dass die venöse Thrombose eher mit Tumorerkrankungen assoziiert als eine arterielle Thrombose (Blom, Doggen et al. 2005). In der vorliegenden Untersuchung war der Anteil an Tumorerkrankungen bei der Patientengruppe mit venöser Thrombose allerdings nicht erhöht.

Bei 13 von 33 Frauen (36,3%) von Gruppe 3 wurden thrombophile Risikofaktoren gefunden. Im Vergleich hatten nur 10 von 55 Frauen (18%) von Gruppe 2 entsprechende Faktoren. Das statistisch nötige Signifikanzniveau wurde dabei nur knapp unterschritten [$\chi^2=3.7711$, $p=0.052144$].

Diese Altersgruppe könnte ein Schwellenalter darstellen bei dem es zur Abnahme venöser und Zunahme arterieller Thrombose bei APS kommt. Bis zu dieser Altersgruppe trat die venöse Thrombose am häufigsten auf. Bei Frauen zwischen 51 – 70 Jahre waren arterielle und venöse Thrombosen etwa gleich häufig verteilt (arteriell: 57,6%; venös: 51,5%) und bei der Gruppe über 70 Jahre war die arterielle Thrombose schließlich häufiger als die venöse Thrombose (61% vs. 50%). Vor allem bei Männern war der Anteil arterieller Manifestation hoch. Frauen wiesen in der hohen Altersgruppe über 70 Jahre immer noch mehr venöse als arterielle Thrombosen auf (75% vs. 37,5%). Daneben hatten Frauen der Altersgruppe 51-70 besonders häufig neurologische Manifestationen (45,5%). Bei den Laborparametern IgG-, IgM-aCL und LA konnten keine Unterschiede zu anderen Altersgruppen beobachtet werden.

4.2.2.4 Klinische Manifestationen bei Patienten über 70 Jahre

Diese Patientengruppe stand mit 40 Patienten (14,1%) an dritter Stelle und wies ein ähnlich großes Patientenaufkommen wie die Gruppe der unter 30-jährigen auf. Aufgrund der vergleichsweise geringen Größe und des untypischen Alters für ein APS muss gerade hier nach alternativen Ursachen für die Thromboseentstehung gefahndet werden. Bei der relativ kleinen Gruppe hatten insgesamt 18 Patienten klinische Manifestationen (45%). Männer hatten zu 52,3% und Frauen zu 38,1% klinische Manifestationen. Dabei wurde bei Männern in 80% der Fälle eine arterielle und in 30% eine venöse Manifestation gefunden. Bei Frauen war das Bild genau umgekehrt, hier hatten 37,5% eine arterielle und 75% eine venöse Thrombose. Die Beobachtung der relativ höheren Anzahl von Risikofaktoren (44,4%) und einer höheren Tumorrates (22,2%) kann wohl aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Altersgruppe eher als Tendenz interpretiert werden (siehe 4.2.2.3). Der Zusammenhang von aPL Antikörpern mit Tumorerkrankungen (Piette and Cacoub 1998) und weiteren Nebenerkrankungen ist in 4.2.2.3 diskutiert. In Bezug auf die Manifestationstypen und die laborchemischen Parameter gab es bei dieser Altersgruppe keinen Unterschied zu den anderen Altersgruppen.

4.2.3 Aufteilung nach Geschlecht und klinischer Manifestation

4.2.3.1 Überblick

An dieser Stelle soll die Verteilung von Manifestationen unter den Geschlechtern besprochen werden. Sie werden in Tabelle 15 dargestellt und die Ergebnisse sind in 3.2.2.1 aufgeführt.

Bei 166 der 283 Patienten (58,6%) konnte eine klinische Manifestation des APS beobachtet werden.

Die Voraussetzungen für die Verdachtsdiagnose eines APS und die nachfolgende Fahndung nach aPL Antikörpern sind a) das Vorliegen eines SLE, b) eine Schwangerschaftskomplikation, c) arterielle oder venösen Thrombosen vor dem 45 Lebensjahr, d) rezidivierende Thrombosen oder e) eine Thrombose an einer ungewöhnlichen Lokalisation (Derksen and de Groot 2004). Bei den vorliegenden Daten hatten Patienten mit positiven Laborwerten in 58,7% der Fälle klinische Manifestationen eines APS. Wie Patienten zu behandeln sind, die positiv auf LA oder aCL- Antikörper sind, aber keine bisher definierte klinische Manifestation (arterielle oder venöse Thrombose oder gynäkologische Manifestation) und damit kein definitives APS haben, bleibt die Frage weiterer Untersuchungen. Eine präventive Antikoagulation dieser aPL-positiven Patienten ohne Manifestation wird aber nicht empfohlen.

Neben der thrombophilen Komponente eines APS sind bereits neurologische Krankheitsbilder, pulmonale Hypertonien, alveoläre Hämorrhagien, ein ARDS, avaskuläre Knochennekrosen und cutane Manifestation beschrieben worden, die aus der derzeitigen Definition eines APS herausfallen würden (Asherson, Cervera et al. 2006).

Zwischen Männern und Frauen konnte kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit klinischer Manifestation gefunden werden. Obwohl 64% der Männer und Frauen nur in 56% eine klinische Manifestation aufwiesen, war der Unterschied statistisch nicht signifikant (3.2.2.1).

4.2.3.2 Verteilung der einzelnen Manifestationen bei Männern und Frauen

Die Untersuchung der einzelnen Manifestationen unter den Geschlechtern sollte Verteilungsunterschiede innerhalb der Manifestationsgruppen aufklären. Zunächst fiel das Alter der Patientengruppen auf: Frauen waren um 12,5 Jahre jünger (Median) als Männer. Frauen stellten etwa 2/3 der insgesamt beobachteten Patienten dar. Bei Frauen ist die Diagnosebreite um die gynäkologische Manifestation größer. Schwangerschaft und orale Kontrazeption sind weitere geschlechtsspezifische Risikofaktoren für venöse Thrombosen. Diese weibliche Dominanz wird auch in anderen Untersuchungen an großen Patientenkollektiven bestätigt wobei insbesondere tiefe Beinvenenthrombosen häufig auftreten (Calvo Romero, Bureo Dacal et al. 2002; Cervera, Piette et al. 2002). Weitere häufige Manifestationen bei Frauen waren in dieser Untersuchung vor allem die neurologische Manifestation und die Thrombopenie (3.2.2).

Bei Männern wurde eine Häufung venöser Thrombosen gegenüber arteriellen Thrombosen nicht beobachtet. Sie traten im Patientenkollektiv der Männer mit 62,1% zwar häufiger als die arterielle Thrombose auf (48,3%), waren aber im Vergleich nicht signifikant häufiger. Eine Disposition zur venösen Thrombose beim weiblichen Geschlechts aufgrund eines unterschiedlichen Risikoprofils kann bei diesem Befund eine Rolle spielen (Rosendaal 1997). Auch bei Männern war die neurologische Manifestation die häufigste nicht-thrombotische Erscheinungsform eines APS.

Thrombopenien traten bei Männern insgesamt selten auf (8,62%). Frauen wiesen hier wesentlich höhere Anteile auf (20,37%), allerdings erreichte der Unterschied kein signifikantes Niveau. Die Thrombozytopenie wurde bereits als Vorläufer eines APS beschrieben. Ähnlich einem SLE dessen erste klinische Manifestation ebenfalls eine Thrombopenie sein kann, aus der sich konsekutiv das Vollbild eines SLE entwickelt (Harris, Gharavi et al. 1985). Bei einer Untersuchung an 1000 SLE Patienten, mit und ohne APS, konnte für die Thrombozytopenie aber keine erhöhte Prävalenz bei manifestem APS erkannt werden (Cervera, Khamashta et al. 1999). Bei einer Untersuchung an 171 Patienten mit APS wurde die Prävalenz einer Thrombopenie mit 23,4% angegeben. Dabei wiesen die untersuchten Patienten allerdings keine klinischen oder serologischen Merkmale auf, anhand derer man sie von Patienten ohne Thrombozytopenie hätte unterscheiden können (Cuadrado, Mujic et al. 1997).

Die Thrombozytopenie zählt, nach den für diese Arbeit gültigen Diagnosekriterien (Wilson, Gharavi et al. 1999), zu den sogenannten „Minor Criteria“. Sie tritt regelmäßig bei einem APS auf und ist üblicherweise mild ausgeprägt (70-120/nl). Eine Intervention ist in der Regel nicht notwendig. Obwohl niedrige Thrombozytenzahlen durchaus als Einzelmanifestation bei einem APS vorkommen können, ist die Thrombozytopenie meist auch mit anderen Manifestationen vergesellschaftet (Cuadrado, Mujic et al. 1997).

Kardiologische Manifestationen traten bei Männern dieses Kollektivs nicht auf. Ein Mitralklappenprolaps tritt laut Literatur bei 3-4% der Normalbevölkerung auf und ist häufiger bei Frauen vorhanden (Angella and Lewis 1999). Die Fallzahl der Frauen mit kardiologischen Manifestationen (n=9) war allerdings in der vorliegenden Untersuchung sehr gering.

Bei Frauen wurden venöse Thrombosen häufiger beobachtet als bei Männern. Keine Unterschiede waren hingegen in der Häufigkeit neurologischer und thrombopenischer Manifestationen zu finden (vgl. 3.2.2.2).

Bei Abwesenheit von aPL-Antikörpern stellen erhöhte Östrogen Spiegel während einer Schwangerschaft ein erhöhtes Thromboserisiko dar (Turiel, Sarzi-Puttini et al. 2005). Es wird von 19 APS Patienten berichtet, die während einer Schwangerschaft, der postpartalen Phase oder bei Einnahme oraler Kontrazeption eine Thrombose erlitten. Als Standardprophylaxe wird bei schwangeren APS-Patienten Aspirin in Kombination mit Heparin empfohlen (Tincani, Branch et al. 2003).

Erkan et al. registrierten anhand von Daten einer Querschnittsuntersuchung bei APS Patienten signifikant höhere Raten von venös-thrombotischen Ereignissen, ausgelöst durch eine Schwangerschaft, in sonst asymptomatischen, aber aPL-positiven Frauen (Erkan, Yazici et al. 2002). Die orale Kontrazeption erhöhte dabei das Thromboserisiko sowohl im venösen als auch im arteriellen Schenkel (Erkan, Yazici et al. 2002).

Vor allem bei Vorliegen eines Anti-Thrombin (AT) Mangels erhöhen orale Kontrazeptiva das Risiko eines venös-thrombotischen Ereignisses bereits um das 8-fache und bei Trägern der Faktor V Leiden Mutation um das 4-fache (Kearon, Crowther et al. 2000).

Venöse Thrombosen können aber auch durch weitere Risikofaktoren hervorgerufen werden. Dies können erhöhte Homocystein Spiegel, eine Prothrombin Mutation G20210A, ein Anti-Thrombin Mangel, Protein S und Protein C Mangel, die Faktor V Leiden Mutation, Tumore, ein nephrotisches Syndrom (ATIII Verlust) und erhöhte Spiegel von Gerinnungsfaktoren sein (Blom, Doggen et al. 2005).

4.2.4 Aufteilung nach Manifestationen

4.2.4.1 Patienten mit klinischer APS Manifestation

Die Patienten mit klinischer APS Manifestation hatten ein Durchschnittsalter von $50,9 \pm 16$ Jahren. Bei Frauen lag es bei $47,3 \pm 14,8$ Jahre, bei Männern bei $57,6 \pm 16,2$ Jahre.

In der Literatur wird bei APS ein Geschlechterverhältnis von 82% Frauen zu 18% Männern (5:1) beschrieben (Cervera, Piette et al. 2002). In der vorliegenden Studie liegt es bei 2:1. Dies könnte unter anderem an dem höheren Anteil von Patienten mit primärem APS (PAPS) liegen: Der Anteil der Patienten mit sekundärem APS (SAPS) lag bei lediglich 7%. Zur Geschlechterverteilung von Patienten mit PAPS findet sich in der Literatur ein Verhältnis von 3,5:1 (Cervera, Piette et al. 2002). Der Anteil der SAPS Patienten am Kollektiv scheint einen Einfluss auf das Alter und auf die Geschlechterverteilung zu haben. SAPS Patienten waren einer Untersuchung zufolge durchschnittlich acht Jahre früher erkrankt und waren häufiger weiblichen Geschlechts als PAPS Patienten (Camps Garcia, Fernandez Nebro et al. 2004). Bei einem Vergleich von SAPS und isolierten rheumatischen Erkrankungen, bei denen aCL Antikörper vorlagen, wurde ebenfalls ein jüngeres Alter für SAPS Patienten festgestellt (Unikiene and Misiuniene 2003). Eine weitere Gruppe berichtet klinisch-immunologische Unterschiede zwischen SAPS und PAPS an 300 Patienten und beschreibt für SAPS ein durchschnittlich fünf Jahre jüngeres Patientenalter als bei PAPS (31 ± 11 vs. 36 ± 7 Jahre) (Reshetniak, Alekberova et al. 2003). Teilweise werden für PAPS Patienten häufiger thrombotische Ereignisse beschrieben als bei SAPS Patienten. Daneben wurde für PAPS Patienten auch eine längere Krankheitsdauer beschrieben (Reshetniak, Alekberova et al. 2003). Der höhere Anteil von PAPS Patienten passt daher zu dem höheren Lebensalter der Patienten in der vorliegenden Studie. Es bleibt abzuwägen, ob das Alter ein klinischer Parameter zur Unterscheidung von PAPS und SAPS sein könnte. Ein jüngeres Alter würde auf zusätzliche systemisch-immunologische Einflussfaktoren oder Erkrankungen hindeuten.

4.2.4.2 Klinische Manifestationsgruppen

An dieser Stelle werden die Ergebnisse der Manifestationsgruppen diskutiert. Jede Gruppe (siehe 3.2.3.2) wird mit einem separaten Kapitel eingeleitet und besprochen. Die Tabellen 15 bis 21 im Tabellenanhang und 22 – 24 zeigen die ermittelten Daten in der Übersicht.

4.2.4.2.1 Patienten mit arterieller Manifestation

Bei 67 Patienten konnte eine arterielle Manifestation des APS gefunden werden. Dies waren 40,4% aller Patienten mit klinischer APS Manifestation. Damit stand sie an zweiter Stelle in der Häufigkeit nach der venösen Manifestation, die mit 60,2% den größten Anteil aufwies und dabei signifikant häufiger war als die arterielle Manifestation [$\chi^2=12.3378$, $p = 0.000444$].

Venöse Manifestationen kommen auch in der Literatur häufiger vor als arterielle Manifestation (Calvo Romero, Bureo Dacal et al. 2002; Cervera, Piette et al. 2002). Dennoch finden sich Unterschiede im Vergleich zu Studien mit kleineren Fallzahlen: So werden beispielsweise bei 90 israelischen APS Patienten in 51,1% der Fälle arterielle Manifestationen und nur in 45,6% venöse Manifestationen beschrieben (Marai, Levi et al. 2001). Bei einer retrospektiven Untersuchung von 61 Patienten und einem Beobachtungszeitraum von 77 Monaten wurden keine Unterschiede bezüglich arterieller und venöser Thrombosen beschrieben (Krnice-Barrie, O'Connor et al.

1997). Regionale Unterschiede und Selektionskriterien können hierbei eine wesentliche Rolle spielen (Garcia-Carrasco, Galarza et al. 2007).

Darüber hinaus nimmt das Problem der Diagnosestellung bei einem APS Verdacht eine zentrale Rolle ein. Bei einer Analyse zur Studiengestaltung und Patientenauswahl wird deutlich, dass die APS Diagnose für den klinischen Alltag herausfordernd ist. Studienergebnisse können durch Aufnahme falsch-positiver Patienten bei Fehlinterpretation der Laborchemie verfälscht werden. Die tatsächlichen Verteilungsmuster von klinischen Manifestationen werden häufig verschleiert (Erkan 2006).

Bei Betrachtung der Altersverteilung arterieller Manifestationen ergab sich in der vorliegenden Untersuchung ein Altersmedian von 53 Jahren. Männer waren im Mittel 61,5 Jahre und Frauen 52 Jahre alt. Insgesamt waren Patienten mit arterieller Manifestation vier Jahre älter (8,2%) als die Gesamtgruppe mit klinischer Manifestation. Ältere Patienten sind nach Literaturangaben häufiger männlich, haben häufiger Schlaganfälle und eine Angina-Pectoris Symptomatik (Cervera, Piette et al. 2002). In der vorliegenden Untersuchung hatten 48,3% der Männer eine arterielle Manifestation. Bei Frauen waren es nur 36,1% was die Literaturangaben ebenfalls bestätigt. Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (siehe 3.2.2.2). Risikofaktoren für die Entstehung einer Thrombose konnten in der arteriellen Gruppe bei 41,8% der Patienten beobachtet werden, in der venösen Gruppe waren es nur 23% der Patienten. Dieser Unterschied war signifikant [$\text{Chi}^2=5.8218$, $p=0.015829$]. Er wird bereits in den revidierten Diagnosekriterien von 2006 berücksichtigt (Erkan 2006; Miyakis, Lockshin et al. 2006).

In diesem Zusammenhang weist eine japanische Arbeit auf vier weitere thrombophile Risikofaktoren bei APS hin: 1) vorangegangene Thrombosen, 2) Hypertonus, 3) Diabetes mellitus und 4) zusätzliches Vorliegen eines positiven LA Tests (Akimoto, Kobayashi et al. 2005). Dabei war das Risiko für Patienten mit vorangegangenen Thrombosen am höchsten. In den vorliegenden Daten waren bei der venösen Gruppe 20% Thromboserezidive vertreten, Patienten mit kombinierter venös-arterieller Manifestation hatten zu 31,2% Thromboserezidive. Bei den gynäkologischen Manifestationen rezidierten die Thrombosen bei 30% der Patientinnen, bei der neurologischen bei 29% und bei der kardiologischen bei 12,5%. Ein statistischer Unterschied ergab sich hierbei allerdings nicht (siehe 3.2.3.2.11). Das Rezidivrisiko für arterielle Manifestationen war daher nicht höher als für andere Manifestationstypen.

Bei 16 Patienten (9,6%, sieben Männer/neun Frauen), wurde neben der arteriellen noch eine zusätzliche venöse Manifestation gefunden. In der Literatur wird ein Anteil von 15,4% für diese arteriell-venöse Manifestationsform beschrieben (Cervera, Piette et al. 2002). Sechs Patientinnen mit arterieller Manifestation hatten zusätzlich eine gynäkologische Manifestation (15,4%). Die Gruppe mit venöser Thrombose hatte im Vergleich in nur 8% der Fälle eine zusätzliche gynäkologische Manifestation.

Neurologische Manifestationen wurden hingegen häufiger bei Patienten mit arteriellen Thrombosen als bei venösen Thrombosen gefunden [$\text{Chi}^2=17.9559$, $p=0.000023$]. Cerebral-ischämische Komplikationen, die mit nachfolgender neurologischer Komponente einhergehen, werden in der Literatur häufig beschrieben (Sanna, Bertolaccini et al. 2005). Die Assoziation neurologischer Krankheitsbilder und arterieller Thrombosen muss im Hinblick auf den Pathomechanismus eines Cerebral-ischämische Ereignisses betrachtet werden. Wenn es zu einem cerebralen Gefäßverschluss kommt, dann ist eine neurologische Manifestation dessen Konsequenz. (Levine, Deegan et al. 1990; Sanna, Bertolaccini et al. 2005).

Viele der beschriebenen neurologischen Beschwerden können jedoch nicht mit im arteriellen Gefäßsystem erklärt werden. Es ist bekannt, dass APS Patienten mit einer Chorea keine fokalen cerebralen Thromboseherde aufweisen (Asherson, Derksen et al. 1987; Khamashta, Gil et al. 1988). Da aCL Antikörper direkt an Hirnsubstanz binden können, muss also nicht unbedingt eine ischämische Ursache vorliegen. Diese Bindung ließ sich tierexperimentell bei Mäusen bestätigen (Sun, Liu et al. 1992). Daneben existieren weitere Untersuchungen, die bei SLE Patienten vor allem thrombo-okklusive Herde als Hauptursache neurologischer Manifestationen beschreiben und direkte, zytotoxische Interaktionen von Immunglobulinen als vernachlässigbar bezeichnen (Sanna, Bertolaccini et al. 2003). So könnte auch an dieser Stelle eine weitere Differenzierung zwischen APS und SLE bestehen.

Die kardiologische Manifestation im Sinne einer Herzklappenveränderung wurde in der Literatur mehrfach beschrieben (Lev and Shoenfeld 2002; Petri 2004; Zavaleta, Montes et al. 2004; Tenedios, Erkan et al. 2005; Turiel, Sarzi-Puttini et al. 2005). Sie findet in den für diese Arbeit gültigen Diagnose-Kriterien (Wilson, Gharavi et al. 1999) als sogenanntes „minor“ Kriterium Geltung. Solche Klappenerkrankungen wurden in der arteriellen Gruppe bei 4,5% der Patienten beobachtet; in der Literatur sind sie mit 14,3% angegeben (Cervera, Piette et al. 2002).

Eine Erkrankung der Herzklappen und Koronargefäße wird bei APS häufig unterschätzt (Tenedios, Erkan et al. 2005). Ob die Patienten dieses Kollektivs hinreichend auf Klappenerkrankungen untersucht worden sind, kann retrospektiv nicht geklärt werden. Die Datenerhebung erfolgte anamnestisch. Häufig führt erst die Beschwerdesymptomatik zur Verdachtsdiagnose und zur nachfolgenden Echokardiographie. Allerdings ist die Erkennung eines diskreten Klappendefektes bei APS per Ultraschall nicht immer zuverlässig (Petri 2004). Dennoch ist eine solche Untersuchung sehr wichtig und sollte standardisiert durchgeführt werden. Oft werde sie unterlassen, da die Patienten keine kardiologischen Beschwerden angeben und der behandelnde Arzt die Herzklappenanamnese unterschätzt (Petri 2004).

Die Thrombopenie als weiteres „minor“ Kriterium der Konsensus Kriterien von 1999 wurde für eine Thrombozytenzahl von unter 140.000/nl definiert. In der arteriellen Gruppe wurde sie bei 11,9% der Patienten beobachtet. Insgesamt hatten 16,3% aller Patienten mit klinischer Manifestation eine Thrombopenie. Bei einer Untersuchung zur Thrombopenie bei 171 APS Patienten wurden keine statistischen Zusammenhänge zwischen klinischen Manifestationen, Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer oder Einweisungsdiagnose erkannt (Cuadrado, Mujic et al. 1997). Die Präsenz von Thrombopenien bei Patienten mit arterieller Manifestation stellt vermutlich kein besonderes Unterscheidungsmerkmal dar.

Bei 22 Patienten (32,8%) dieser Gruppe waren neben der arteriellen Manifestation Gerinnungsdefekte vorhanden. Insgesamt wurden sie bei 87 Patienten (30,7%) im Gesamtkollektiv beobachtet (Protein S, Protein C, AT III Mangel). Sie scheinen auch in der Literatur ein häufiger Befund bei APS zu sein. Vor allem wenn aPL Antikörper gegen β 2-GPI und Protein S gerichtet sind, wurden höhere Thromboseraten beobachtet als bei Abwesenheit dieser Antikörper (Erkan, Zhang et al. 2002). Darüber hinaus wird von einer Hemmung der APC Aktivität durch Anti- β 2-GPI Antikörper bei APS Patienten berichtet, bei der die Bindung des β 2-GPI an Phospholipide benötigt wird (Izumi, Pound et al. 2002). Die β 2-GPI Antikörper scheinen hierbei eine Verstärkerrolle bei der Bindung von β 2-GPI an anionische Phospholipide zu haben. Die dadurch entstehende Inhibition von APC könnte auch bei der Entstehung einer APC Resistenz eine wesentliche Rolle spielen (Yasuda 2004).

Eine Assoziation von Gerinnungsdefekten und arteriellen Manifestationen konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet werden (siehe 3.2.3.2.9). Bei den insgesamt 87 Patienten mit Gerinnungsstörungen hatten 57 (65,5%) eine klinische Manifestation. Davon hatten 22 (38,6%) eine arterielle Manifestation und 35 (61,4%) eine venöse Manifestation. Verglichen mit dem Gesamtkollektiv war dabei kein statistischer Unterschied zu erkennen.

Bei Betrachtung der Thromboserezidive konnte bei der arteriellen Gruppe eine leichte Erhöhung im Vergleich zur venösen Gruppe festgestellt werden. Von 67 Patienten mit arteriellen Manifestationen gab es insgesamt 21 (31,3%) Rezidive und unter 100 venösen Thrombosen gab es 21 (21%) Rezidive.

4.2.4.2.2 Patienten mit venöser Manifestation

Die venöse Manifestation stellte die häufigste Manifestationsform des APS in dem hier untersuchten Patientenkollektiv dar. Von 166 Patienten mit klinischer APS Manifestation hatten 100 Patienten (60,2%) eine venöse Thrombose. Im Vergleich zur arteriellen und gynäkologischen Manifestation war die venöse damit signifikant häufiger vertreten [venös vs. arteriell: $\chi^2=12.3378$, $p=0.000444$; venös vs. gynäkologisch: $\chi^2=38.5553$, $p<0.0001$]. Die insgesamt 100 Patienten mit venöser Manifestation waren im Durchschnitt 49 Jahre alt. Männer hatten einen Altersmedian von 57,5 Jahren und Frauen von 43,5 Jahren. Dies stellte keinen Unterschied zur Alterverteilung in anderen Manifestationsgruppen sowie zum Gesamtkollektiv dar. Die Männer ($n=91$) waren im Durchschnitt 27,5% älter als Frauen. In der Gruppe venöser Manifestationen waren Männer ($n=36$) durchschnittlich 32,2% älter als Frauen. Der Altersmedian der venösen Gruppe war mit 49 Jahren etwas geringer als der der arteriellen Gruppe (53 Jahre).

Die venöse Manifestation stellt auch in der Literatur eine der häufigsten Manifestationen des APS dar und ist in vielen Kohortenstudien die häufigste Manifestationsform (Wilson, Gharavi et al. 1999; Calvo Romero, Bureo Dacal et al. 2002; Cervera, Piette et al. 2002; Boura, Tselios et al. 2004).

In dieser Untersuchung machte die venöse Thrombose mehr als die Hälfte der beobachteten Manifestationen aus (60,2%). Der höhere Anteil venöser Manifestationen in der vorliegenden Arbeit könnte auch daran liegen, dass die Patienten primär wegen Thromboseverdachts in die hämostaseologische Ambulanz kamen und erst aufgrund der Thromboseabklärung ein APS gefunden wurde. Neben der venösen Thrombose wurde zu 16% eine zusätzliche arterielle Manifestation gefunden und bei 12,5% der Frauen mit venöser Manifestation war auch die gynäkologische Form zu finden. Weiterhin wurden in der venösen Gruppe 23 Patienten (23%) mit Risikofaktoren für Thrombosen ermittelt. Bei der Gruppe arterieller Manifestation hingegen hatten 41,7% der Patienten zusätzliche Risikofaktoren und die Gruppe war vergleichsweise älter (4.2.4).

Womöglich spielt bei jedem einzelnen Patienten die persönliche Risikostruktur eine wesentliche Rolle. Diese könnte determinieren, an welcher Lokalisation sich eine Thrombose manifestieren wird. Wenn man jung, weiblich und schwanger ist, so steigt das Risiko einer venösen Thrombose an. Bei älteren Patienten mit akkumulierten kardiovaskulären Risikofaktoren könnte bei Auftreten von aPL Antikörpern am ehesten eine arterielle Thrombose stattfinden.

Insgesamt sind Rauchen und Hypertonus vor allem mit arteriellen und nicht mit venösen Thrombosen assoziiert, orale Kontrazeption hingegen sowohl mit arteriellen als auch mit venösen Thrombosen (Erkan, Yazici et al. 2002). Das Risiko der venösen Thrombembolie werde daneben um den Faktor acht bei Patienten mit

Antithrombinmangel und 4-fach bei Trägern der Faktor V Leiden Komponente erhöht, falls orale Kontrazeptiva eingenommen werden (Kearon, Crowther et al. 2000). Eine Hormon Ersatz-Therapie erhöhe das Risiko einer venösen Thrombembolie bereits um den Faktor zwei (Hulley, Grady et al. 1998). Diese Faktoren gilt es daher bei der Diagnose eines APS zu berücksichtigen.

Insgesamt konnten in der venösen Gruppe 35 Patienten (35%) mit Gerinnungsdefekten erkannt werden. Beim Gesamtkollektiv sowie der arteriellen und gynäkologischen Gruppe wurden ebenfalls zu etwa 30% Gerinnungsstörungen gefunden, so dass die venöse Manifestation an dieser Stelle keinen besonderen Bezug zu Gerinnungsstörung zu haben scheint.

Sechs Prozent der Patienten aus der venösen Gruppe hatten einen SLE. Dies war im Vergleich zur Gesamtgruppe (8,4%), zur gynäkologischen Gruppe (8,7%) sowie zur arteriellen Gruppe (11,9%) der niedrigste Anteil. Es wurden in 11% der Fälle Patienten mit einem Tumor in der Anamnese gefunden. Auch hier war der Anteil von Tumoren an der Gesamtgruppe mit 10,2% auf ähnlichem Niveau und stellte keinen signifikanten Unterschied dar.

4.2.4.2.3 Patienten mit arterieller und venöser Manifestation

Bei 16 von 166 Patienten (9,7%) mit klinischer Manifestation wurde sowohl eine venöse als auch eine arterielle Manifestation des APS gefunden. 43,8% waren männlich und 56,3% waren weiblich. Der Altersmedian lag insgesamt bei 54,5 Jahren. Der männliche Altersmedian lag bei 60 Jahren, der weibliche bei 52 Jahren. Diese Alterswerte lagen etwas über denen der Patienten mit isolierter arterieller oder venöser Manifestation (Median arteriell: 53 Jahre, Median venös: 49 Jahre, Median arteriell und venös: 54,5 Jahre).

Auch in dieser Gruppe war die neurologische Manifestation der häufigste zusätzliche Befund (62,5%) neben der thrombotischen Hauptmanifestation. Wie bei anderen Kohortenuntersuchungen auch, scheint die arterielle Manifestation am häufigsten eine Cerebral-ischämische Erscheinungsform anzunehmen (Marai, Levi et al. 2001). Der Übergang in ein neurologisches Bild wird als fließend angenommen (Levine and Brey 1996). Bei gynäkologischen Manifestationen konnte eine Patientin gefunden werden und bei kardiologischer Manifestation wurde ebenfalls eine Patientin gefunden. Drei Patienten hatten eine Thrombopenie. Es gab keinen Unterschied im Vergleich zu den anderen Manifestationsgruppen sowie zur Gesamtgruppe.

Bei Betrachtung dieser Ergebnisse fiel auf, dass 56,3% der Patienten thrombophile Risikofaktoren aufwiesen. Im Vergleich zu anderen Gruppen war dies der höchste Anteil (siehe 3.2.3.2.8). In Kombination mit einem höheren Patientenalter deutet dies erneut auf das risikofaktorbedingte Auftreten der arteriellen Thrombosen hin (Nasonov, Karpov Iu et al. 1996; Erkan, Yazici et al. 2002; Akimoto, Kobayashi et al. 2005).

Gerinnungsdefekte waren bei sechs Patienten (37,5%) zu beobachten. Alle Patienten mit Gerinnungsdefekten in dieser Gruppe waren weiblich. Dies stellte allerdings keinen signifikanten Unterschied dar. Drei Patienten hatten einen SLE (18,8%), Fünf Patienten hatten rezidivierende Thrombosen (31,3%) und zwei Patienten hatten einen Tumor (12,5%). Im Vergleich zu anderen Manifestationsgruppen sowie zu der Gesamtgruppe stellte dies ebenfalls keinen signifikanten Unterschied dar.

Lupusantikoagulantien waren in dieser Gruppe zu über 75% positiv. Im Vergleich zur Gesamtgruppe klinischer Manifestationen sowie zur arteriellen oder venösen Manifestation wurde ein signifikanter Unterschied beobachtet: Patienten mit beiden Manifestationsformen hatten höhere LA, was die positive Korrelation von

LA und klinischer Manifestation bestätigen würde. Man konnte bei 85,7% der Männer und 66,7% der Frauen LA beobachten. Galli et al. schätzen, dass das Thromboserisiko bei positiven LA um den Faktor 5 bis 16 erhöht wird (Galli, Luciani et al. 2003). Ähnlich starke Zusammenhänge finden zwei weitere Studien die das Auftreten von tiefen Beinvenenthrombosen in Zusammenhang mit LA bei SLE Patienten beschreiben. Dabei war das Risiko einer venösen Thrombose sechsfach höher bei Patienten mit LA und nur zweifach höher bei vorliegenden aCL Antikörpern (Wahl, Guillemin et al. 1997; Wahl, Guillemin et al. 1998). Daneben wird das Thromboserisiko bei positivem LA höher eingestuft, als bei genetischen determiniertem Mangel von Anti-Thrombin, Protein C und S (Galli, Luciani et al. 2003) oder der APC Resistenz aufgrund einer Faktor V Leiden Mangelmutante (Martinelli, Mannucci et al. 1998).

4.2.4.2.4 Patientinnen mit gynäkologischer Manifestation

Die 23 Patientinnen mit einer gynäkologischen Manifestation eines APS waren mit einem Durchschnittsalter von 39 Jahren die vergleichsweise jüngsten Patienten. Die häufigste zusätzliche Manifestation war die venöse Thrombose mit einem Anteil von 30,4%. Die arterielle Manifestation trat in sechs Fällen auf (26%). Ein signifikanter Unterschied ergab sich dabei allerdings nicht.

Die Thrombopenie trat bei dieser Gruppe mit 30,4% relativ häufig auf. Sie war damit ebenso häufig vertreten wie eine venöse Thrombose (30,4%). Bei 10 Patientinnen (43,5%) wurde ein Gerinnungsdefekt gefunden. Dies stellte keinen signifikanten Unterschied zu anderen Manifestationsgruppen dar. Die Beurteilung von APS Manifestationen in Zusammenhang mit Gerinnungsdefekten bei Frauen in gebärfähigem Alter darf aber nicht unterschätzt werden. Es sind für aPL Antikörper verschiedene Mechanismen der Thromboseentstehung beschrieben worden: Einmal scheint die Aktivitätssenkung von APC durch β_2 -GPI eine Rolle zu spielen. Monoklonale aCL Antikörper erhöhten die Aktivitätsinhibition die von β_2 -GPI hervorgerufen wird (Ieko 2000). So wurde neben der Inhibition der APC Aktivität auch die Beeinträchtigung der fibrinolytischen Aktivität durch Erhöhung der PAI-1 Aktivität (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1) durch aCL Antikörper beschrieben (Ieko, Sawada et al. 1999).

Ein Zusammenhang zwischen niedrigen Progesteron-Spiegeln, erniedrigten Gerinnungsfaktoren und Spontanaborten wurde bei einer Gruppe von 22 APS Patientinnen beschrieben (Nelson, Ness et al. 2002). Der Zusammenhang zwischen aPL Antikörpern und der Hemmung von Gerinnungsfaktoren wird bei Schwangeren auch in Verbindung mit einer Komplement-Aktivierung gebracht (Salmon and Girardi 2007). Komplement sei in der Lage, Gerinnungsfaktoren zu hemmen und umgekehrt können Enzyme der Gerinnung Komplement Faktoren aktivieren. Die Interaktion zwischen Komplement Faktoren und der Gerinnungskaskade könnte gerade bei Schwangeren eine neue, bisher wenig beachtete Komponente zur verbesserten Therapie und möglicherweise besserem Verständnis der inflammatorischen Zusammenhänge darstellen (Markiewski, Nilsson et al. 2007).

4.2.4.2.5 Patienten mit neurologischer Manifestation

Die Patienten mit neurologischem Erkrankungsbild (55 Patienten) stellten die drittgrößte Gruppe dar (33,13%). Es waren darin 30,9% Männer und 69,1% Frauen vertreten. Dieses Verhältnis entsprach dem des Gesamtkollektivs. Es hatten 92,8% der Patienten mit neurologischen Erkrankungen eine Thrombose im venösen oder arteriellen Stromgebiet oder sie hatten eine der gynäkologischen APS Manifestationen [$\chi^2=76.9455$, $p<0.0001$].

Somit war das Vorliegen eines neurologischen Erkrankungsbildes ein starker Hinweis auf das Vorliegen eines klinisch manifesten APS. Hier wird deutlich, was einige Autoren bereits fordern: Die Erweiterung des APS Diagnosespektrums aufgrund vielfältiger, nicht-thrombotischer Manifestationsformen (Asherson, Cervera et al. 2006). Zudem scheinen aPL-Antikörper bei der Entstehung einer Myelopathie bei primärem und sekundärem APS einen wesentlichen Einfluss zu haben. Dieser nicht thrombo-okklusive, sondern direkt zytotoxischer Einfluss auf myelines Gewebe, hat bei APS eine Prävalenz von etwa 0,4% (Kim, Lee et al. 2004). Beispielsweise wird die Multiple Sklerose (MS) häufig mit einem APS verwechselt (Paran, Chapman et al. 2006). Dies liegt womöglich an dem ähnlichen epidemiologischen Erscheinungsbild der Patienten (junge, bisher symptomfreie Frauen). Es gestaltet sich daher schwierig, eine MS von einem APS hinsichtlich der neurologischen Komponente abzugrenzen. Spezifische, diagnostische Methoden stehen derzeit nicht zur Verfügung. Allerdings könnte die Messung evozierter visueller Potentiale die Unterscheidung von MS und APS unterstützen. Besonders bei MS wurden abnormale evozierte visuelle Potentiale beobachtet, die bei einem APS nicht vorkamen. Die Autoren schlagen daher deren Messung bei unklarem Befund vor. Ein Normalbefund bei evozierten Potentialen würde demzufolge auf ein APS hindeuten (Paran, Chapman et al. 2006).

Der multifaktorielle Charakter der inflammatorischen und thrombogenen Funktion von aPL Antikörpern scheint auch bei der Genese neurologischer Manifestationen eine entscheidende Rolle zu spielen (Mackworth-Young 2004). Allerdings könnten die neurologischen Erkrankungsbilder bei den hier untersuchten Patienten auch aufgrund eines thrombotisch-arteriellen Verschlusses aufgetreten sein. Allerdings sind Erkrankungen von Patienten aus einer Gerinnungsambulanz in der Regel thrombogenem Ursprung. Patienten mit primär neurologischem Erscheinungsbild stellen sich eher auf Abteilungen der Neurologie oder Inneren Medizin vor. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und umfassende Messung von aPL Antikörpern bei Thrombose oder neurologischem Krankheitsbild ist daher erforderlich.

Klinische Überschneidungen von arteriellen Manifestationen im Sinne einer TIA, Schlaganfällen und neurologischen Manifestationsformen sind fließend. Ein neurologisches Beschwerdebild könnte dabei aufgrund zweier Pathomechanismen, eines thrombo-okklusiven und eines zytotoxischen hervorgerufen werden.

Diese zweifache Einwirkung könnte die hohen Anteile arterieller Manifestationen bei APS erklären. Eine Studiengruppe beschreibt eine Kohorte von 52 aPL positiven Patienten von denen 52% ohne klinische APS Manifestation während eines 10-jährigen Beobachtungszeitraums eine Thrombose entwickelten. Dabei wurden TIA und Schlaganfälle als häufigste Manifestationsformen beschrieben (Shah, Khamashta et al. 1998). Bei anderen Studiengruppen steht wiederum eine venöse Thrombosierung im Vordergrund (Cervera, Piette et al. 2002). Vergleichbare Aussagen sind schwierig, da die Einflussgrößen vielfältig sind und neben dem Alter auch Herkunftsunterschiede eine Rolle spielen könnten (Garcia-Carrasco, Galarza et al. 2007).

Frauen waren in der Gruppe neurologischer Manifestationen mit 38 Patienten (69,1%) vertreten. 34 dieser Frauen wiesen neben ihrer neurologischen Symptomatik auch eine arterielle oder venöse Manifestation auf. Dies war ein stark signifikanter Zusammenhang [$\text{Chi}^2=44.2632$, $p<0.0001$]. Wenn also eine neurologische Manifestation beobachtet wurde, so war das Risiko an einer arteriellen Thrombose erkrankt zu sein hoch. Entsprechend war die arterielle die häufigste klinische Manifestation bei Frauen der neurologischen Gruppe (67,6%). Im Vergleich zur venösen Thrombose war sie signifikant häufiger [$\text{Chi}^2=4.7813$, $p=0.0287$]. Das häufige Auftreten arterieller Manifestationen in Zusammenhang mit neurologischen Beschwerden scheint auch

hier auf einen thrombotisch-arteriellen Ursprung der neurologischen Manifestation hinzuweisen, als auf einen direkten, durch aPL Antikörper hervorgerufenen Effekt.

4.2.4.2.6 Patienten mit kardiologischer Manifestation

Insgesamt wurden nur neun Patienten mit einer kardiologischen Manifestation eines APS im Gesamtkollektiv gefunden. Dies entsprach einem Anteil von 5,4%. Dabei waren alle Patienten weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter lag bei $56,3 \pm 14,3$ Jahren und der Altersmedian bei 56 Jahren. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen waren statistisch valide Aussagen im Vergleich zu den wesentlichen größeren Vergleichsgruppen nicht möglich. Acht dieser kardiologischen Patienten (88,9%) wiesen klinische APS Manifestationen auf. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zu anderen Gruppen schien auch das Patientenalter zu sein: 55,6% der Patienten waren über 50 Jahre alt, so dass dieser Einfluss im Sinne einer altersbedingten Atherosklerose nicht auszuschließen wäre. Bei dieser Patientengruppe waren in der Summe 25 Manifestationen bei neun Personen zu erkennen. Ein relativ hoher Wert im Vergleich zu den anderen Gruppen, der aber im Vergleich nicht signifikant unterschiedlich war. Auch die thrombophilen Risikofaktoren waren mit 55,6% relativ hoch, auch hier war kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Bei der Gruppe der kardiologischen Manifestationen hatten sechs von neun Patienten (66,7%) positive Lupusantikoagulantien. Bei allen anderen Gruppen war der Anteil geringer (3.2.3.2.13). Es wurde beschrieben dass die Verdickung der mitralen Klappe bei einem APS regelmäßig auftritt (Cervera, Khamashta et al. 1991; Garcia-Torres, Amigo et al. 1996). Auch bei einem SLE wird die Affektion von Herzklappen beschrieben (Khamashta, Cervera et al. 1990). Es wurde daher vermutet, dass nicht-bakterielle Herzklappenvegetationen, die im Rahmen einer Libman-Sacks Endokarditis auftreten, auf dem gleichen Pathomechanismus beruhen könnten wie er durch aPL Antikörpern hervorgerufen werde (Kelion, Cockcroft et al. 1995). Die Libman-Sacks Endokarditis kann zwar mit fibrösen Plaques als Residuum abheilen, aber auch eine Kalzifizierung, eine Vernarbung sowie die Verdickung und Deformität der Klappe könnte die Folge sein. Eine Dysfunktion der betroffenen Herzklappe stelle sich je nach Schwere der postinfektiösen Residuen ein (Kelion, Cockcroft et al. 1995).

Kelion et al. berichten von einem Patienten der eine unbemerkte, fibrosierende Alveolitis bei APS entwickelte und ebenfalls schwere Manifestationen an Herzklappen aufwies, die klinisch unbemerkt blieben. Das Risiko einer thrombembolischen Komplikation steigt bei Klappenvegetationen stark an, da der thrombophile Effekt von aPL Antikörpern bei Beschädigungen zu einer massiven Thrombusablagerung führen kann, die wiederum später Grundlage einer Kalzifizierung und Fibrose bilden kann (Kelion, Cockcroft et al. 1995). Bei einer Untersuchung zu Herzklappenveränderungen bei PAPS und SAPS fand man subendotheliale Immunglobulin-Ablagerungen, die sowohl aPL Antikörper als auch Komplement enthielten. Die Autoren nehmen daher an, dass bei Ablagerung von Immunkomplexen eine Sterioidbehandlung anstelle oder als Ergänzung der Antikoagulation vorteilhaft wäre (Ziporen, Goldberg et al. 1996).

Die geringe Anzahl klinisch auffälliger Herzklappenveränderungen in dieser Studie liegt zum einen am Profil der Hämostaseologischen Abteilung und der anamnestischen Datenerhebung. Zum anderen ist sowohl die klinisch diskrete Manifestation einer bereits vorhandenen Klappenvegetation, als auch die nicht standardisiert durchgeführte Untersuchung aller aPL-positiven Patienten mit der transoesophagealen Echokardiographie zu berücksichtigen. So wurde in der Literatur bei einer Patientin mit kongestiver Herzinsuffizienz erst nach

Ausschluß aller weiteren differentialdiagnostischen Alternativen und nach immunologischer Untersuchung ein APS diagnostiziert (Morita, Daido et al. 2000). Bei 113 APS Patienten wurde eine Herzklappenbeteiligung mit einer Prävalenz von 19% beobachtet (Munoz-Rodriguez, Font et al. 1999). Die mitrale Herzklappe war mit 91% die am häufigsten betroffene Lokalisation. Auch bei geringer Prävalenz erscheint das Screening sinnvoll, da ein Herzklappenersatz bei verschleppter Diagnose mit weitaus höheren Kosten und Risiken verbunden wäre (Tenedios, Erkan et al. 2006).

4.2.4.2.7 Patienten mit einer Thrombopenie

Bei den 27 Patienten bei denen eine Thrombopenie und klinische APS Manifestationen diagnostiziert wurden (16,2%), erwies sich die venöse Thrombose als häufigste begleitende Manifestation (37,5%). Im Vergleich zur arteriellen (16,6%) und gynäkologischen Manifestation (18,9%) war ihr Anteil aber statistisch nicht unterschiedlich.

Allerdings wurden in dieser Gruppe signifikant mehr Patienten mit positivem LA als in allen anderen Manifestationsgruppen gefunden (siehe 3.2.3.2.13). Schon früh wurde das Auftreten von Thrombopenien in Zusammenhang mit Lupusantikoagulantien beschrieben (Gastineau, Kazmier et al. 1985; Lechner and Pabinger-Fasching 1985). Später wurde die Thrombopenie ebenfalls bei Patienten mit hohen IgG-aCL Antikörper Titern gefunden (Harris, Chan et al. 1986). Bei einer Studie mit 500 SLE Patienten wurde das Auftreten einer Thrombozytopenie in starker Assoziation zum IgG-aCL Subtyp beschrieben (Deleze, Alarcon-Segovia et al. 1989). Dies kann aber in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Ein signifikanter Zusammenhang wurde weder bei IgG-aCL noch für IgM-aCL Messungen, sondern nur in Zusammenhang mit Lupusantikoagulantien gefunden. Allerdings sind die Literaturangaben uneinheitlich. Bei einer Untersuchung von 171 APS Patienten wurde überhaupt kein Zusammenhang zwischen Laborparametern und Thrombopenien erkannt (Cuadrado, Mujic et al. 1997). Bei kleineren SLE-Patientengruppen wurden ähnlich hohe Prävalenzen (17%) der Thrombopenie beschrieben (Deleze, Alarcon-Segovia et al. 1989; Cervera, Khamashta et al. 1993; IR-APA 1993). Drei weitere Gruppen berichten von einer höheren Prävalenz der Thrombopenien bei männlichen SLE Patienten (Miller, Urowitz et al. 1983; Sthoeger, Geltner et al. 1987; Kaufman, Gomez-Reino et al. 1989) während andere überhaupt keine signifikanten Unterschiede finden konnten (Hochberg, Boyd et al. 1985; Ward and Studenski 1990; Blum, Rubinow et al. 1991).

Andere Charakteristika wie Alter oder Geschlecht hatten weder in dieser Untersuchung noch in anderen Untersuchungen (Cuadrado, Mujic et al. 1997; Cervera, Piette et al. 2002) einen Einfluss auf Ausbildung einer Thrombopenie. Der Pathomechanismus einer Thrombozytopenie bei APS in Zusammenhang mit aPL Antikörpern ist dabei nicht vollständig geklärt. Bei Patienten mit Idopathischer Thrombozytopenischer Purpura (ITP) wurden regelmäßig erhöhte Konzentrationen von aPL Antikörpern beobachtet, allerdings ohne nennenswerte Ergebnisse hinsichtlich Ihres klinischen Effekts oder einer möglichen Beteiligung am Pathomechanismus der Thrombopenie (Stasi, Stipa et al. 1994). Ein Einfluss von aPL Antikörpern auf die Plättchenaktivierung wurde zwar bei APS Patienten beschrieben (Martinuzzo, Maclouf et al. 1993), allerdings scheint es Unterschiede bezüglich der Antigene auf Thrombozyten zu geben: Bei Patienten mit sekundärer Immunthrombozytopenie (SLE, APS) waren andere Antigene involviert als bei einer ITP. Mit der Thrombopenie in Zusammenhang gebrachte Oberflächen-Glykoproteine der Thrombozyten bleiben bei SLE und APS Patienten völlig unbeeinflusst, so dass ein anderer Pathomechanismus angenommen wird (Martinuzzo, Maclouf et al.

1993). Darüber hinaus wurden bei Patienten mit einer ITP andere Antikörpertypen, beispielsweise ANA, gefunden. Diese waren äußerst schwierig von denjenigen Antikörpern zu unterscheiden, die bei anderen Autoimmunkrankheiten ebenfalls Immuntrombozytopenien hervorrufen können (Kurata, Miyagawa et al. 1994). Daher wird zur Zeit vorgeschlagen, die Thrombozytopenie, so sie denn behandlungsbedürftig sei, mit der gleichen Therapie wie der bei ITP zu behandeln (Galli, Finazzi et al. 1996).

Zur Pathogenese wurde beschrieben, dass zunächst die Bindung von β_2 -GPI an aktivierte Plättchen eine wichtige Voraussetzung für die weitere Bindung von aPL Antikörpern darstellt (Vazquez-Mellado, Llorente et al. 1994). Diese Aktivierung von Thrombozyten könnte auch von aPL Antikörpern selbst ausgelöst werden. So waren monoklonale β_2 -GPI Antikörper in der Lage, die Plättchenaggregation zu beschleunigen und eine erhöhte β_2 -Thromboglobulin Freisetzung zu induzieren (Arvieux, Roussel et al. 1993). Es wird auch von einer positiven Korrelation zwischen dem Anteil aktivierter Thrombozyten und einer Thrombozytopenie bei APS Patienten berichtet (Fanelli, Bergamini et al. 1997). Die bei der Studie von Fanelli et al. festgestellte Korrelation von Thrombozytopenien und IgG-aCL konnte bei der vorliegenden Arbeit aber nicht bestätigt werden. Vorangegangene Arbeiten berichten ebenfalls über den Zusammenhang von IgG-aCL und Thrombopenien, so dass ein direkter Einfluss als wahrscheinlich angenommen werden kann (Harris, Chan et al. 1986; Deleze, Alarcon-Segovia et al. 1989; Cervera, Khamashta et al. 1993).

Ob LA ebenfalls die Plättchenaktivierung unterstützen und welche Elemente aus dem heterogenen Gemisch der LA dafür verantwortlich sind, kann an dieser Stelle nicht beantwortet werden. LA könnten aber eine Bindung mit aktivierten Thrombozyten eingehen (Shi, Chong et al. 1993). Diese Reaktion erreicht einen Sättigungspunkt, welcher Thrombin abhängig, jedoch unabhängig von β_2 -GPI ist. Im Gegensatz dazu reagierten aCL-Antikörper ausschließlich in Gegenwart von β_2 -GPI mit aktivierten Thrombozyten (Shi, Chong et al. 1993). Bei vorhandenem β_2 -GPI konkurrieren wohl LA und aCL-Antikörper um die Bindungsstellen auf Thrombozyten. Aber auch bei den LA wird ein Plasmaprotein als phospholipidbindender Kofaktor beschrieben, nämlich das aus der Gerinnungskaskade stammende Prothrombin (Galli, Comfurius et al. 1990). Eine positive Korrelation von Antiprothrombinantikörper zu arteriellen und venösen Thrombosen konnte bereits gezeigt werden (Forastiero, Martinuzzo et al. 1997; de Groot, Horbach et al. 1998). Welcher Faktor aus den LA konkret für die Bindung verantwortlich ist, konnte aber noch nicht hinreichend geklärt werden (de Groot, Horbach et al. 1998).

Bei männlichen Patienten war die Anzahl der Patienten mit klinischer Manifestation und Thrombopenie sehr gering (n=11). Im Vergleich ergab sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Vor allem bei Frauen war der Zusammenhang zwischen vorhandenem LA und einer Thrombopenie deutlich: 72,8% der Frauen hatten positive LA, sie waren im Durchschnitt 12 Jahre jünger als Männer.

4.2.4.3 Manifestationsgruppenvergleich

Bei dieser Untersuchung werden alle Manifestationsgruppen nebeneinander verglichen, um Unterschiede erkennen zu können. Es wurden die sieben Gruppen (1. arteriell, 2. venös, 3. arteriell und venös, 4. gynäkologisch, 5. neurologisch, 6. kardiologisch und 7. thrombopenisch) aus der vorangegangenen Untersuchung übernommen.

4.2.4.3.1 Verteilung der Patienten in den Manifestationsgruppen

Bei der Verteilung der Patientenzahlen wurde deutlich, dass die venöse Thrombose die häufigste klinische Manifestation eines APS bei den untersuchten Patienten darstellte. Dieses Ergebnis geht mit den Beobachtungen anderer Arbeiten einher und wurde bereits diskutiert (siehe 4.2.4.2.2). Die arterielle Thrombose war die zweithäufigste Manifestation. Auch dieses Ergebnis wird von vorangegangenen Kohortenuntersuchungen bestätigt (Alarcon-Segovia, Deleze et al. 1989; Mackworth-Young, Loizou et al. 1989; Cervera, Font et al. 1990; Font, Lopez-Soto et al. 1991). Die neurologische Manifestation eines APS trat bei dieser Untersuchung an die dritte Stelle. Die gynäkologische Manifestation hat bei der Untersuchung einen Sonderstatus, da hier nur Frauen betroffen sind und somit nur Frauen untereinander verglichen werden können. In Kapitel 4.2.1 werden die beschriebenen Gesamtergebnisse diskutiert.

4.2.4.3.2 Vergleich des Alters in den Manifestationsgruppen

Beim Alter der jeweiligen Gruppen stellte sich die kardiologische Gruppe als diejenige mit dem höchsten Durchschnittsalter dar (56 Jahre, median). Die geringe Anzahl der Patienten (n=9) ließ allerdings keine hinreichend signifikanten Aussagen zu, so dass der Blick auf die Gruppe der arteriellen Thrombosen fiel: Dort wurde eine ausreichende Gruppengröße (n=67) zum statistischen Vergleich erreicht. Das Alter der Patienten lag dort bei 53 Jahren. Patienten die sowohl eine arterielle als auch venöse Manifestation aufwiesen, hatten einen Altersmedian von 54,5 Jahren. Allerdings wurde auch hier keine hinreichende Gruppengröße (n=16) erreicht. Daher wurden die Gruppen der arteriellen, der venösen, der gynäkologischen Manifestation sowie die Gruppen der neurologischen und thrombopenischen Zusatzbefunde („minor“ Kriterien) miteinander verglichen.

Hierbei hatte die arterielle Gruppe das höchste Durchschnittsalter. In der Rangfolge ließ sich folgende Aufstellung zeigen: arteriell>neurologisch>venös>Thrombopenie>gynäkologisch (siehe hierzu auch Ergebnisse aus 3.2.1 und Diskussion 4.2.2). Wobei an die Sonderstellung der gynäkologischen Manifestation gedacht werden muss, da sie nur bei Frauen auftreten kann. Die Altersverteilung reflektiert die Altersabhängigkeit von Gefäßerkrankungen und scheint auch hier Einfluss zu haben. Die Gefäßmorbidity und die Häufung von Risikofaktoren im Alter, der höhere Anteil männlicher Patienten in der Gruppe arterieller Manifestation und das 12,5 Jahre höhere Lebensalter der Männern scheinen wesentlichen Einfluss auf die Altersstruktur dieser Gruppe zu haben.

4.2.4.3.3 Neurologische Befunde in den Manifestationsgruppen

Bei der neurologischen Manifestation könnte die arteriell-thrombotische Ätiologie einer neurologischen Manifestation, etwa einer TIA oder einer vergleichbaren cerebralen Ischämie, ebenfalls altersbedingte Ursachen haben. Auch die Dauer bis zur Entwicklung einer neurologischen Manifestation durch den Untergang cerebralen Gewebes auf dem Boden einer immunologisch begründeten „small vessel disease“ könnte eine Ursache des höheren Alters dieser Patienten sein. Obgleich die cerebrovaskuläre Erkrankung mit typisch neurologischer Manifestation bei Patienten mit aPL Antikörpern früher aufzutreten scheint als in der Normalbevölkerung (Hilker, Thiel et al. 2000), ist hier wohl ein additiver Effekt aus generell atherosklerotischer Morbidity und immunologischer Komponente zu vermuten.

Die venöse Thrombose belegte beim Altersvergleich den dritten Rang. Die Patienten waren durchschnittlich zwei Jahre jünger als diejenigen der neurologischen Gruppe. Die venöse Thrombose spielte bei jungen Patienten eine wesentlich größere Rolle als bei älteren Patienten. Womöglich lässt sich die Gefäßthrombosierung bei älteren Patienten auf Endotheldefekte durch sklerosierende Prozesse und bei jüngeren Patienten auf Stase und somit auf eine intrinsische Aktivierung zurückführen.

4.2.4.3.4 Kardiologische Befunde in den Manifestationsgruppen

Die sehr geringe Patientenanzahl mit kardiologischer Problematik konnte zu keinem statistisch verwertbaren Ergebnis führen. Es wird vermutet, dass aufgrund der diskreten Klinik und einer nicht standardisierten Durchführung einer Echokardiographie, die Dunkelziffer der Patienten mit Herzklappenvegetationen und definitivem APS höher ausfallen könnte als es in dieser Untersuchung registriert wurde (siehe Diskussion 4.2.4.2).

4.2.4.3.5 Thrombopenie in den Manifestationsgruppen

Bei Betrachtung der Thrombopenie fiel auf, dass es innerhalb aller Manifestationsgruppen keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung gab. Der Anteil der Thrombopenien erstreckte sich von 11,9% bei der arteriellen Gruppe zu 37,5% bei der kardiologischen Gruppe. Die Patientenzahlen waren in diesen Gruppen teilweise sehr gering, so dass größere Kollektive für eine hinreichende Prüfung benötigt würden. Die Thrombopenie schien in dieser Studie unabhängig von einer thrombotischen Manifestation eines APS aufzutreten (siehe Diskussion 4.2.4.2). Das Auftreten von Thrombopenien bei kardiologischen Manifestationsgruppen wäre bei höheren Fallzahlen zu prüfen.

4.2.4.3.6 Thrombophile Risikofaktoren in den Manifestationsgruppen

Die größte Anzahl thrombophiler Risikofaktoren wurde bei der Gruppe mit arteriellen Thrombosen gefunden (41,8%). Im Vergleich zur venösen Thrombose waren dort signifikant mehr Risikofaktoren vorhanden. Daher muss das Auftreten der arteriellen Thrombosen bei APS vor allem auch vor dem Hintergrund des allgemeinen Risikos einer Atherosklerose bei z.B. Rauchern, Adipositas, Hyperlipidämie und Hyperhomocysteinämie gesehen werden (siehe Diskussion 4.2.4.2).

4.2.4.3.7 Gerinnungsdefekte in den Manifestationsgruppen

Im Vergleich der Anteile von Gerinnungsdefekten konnten keine Unterschiede beobachtet werden. Die Anteile bewegten sich zwischen 25% (kardiologische Gruppe) und 43% (gynäkologische Gruppe) (siehe Diskussionen 4.2.4.2)

4.2.4.3.8 SLE in den Manifestationsgruppen

Ein Systemischer Lupus Erythematosus wurde am häufigsten bei der Gruppe kombiniert arteriell-venöser Manifestation beobachtet (18,7%). Die Patientenzahlen waren im Falle des SLE sehr gering, so dass im Vergleich keine signifikanten Aussagen getroffen werden konnten.

4.2.4.3.9 Thromboserezidive in den Manifestationsgruppen

Bei dieser Untersuchung gab es unter den Gruppen keine Unterschiede. Thromboserezidive traten in den jeweiligen Gruppen zwischen 20-30% auf und die Patientenanteile waren bei Prüfung nicht signifikant unterschiedlich.

4.2.4.3.10 Tumorerkrankungen in den Manifestationsgruppen

Die quantitativ meisten Tumorerkrankungen waren in der Gruppe der venösen Thrombosen auffindig zu machen (n=11). Anteilig waren sie am häufigsten in der Gruppe der kardiologischen Manifestation (25%). Allerdings war die Anzahl (n=2) erneut sehr gering, so dass die Aussage nicht statistisch belegt werden kann. Außerdem waren die Patienten der kardiologischen Gruppe die Ältesten im Kollektiv (56), was verstärkend auf den erhöhten Tumoranteil wirken könnte.

4.2.4.3.11 LA in den Manifestationsgruppen

LA waren besonders bei der Gruppe der kombinierten, arteriell-venösen Thrombose sowie bei thrombopenischen Patienten erhöht. Auch bei der kardiologischen Manifestation waren die Patienten häufig positiv für LA. Signifikant war der Unterschied zwischen der neurologischen und thrombopenischen Gruppe: Thrombopenische Patienten hatten häufiger LA als Patienten mit neurologischer Manifestation (74% vs. 45%).

LA zählen zu einer Gruppe von Autoantikörpern die auf aktivierten Thrombozyten binden können, wodurch eine erhöhte Mazeration der besetzten Blutplättchen im retikuloendothelialen Gewebe erreicht wird (Shi, Chong et al. 1993). Thrombozyten reagieren aber auch mit IgG-aCL Antikörpern (Deleze, Alarcon-Segovia et al. 1989). Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen der LA Aktivität im Gerinnungstest und thrombembolischen Komplikationen gezeigt (Shi, Chong et al. 1993; Galli, Luciani et al. 2003). LA können Prothrombinantikörper enthalten, die bei einem Anticardiolipin ELISA nicht entdeckt werden (Simmelin, Horbach et al. 2001). Man vermutet zwar, dass Antiprothrombin Antikörper eine geringe klinische Signifikanz aufweisen, sie können aber an aktivierte Thrombozyten binden. Diese Bindung scheint mit einer Zerstörung der Blutplättchen einherzugehen (Galli 2000) und könnte eine Erklärung der Thrombopenie sein. Die in der vorliegenden Arbeit gemessene KCT (Kaolin Clotting Time) zur Bestimmung der LA erfasst eher Prothrombin Antikörper, wogegen die DRVVT (Dilute Russels Viper Venome Time) eher β 2-GPI Antikörper erfasst (Galli, Finazzi et al. 1995). Somit unterstützen die Ergebnisse dieser Untersuchung den Zusammenhang von Prothrombin Antikörpern und einer Thrombopenie.

Bei den Gruppen arterieller, venöser, gynäkologischer und neurologischer Manifestation waren die LA bei der Mehrzahl der Patienten negativ. Bei der venösen Gruppe und bei der neurologischen Gruppe waren sogar signifikant weniger Patienten mit positivem LA Test vorhanden. Bei der arteriellen, der arteriell-venösen, der gynäkologischen und kardiologischen Manifestationsgruppe gab es hingegen keine Unterschiede. Die Ursache der geringeren Anzahl von LA bei venöser und neurologischer Manifestation könnte unterschiedliche Ursachen haben: Zum einen beschränkt sich die Definition von Lupusantikoagulantien zunächst auf das Vorhandensein von Antikörpern die einen phospholipidabhängigen Gerinnungstest in vitro verlängern. Man könnte also eher von einem Effekt als einem singular verantwortlichem Antikörpertypus sprechen. Der Mechanismus, der hierbei eine Rolle spielt, scheint eine Behinderung der Bildung von Prothrombinase zu sein (Simmelin, Horbach et al. 2001). Prothrombinase ist ein Komplex der Gerinnungsfaktoren Xa, Va und Prothrombin auf einer

phospholipidhaltigen Oberfläche, die für die Genese von Thrombin notwendig ist (Robertson and Greaves 2006). Die Interferenz mit der Thrombin Produktion verlangsamt die Fibrin-Formation in vitro und verlängert dadurch die Gerinnungszeit in Phospholipidabhängigen Tests. Diese Verlangsamung ist besonders deutlich wenn die Phospholipid Konzentration gering ist (Robertson and Greaves 2006). Dieser Lupusantikoagulanzeffekt wird sowohl durch Anti- β 2-GPI Antikörper als auch durch Prothrombin Antikörper hervorgerufen (Robertson and Greaves 2006). Der Mechanismus bei dieser Interaktion ist Folgender: Antiprothrombin Antikörper erhöhen die Affinität von Prothrombin zur phospholipidhaltigen Oberfläche und konkurrieren dabei mit Gerinnungsfaktoren um die verfügbare (katalytische) Phospholipid Oberfläche. Auch bei Anti- β 2-GPI scheint der Mechanismus der gleiche zu sein (Simmelink, Horbach et al. 2001). Die Interaktion mit phospholipidhaltigen Oberflächen über Plasmaproteine, die durch eine Affinitätsverschiebung Zugriff auf Zellmechnismen erhalten und damit die Aktivierung immunologischer Prozesse fördern, scheint mittlerweile auf breite Übereinkunft zu treffen (de Groot and Derksen 2004). Ob die venöse Thrombose und die neurologische Manifestation eher durch Antiprothrombin Antikörper hervorgerufen werden, müssen experimentelle Arbeiten klären.

4.2.4.3.12 IgG-aCL Titer in den Manifestationsgruppen

Vor allem die Gruppe arterieller Thrombosen hatte die meisten Patienten mit niedrigen IgG-aCL Titern (46,9%). Im statistischen Vergleich ergab sich dabei allerdings kein Unterschied zu anderen Gruppen. Der Grenzbereich zwischen mittleren und niedrigen IgG-aCL Titern ist bisher nicht standardisiert (Levine, Branch et al. 2002). Ebenso scheint die Definition eines Bereichs der am besten mit klinischen Manifestation korrespondiert, sehr schwierig zu sein (Wong 2004). Niedrige IgG-aCL Titer wurden bisher als negatives Ergebnis gewertet und Patienten mit niedrigen Titern, ohne Lupusantikoagulantien bedürfen keiner Therapie (Silver, Porter et al. 1996). Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte beim Vergleich der gynäkologischen mit der arteriellen Gruppe im Bereich mittlerer Titer (10-40 Unit) gefunden werden. Frauen mit gynäkologischer Manifestation hatten häufiger mittlere IgG-aCL Titer als Frauen mit arteriellen Manifestationen. Die Aussagekraft bleibt allerdings äußerst beschränkt, da die Standardisierung des IgG-aCL Tests nicht abgeschlossen ist. Aufgrund der bisher verfügbaren evidenzbasierten Daten (Harris, Chan et al. 1986; Lynch, Marlar et al. 1994; Finazzi, Brancaccio et al. 1996; Tincani, Allegri et al. 2004) wird vom Komitee der neuen internationalen Konsensus Kriterien ein IgG-aCL Titer von mindestens >40 Unit GPL gefordert (Miyakis, Lockshin et al. 2006).

In der vorliegenden Studie wurde der höchste Patientenanteil mit Titern über 40 Unit bei Patienten mit kombinierter venös-arterieller Thrombose gefunden. Allerdings war dieses Ergebnis bei statistischer Prüfung und im Vergleich zu den anderen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

4.2.4.3.13 IgM-aCL Titer in den Manifestationsgruppen

Bei der Betrachtung der IgM-aCL Titer konnten keine Unterschiede zwischen den Manifestationsgruppen beobachtet werden. Die Gruppe mit dem größten Anteil niedriger Titer waren Patientinnen mit gynäkologischer Manifestation. Wie eine weitere Studie bemerkt, kann die Thrombose bei dieser Patientengruppe wohl stärker von einer Schwangerschaft und zusätzlichen Faktoren ausgehen, als von aCL Antikörpern (Silver, Porter et al. 1996). Die IgM-aCL Antikörper Tests haben auch nach den aktuellen Diagnosekriterien Bestand (Miyakis, Lockshin et al. 2006) (>40 GPL oder >99. Perzentile). Allerdings ist bekannt, dass IgM Antikörper auch infekassoziert auftreten können (Gharavi, Harris et al. 1987).

4.2.4.4 IgG-aCL Titer bei Patienten mit klinischer Manifestation

An dieser Stelle sollten die einzelnen Manifestationen in Abhängigkeit von Titerhöhen der IgG-aCL Antikörper beurteilt werden. Die Titergruppen wurden hierzu in niedrig (<10 Unit), mittel (10-40 Unit) und hoch (>40 Unit) eingeteilt. Die aktuelle Empfehlung der Internationalen Konsensus Kriterien verlangt einen Titer von >40 Unit für das Vorliegen eines APS (Miyakis, Lockshin et al. 2006). Für die vorliegende Arbeit galten die Kriterien aus dem Jahr 1999 (Wilson, Gharavi et al. 1999).

Bei der Gruppe unter 10 Unit waren 160 Patienten vertreten (60,6%). Davon hatten 94 (58,8%) eine klinische APS Manifestation und 66 (41,3%) wiesen keine auf. Das Durchschnittsalter dieser Patienten war das höchste (53 Jahre) unter den eingeteilten Titergruppen, im Median lag es acht Jahre über dem der Gruppe hoher (45 Jahre) und 14 Jahre über dem der Gruppe mittlerer Titer (39 Jahre). Bei einem Altersvergleich unter den Geschlechtern wurde der Unterschied noch deutlicher: Männer mit niedrigen Titern hatten das höchste Lebensalter von 60 Jahren. Frauen in dieser Titergruppe waren 10 Jahre jünger. Aber auch im Vergleich zu den anderen Titergruppen zeigte sich der Altersunterschied: Männer waren 18 Jahre älter als diejenigen mit mittleren Titern und 11 Jahre älter als Männer mit hohem Titer. Bei Frauen konnte man ein ähnliches Bild erkennen: Frauen mit niedrigen Titern waren 12 Jahre älter als diejenigen mit mittlerem Titer und 12,5 Jahre älter als die Gruppe hoher Titer.

Die Prävalenz von aCL Antikörpern in der Normalbevölkerung liegt nach Untersuchungen an Kollektiven von Blutspendern und Schwangeren zwischen 1,0%-9,1% (Pattison, Chamley et al. 1993; Tsapanos, Kanellopoulos et al. 2000). Besonders bei älteren Menschen mit chronischen Erkrankungen und thrombophilen Risikofaktoren kann die Prävalenz der Antikörper ansteigen (Petri 1996). Bei einer Untersuchung älterer Patienten, bei denen aPL Antikörpern gefunden wurden, war ein Tumor der häufigste klinische Befund (Schved, Dupuy-Fons et al. 1994). Das hohe Auftreten von APS Manifestationen trotz niedriger IgG-aCL Titer muss daher in dieser Gruppe wohl in Zusammenhang mit dem erhöhten Lebensalter und der Risikofaktoren gesehen werden.

Ein IgG-aCL Titer wird in der Regel als negativ interpretiert, wenn er unter 9 Units liegt (Silver, Porter et al. 1996). Niedrig-positive Titer liegen nach Literaturangaben zwischen 9-18 Unit (Silver, Porter et al. 1996). Bei negativen und niedrig positiven Titern wird ein sehr geringes Erkrankungsrisiko angegeben, der Vorteil einer antikoagulatorischen Behandlung wird daher in Frage gestellt (Silver, Porter et al. 1996). Der Grenzbereich, der zwischen niedrigen und mittleren Titern IgG- und IgM-aCL Antikörpern unterscheidet, ist aber bislang nicht standardisiert (Levine, Branch et al. 2002) und das Festlegen eines Niveaus, das mit klinischen Manifestationen assoziiert werden kann, ist noch nicht eindeutig geklärt (Wong 2004).

Die neuen Diagnosekriterien empfehlen daher in zwei Gruppen von APS Patienten zu unterscheiden: 1) denjenigen mit zusätzlichen Risikofaktoren und 2) ohne zusätzliche Risikofaktoren. Neben den etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren, vererbten Thrombophilen, oralen Kontrazeptiva, einem nephrotischem Syndrom, Tumorerkrankungen, Immobilisation und chirurgischen Eingriffen wird nun auch das Patientenalter als Risikofaktor berücksichtigt. Ein Lebensalter bei Männern > 55 Jahren und bei Frauen > 65 Jahren gilt als zusätzlicher Risikofaktor. Dies sollte aber kein Ausschlusskriterium für Studien oder die Diagnosestellung eines APS darstellen (Miyakis, Lockshin et al. 2006). Diese Kategorisierung bedarf sicher weiterer Diskussion, aber die Tatsache, dass Frauen der Gruppe niedriger Titer signifikant seltener klinische Manifestationen hatten,

unterstützt die oben genannte Forderung.

Es gab in der Gruppe niedriger Titer signifikant mehr Frauen mit venöser als mit arterieller Thrombose (siehe 3.2.3.3). Gerade im Zusammenhang mit niedrigen Titern und einer negativen Lupusantikoagulantien bei Patienten dieser Gruppe, lässt eher auf eine durch zusätzliche Risikofaktoren erzeugte Thrombose schließen. Auch Tumorerkrankungen, die eher venöse Thrombosen hervorrufen, wären hierbei in Betracht zu ziehen (Blom, Doggen et al. 2005). Allerdings waren Tumore bei Patienten mit niedrigen Titern nicht häufiger zu finden, als in den Gruppen höherer Titer.

Eine weitere Beobachtung war die Verteilung arterieller und venöser Thrombosen bei Patienten mit hohen Titern: Bei der Gruppe über 40 Unit konnten keine Verteilungsunterschiede zwischen arterieller und venöser Thrombose festgestellt werden. Auch bei männlichen Patienten mit Titern zwischen 10 und 40 Unit waren arterielle und venöse Thrombosen vergleichbar häufig (57% arteriell, 60% venös). Bei niedrigen und mittleren Titern rückte nur die venöse Manifestation in den Vordergrund, bei den höheren waren es zwei Manifestationen (arteriell und venös) in gleicher Häufung. Daneben wurde in dieser Gruppe ein signifikant höheres Auftreten von Gerinnungsdefekten im Vergleich zur hochtitrigen Gruppe beobachtet. Sie können durch inflammatorische Prozesse, vor allem aber durch eine Komplement-Aktivierung hervorgerufen werden (Markiewski, Nilsson et al. 2007).

In der Gruppe zwischen 10-40 Unit waren die Patientenanteile mit und ohne klinische APS Manifestation vergleichbar (53,8% vs. 46,3%). Insofern waren IgG – Titer zwischen 10 und 40 Unit kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer klinischen Manifestation. Nach Sapporo Kriterien aus dem Jahr 1999 (Wilson, Gharavi et al. 1999) wurde bezüglich der Titerhöhen kein Schwellenwert angegeben. Vor diesem Hintergrund kann die Schwelle von derzeit 40 Units IgG-aCL bestätigt werden um die Hinzunahme falschpositiver Patienten zu vermeiden. Vor allem arterielle Manifestationen nahmen bei hohen IgG-aCL Titern >40 Unit zu.

Auch bei der Gruppe mittlerer Titer konnten mehr venöse als arterielle Thrombosen beobachtet werden. Allerdings war das Ergebnis nur bei Frauen statistisch signifikant. Auch hier könnten die höheren Fallzahlen bei Frauen eine Rolle spielen, da immerhin 77,6% der Patienten dieser Gruppe weiblich waren.

Im Hinblick auf die LA ist zu bemerken, dass mit den steigenden aCL Titern auch der Patientenanteil mit positiven LA signifikant anstieg. Im Vergleich zur Gruppe niedriger Titer, wo nur 19,1% der Patienten positive LA hatten, wiesen Patienten zwischen 10 – 40 Unit bereits zu 41,7% LA auf, bei hohen Titern waren es sogar 85,7%. Da LA lediglich eine Summe heterogener aPL Antikörper darstellen, ist ein deren höheres Auftreten bei höheren IgG-aCL Titern sinngemäß.

Der LA Test gilt als spezifischer, da 80% der Patienten mit LA zusätzlich aCL Antikörper aufweisen, hingegen nur 20% derjenigen mit aCL Antikörpern einen positiven LA Test haben (Lockshin 2001). Allerdings ist die Sensitivität eines Antikörper- spezifischen ELISA im Vergleich zu einem Gerinnungstest für LA wesentlich höher. Diese Spezifität konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. In der Literatur gibt es Untersuchungen bei denen LA signifikant besser mit klinischen Manifestationen korrelierten, als der aCL Antikörper (Galli and Barbui 2003). Allerdings wurden bei diesen Autoren nur Thrombosen und die Schwangerschaftsmorbidität (Galli, Luciani et al. 2003) sowie Thrombosen bei SLE Patienten beurteilt (Somers, Magder et al. 2002) (vgl. 3.2.3.3, 3.2.3.5).

Es gab zwei Gruppen, bei denen ein klinisches APS besonders häufig auftrat: 1.) Patienten mit IgG-aCL Titern über 40 Unit und 2.) bei Männern mit niedrigen Titern unter 10 Unit. Dies bestätigt den IgG-aCL Titer über 40 Unit als unabhängigen Risikofaktor für das Erleiden von Thrombose und Thrombembolie (Finazzi, Brancaccio et al. 1996; Levine, Salowich-Palm et al. 1997). Auffällig war das höhere Auftreten kardiologischer Manifestationen bei Titern über 40 Unit. Ein ähnliches Ergebnis wurde im Rahmen einer Untersuchung von aCL- und Prothrombinantikörpern gefunden: Bei 133 Patienten wurde im Zusammenhang mit aCL ein erhöhtes myokardiales Infarktrisiko bei dyslipidämischen Männern beschrieben (Vaarala, Manttari et al. 1995; Vaarala, Puurunen et al. 1996). In einer weiteren Untersuchung wurde gezeigt, dass hohe aCL Antikörpertiter (>95. Perzentile) mit einem erhöhten Risiko für venöse Thrombembolien verbunden waren (Ginsburg, Liang et al. 1992). Bei dem MONICA Projekt der WHO (Multinational **MON**itoring of trends and determinants in **C**ardiovascular disease) wurden zwar aCL-Antikörper in Zusammenhang mit Schlaganfällen beschrieben, waren dabei aber kein unabhängiger Risikofaktor (Ahmed, Stegmayr et al. 2000). Andere Gruppen fanden gar keinen Zusammenhang zwischen aCL-Antikörpern und Thrombosen bei ansonsten gesunden Patienten (Vila, Hernandez et al. 1994; Runchey, Folsom et al. 2002).

Bei der Gruppe hoher Titer konnte weder bei Männern noch bei Frauen ein Häufigkeitsunterschied zwischen arteriellen und venösen Thrombosen gefunden werden. Die signifikant höhere Manifestationsrate in der hohen Titergruppe (58 Manifestationen bei 28 Personen) bestätigt den IgG-aCL Antikörper als Risikofaktor. (siehe: 3.2.3.3) [Craddock-Flood's $\chi^2=27.4696$ mit $df = 8$, $n = 158$ und p -konservativ = 0.000586]. Aufgrund der Steigerung der Manifestationsraten und des jungen Patientenalters bei hohen IgG-aCL Titern bestätigen die Ergebnisse die APS Diagnoseschwelle von mindestens 40 Unit IgG-aCL.

4.2.4.5 IgM-aCL Titer bei Patienten mit klinischer Manifestation

Obwohl niedrige IgM- und IgG-aCL Titer unter 10 Unit als negativ gelten und häufig auf infektiöse Ursache zurückzuführen sind (Gharavi, Harris et al. 1987; Silver, Porter et al. 1996), waren verhältnismäßig viele Patienten mit niedrigen IgM Titern und einer klinischen APS Manifestation vertreten. In der Gruppe niedriger Titer war ein höherer Anteil klinischer Manifestation als in der Gruppe hoher Titer (59,5% vs. 40,4%). Die Ursachen für dieses Ergebnis könnten aber auch an nicht erfassten Antikörpertypen liegen. Die Diagnosekriterien des APS unterliegen daher der regelmäßigen Aktualisierung, da weitere Immunglobuline bei APS Patienten beschrieben wurden (Pierangeli, Chen et al. 2006). Darunter zählen mitunter Anti- β_2 -GPI-Antikörper, die bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt wurden, aber eine wesentliche Bedeutung in der Pathophysiologie eines APS haben und mittlerweile in die Diagnosekriterien eines APS aufgenommen wurden (de Groot and Derksen 2004). Daneben können Patienten mit niedrigen IgM-aCL Titern zusätzlich hohe IgG-aCL Titer oder weitere Antikörper aufweisen, die deutlich mit einem hohen Manifestationsrisiko verbunden sind (Levine, Salowich-Palm et al. 1997). Die hohen Patientenzahlen klinischer Manifestationen bei niedrigen Titern müssen daher auch vor dem Hintergrund nicht gemessener anderer Immunglobuline gewertet werden.

Auch die LA markieren als Antikörper-Gemisch (de Groot and Derksen 2004) ein Manifestationsrisiko mit unbekanntem Antikörpern. Ihre Spezifität ist höher, als die der aCL Antikörper (Petri 1996). Die Anzahl der Patienten mit positiven LA war aber in der Gruppe niedriger IgM Titer nicht höher als bei hohen Titern. Eher das Gegenteil war der Fall: Je höher der IgM Titer, desto mehr LA-positive Patienten wurden gefunden. Postthrombotische Entzündungsreaktionen könnten aber auch die Ursache für eine IgM Antikörper

Produktion sein. Der IgM Antikörper erscheint daher ungeeignet um als Parameter für die APS Diagnose zu dienen, da er nicht mit höheren Manifestationsraten verbunden war.

Patienten mit niedrigen IgM Titern waren jünger als diejenigen mit hohen Titern und hatten signifikant mehr venöse, als arterielle Thrombosen (59,2% vs. 37%). Sie waren mit 46 Jahren die jüngste Gruppe (Gruppe 2: 51, Gruppe 3: 53 Jahre). Bei IgG-aCL waren die Altersverhältnisse umgekehrt: Patienten mit niedrigen Titer hatten ein hohes Alter und solche mit hohen Titern hatten ein jüngeres Alter.

Obwohl die Isotypen der IgG- und IgM-aCL für verschiedene klinische Manifestationen verantwortlich zu sein scheinen, konnte in den vorliegenden Daten keine solche Selektivität gefunden werden. In einer Untersuchung an 162 APS Patienten wurden für den IgM Subtyp häufiger cerebral-vaskuläre Ereignisse beschrieben, als bei IgG Antikörpern. Im Gegensatz dazu waren hohe IgG Titer mit venösen Thrombosen verknüpft (Locht and Wiik 2006). Die vorliegenden Ergebnisse deuten in eine andere Richtung: Bei steigenden IgG Titern nahmen vor allem arterielle Manifestationen zu. Bei steigenden IgM Titern nahmen ebenfalls die arteriellen Manifestationen zu, allerdings war der Anstieg klinischer APS Manifestationen bei steigenden IgM Titern nicht signifikant.

Eine weitere Beobachtung war, dass Frauen der IgM Titergruppe 1 und 2 seltener klinische Manifestation hatten als Männer. Auch an dieser Stelle wird deutlich, dass APS Patienten grundsätzlich nach Geschlechtern getrennt beobachtet werden sollten. Risikofaktoren traten bei Männern dieser Gruppen allerdings nicht häufiger auf als bei Frauen.

Ein systemischer Entzündungsprozeß könnte natürlich auch für eine erhöhte IgM-Bildung verantwortlich sein. Bei SLE Patienten ist die Thrombose ohne nachweisbare aPL Antikörper üblich (Erkan 2006). Eine zu diesem Thema veröffentlichte Untersuchung („LUMINA“, LUpus in MInoritis, NAture versus NUrtuttre) berichtete, dass höheres Lebensalter, Rauchen, eine längere Follow-Up-Zeit und ein erhöhtes C-reaktives Protein unabhängige Risikofaktoren für vaskuläre Ereignisse seien (Toloza, Uribe et al. 2004).

Als immunologische Trigger beim systemischen Entzündungsprozess sind oxidiertes LDL und β 2-GPI beschrieben worden. Diese Antigene werden auch von atherosklerotischen Läsionen freigesetzt, wobei die Immunisierung mit diesen Autoantigenen eine Immunantwort hervorruft, die den sklerotischen Prozess beschleunigen kann (Jara, Medina et al. 2003). Im Tierexperiment senkten IgG-anti-HDL (High Density Lipoprotein) und IgG- β 2-GPI Antikörper das Enzym Paraoxonase, das an zirkulierendes HDL gebunden ist und antioxidierend wirkt. Dabei schützte Paraoxonase das LDL vor Oxidation und trug somit zur anti-atherosklerotischen Funktion von HDL bei (Jara, Medina et al. 2003).

Die inflammatorische Potenz von β 2-GPI und oxidiertem LDL scheint dabei nicht unbedeutend zu sein. Man konnte beispielsweise zeigen, dass die Präsenz von aCL und Anti- β 2-GPI Antikörpern die Aufnahme von oxidiertem LDL in Makrophagen verstärkte und zu einer Erhöhung der Schaumzellproliferation führte, dem pathophysiologischen Ursprung von Atherosklerose in Media und Intima (Hasunuma, Matsuura et al. 1997).

Bei niedrigen IgM Titern traten venöse Thrombosen häufiger auf als die arteriellen Thrombosen. Bei höheren Titern wurde diese Beobachtung nicht mehr gemacht. Dabei kann das Patientenalter erneut eine Rolle spielen (vgl. 4.2.2), da IgM-Immunglobuline infekassoziert auftreten (Gharavi, Harris et al. 1987; Silver, Porter et al. 1996) und von atherosklerotischen Lokalisationen ausgehen können (Jara, Medina et al. 2003). Somit wäre deren höheres Auftreten bei bereits atherosklerotisch vorbelasteten Patienten denkbar. Auch das höhere Auftreten von

Herzklappenmanifestationen bei hohem IgM, könnte eine Hinweis auf APS assoziierte, sklerotische Prozesse sein, die im Rahmen einer konstanten Inflammation an den Herzklappen durch infektiöse oder immunologische Ursachen zustande kommt.

Eine weitere Beobachtung könnte in diesem Zusammenhang von Bedeutung sein: Patienten mit hohen (>40) IgM-aCL Titern hatten eine ähnliche Manifestationsquote wie Patienten mit niedrigen Titern. In den Gruppen niedriger und mittlerer Titer wurden diese relativ hohen Manifestationsquoten aber nur bei Männern beobachtet. Die Gruppe der Männer war dabei älter als die Gruppe der Frauen, was einen wesentlichen Einfluss auf das Risikoprofil haben könnte. Ein höherer Anteil thrombophiler Risikofaktoren wurde bei Männern dieser Gruppen allerdings nicht beobachtet. Nur bei hohen IgM Titern hatten Männer vermehrt Risikofaktoren (60% vs. 33%), was aber statistisch nicht signifikant war. Als Indiz für die atherosklerotische Herkunft der IgM-aCL Antikörper könnte dieser Befund dennoch genügen, vor allem weil die Präsenz hoher IgM Titer nicht mit höherem Auftreten klinischer Manifestation verbunden war wie etwa beim IgG-aCL Antikörpern.

Die Thrombopenie war beim Titergruppenvergleich signifikant häufiger bei hohen IgM-aCL Titern anzutreffen (35,3% vs. 12,3%). IgM-aCL Antikörper werden aber nur unregelmäßig bei Autoimmunerkrankungen gefunden die mit Thrombopenien einhergehen. Es sind die idopathisch thrombozytopenische Purpura (ITP), die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP), die Heparin Induzierte Thrombopenie (HIT) und das APS (He, Reid et al. 1994; Kravitz and Shoenfeld 2005). Womöglich hat die Disposition zur Thrombopenie etwas mit der Funktion der Antikörper zu tun. Bei der TTP und dem APS werden sie überwiegend inhibitorisch wirksam und scheinen die Aktivität involvierter Proteine zu verringern (Kravitz and Shoenfeld 2005). Bei einer ITP und einer HIT binden sie direkt an Thrombozytenoberflächen oder an Proteinkomplexe auf der Oberfläche von Thrombozyten. Dies führt in der Folge zu einer Mauer der Thrombozyten im retikuloendothelialen System sowie zu deren Destruktion in Folge einer durch Komplementfaktoren aktivierten Lyse (Kravitz and Shoenfeld 2005). Autoantikörper sind bei einem APS auch gegen β 2-GPI gerichtet, das nicht nur an endotheliale, sondern auch an thrombozytäre Oberflächen gebunden ist. Auf Thrombozyten kann es dabei nicht nur gebunden, sondern auch exprimiert werden. Die Folge dieser Bindung kann dann zu einer Thrombopenie führen (Kravitz and Shoenfeld 2005).

Die Thrombopenie gehört weder zu den aktuellen, noch zu den Diagnosekriterien von 1999. Die klinische Evidenz sei zu gering und könne daher nur als Nebenkriterium gewertet werden (Wilson, Gharavi et al. 1999; Miyakis, Lockshin et al. 2006). Eine Thrombopenie, die im Rahmen einer ITP stattfindet, kann aber auch mit aPL Antikörpern assoziiert sein (Asherson 2006). So werden bei 32% von 82 Patienten mit einer ITP aPL Antikörper gefunden. Davon entwickelten 60% eine Thrombose, wohingegen nur 2,3% der Patienten ohne die aPL Antikörper eine Thrombose entwickelten (Asherson 2006).

Der Mechanismus der Plättchenaktivierung scheint im Wesentlichen von β 2-GPI abhängig zu sein. Da bei den vorliegenden Daten nur IgM-aCL Titer gemessen wurden, bleibt der Einfluss von β 2-GPI in dieser Gruppe unklar. Möglich wäre aber, dass der IgM-Test auch β 2-GPI-abhängige aCL-Antikörper gemessen hat, die pathogenisch zur Thrombozytenaktivierung geführt haben könnten.

β 2-GPI ist zur Bindung an Thrombozyten aber nicht immer notwendig. Es wurden weitere Antigene beschrieben, darunter Prothrombin, Protein C, Annexin V, Lipopolysaccharin Bindungs Protein, Komplement C4b Bindungsprotein und durch Thrombin modifiziertes Anti-Thrombin (Espinosa, Cervera et al. 2003). Die

Bindung von IgM-aCL an Epitope die erst durch Infektion oder Inflammation entstanden ist, wäre ebenfalls denkbar. Tatsächlich wurden homologe Epitope für IgM-aCL nach bakterieller Infektion mit *H.pylori* (peptische Ulzera und Gastrische Lymphome), *Streptococcus pyogenes* (Rheumatisches Fieber) und zahlreichen Arten von *Saccharomyces Cerevisiae* (Morbus Crohn) beschrieben (Blank, Asherson et al. 2004). Daneben wurden weitere klinische Zustände dokumentiert, bei denen aPL aufgetreten sind: Drogenabusus, Tumore und Hämodialysen. Bei diesen Erkrankungen bzw. Verfahren war hauptsächlich der IgM-aCL Isotyp in niedrigen Titern präsent und war nicht mit thrombotischen Manifestationen assoziiert (Blank, Asherson et al. 2004).

Die Tatsache, dass steigende IgM-aCL Titer im Gegensatz zu IgG-aCL, nicht mit einer höheren Rate klinischer Manifestationen verknüpft waren, lässt auf infektiöse oder nicht-APS spezifische Ursachen schließen. Die Assoziation hoher IgM-aCL Titer in Kombination mit Thrombopenien war allerdings auffällig und bedarf weiterer experimenteller Untersuchung.

4.2.4.6 Klinische APS Manifestationen in Abhängigkeit von LA

Bei den vorliegenden Ergebnissen wurde deutlich, dass Patienten mit LA häufiger eine Thrombopenie aufwiesen, als Patienten ohne LA. In der Literatur wird die Inzidenz einer Thrombopenie mit etwa 20% bei APS beschrieben (Galli, Finazzi et al. 1996; Cervera, Piette et al. 2002). Die Aktivierung von Thrombozyten durch aPL Antikörper wurde von einigen Autoren dokumentiert (Khamashta, Harris et al. 1988; Arvieux, Roussel et al. 1993; Martinuzzo, Maclouf et al. 1993; Campbell, Pierangeli et al. 1995; Forastiero, Martinuzzo et al. 1998). Trotzdem sind die intrazellulären Prozesse die von aPL Antikörpern getriggert werden, bisher nicht ganz verstanden: Thromboxan A₂, ein Eicosanoid, das in Blutplättchen produziert wird, hat ein stark aggregatorisches und vasokonstriktorisches Potential. Bei Beladung mit aPL Antikörpern wird eine erhöhte Thromboxan A₂ Produktion beobachtet, deren wesentliche Schnittstelle die Aktivierung von p38MAPK und die nachfolgende Phosphorylierung durch cytosolische Phospholipase A₂ zu sein scheint (Pierangeli, Vega-Ostertag et al. 2004; Vega-Ostertag, Harris et al. 2004). Die Aktivierung der Blutplättchen könnte sogar selektiv über den p38MAPK Signalweg stattfinden (Pierangeli, Vega-Ostertag et al. 2004). Bei einer weiterführenden Untersuchung wurde daher nach spezifischen, gegen Glykoproteine gerichteten Antikörpern gesucht, die gegen Thrombozytenoberflächen ausgerichtet waren. Dabei wurde keine Kreuzreaktivität zwischen den thrombozytären und den aCL Antikörpern gefunden (Godeau, Piette et al. 1997). Prinzipiell kann die Interaktion zwischen aPL Antikörpern und Thrombozyten auf drei verschiedene Arten geschehen: Erstens, die direkte Antikörper-Antigen Bindung über das Fab-Fragment an spezifische Plättchen-Antigene; zweitens, Immunkomplexe könnten an den Fc γ RII Rezeptor an Plättchenoberflächen binden und drittens, könnten aPL-Antikörper über nicht spezifische Mechanismen und hauptsächlich an beschädigte Membranen binden (Espinosa, Cervera et al. 2003). Einige Studien haben sich mit der Bindung von aPL Antikörpern an Plättchenoberflächen beschäftigt und eine höhere Bindungshäufigkeit bei defekten oder aktivierten Blutplättchen gefunden. Humane Anti-aCL Antikörper konnten an aktivierte Thrombozyten binden, nicht aber an die Inaktivierten. Dabei bestand eine Abhängigkeit von β 2-GPI (Reverter, Tassies et al. 1998). Darüber hinaus wurde durch Verwendung von monoklonalem aCL von APS Patienten eine erhöhte Interaktion von Thrombozyten mit der subendotheliale Matrix unter realen Strömungsbedingungen beobachtet (Reverter, Tassies et al. 1998). Der einzige auf Thrombozyten vorhandene Fc γ R Rezeptor ist Fc γ RII. Über diesen wird der Thrombozyt aktiviert und die Degranulation eingeleitet. Die Hypothese zur Pathomechanik der Thrombozytenaktivierung und der Degranulation und letztlich der Thrombopenie ließe sich folgendermaßen

formulieren: Zunächst werde eine geringe Plättchenaktivierung über physiologische oder pathophysiologische Mechanismen eingeleitet, die zu einer Exprimierung von Phospholipiden auf der Oberfläche von Thrombozyten führe. Daraufhin könnte β 2-GPI an den Thrombozyten binden; in der Folge würde ein aPL-Antikörper an β 2-GPI binden und mit seiner Fc-Region an den Fc γ RII Rezeptor andocken. Über diesen Weg würden die Thrombozyten schließlich aktiviert und ein „circulus viciosus“ der Zellaktivierung würde sich lösen, der schließlich in der Manifestation einer Thrombose enden könnte (Espinosa, Cervera et al. 2003). Die Aktivierung der Thrombozyten über das Komplement-System wäre ebenfalls denkbar, da die Erzeugung von Komplement in Anwesenheit von immunkomplexgebundenen-aCL-Antikörpern nicht nur zu dessen Stimulation, sondern auch Destruktion führt (Espinosa, Cervera et al. 2003). So wurde beispielsweise ein erhöhter Spiegel von terminalen Membran Angriffs Komplexen (C5b-9) im Serum von APS Patienten mit cerebraler Ischämie gefunden (Davis and Brey 1992). Daneben fand man einen erniedrigten Komplementspiegel im Serum von Patienten mit aPL Antikörpern (Shibata, Sasaki et al. 1992). C5b-9 konnte in einer weiteren Untersuchung die transmembrane Migration für Phosphatidylserin im Thrombozyten erhöhen und damit die β 2-GPI Bindung verstärken, die dann wiederum zu einer C5b-9 Aktivierung und einer erneuten Thrombozyten Aktivierung führte (Chang, Zhao et al. 1993).

Dass LA und klinische Manifestationen zusammenhängen zeigt die Betrachtung von 25 APS Studien: Klinische Manifestationen wurden häufiger bei LA als bei IgG Antikörpern gefunden (Galli, Luciani et al. 2003). Allerdings kann die höhere Sensitivität von aCL Antikörpern auch zu falsch positiven Ergebnissen führen. Auf der anderen Seite war bei den vorliegenden Daten das Auftreten arterieller Manifestationen signifikant mit steigenden IgG-aCL Titern verknüpft (siehe 3.2.3.3). Dieses Ergebnis bestätigt den IgG-aCL Antikörper in seinem thrombophilen Potential. Allerdings wurde LA über die KCT (Kaolin Clotting Time) bestimmt. Diese misst eher Prothrombin Antikörper wohingegen β 2-GPI Antikörper von der DRVVT (Dilutes Russels Viper Venom Time) erfasst werden (Galli, Finazzi et al. 1995). Falls also β 2-GPI Antikörper bei dem Patientenkollektiv vorgekommen sind, könnten diese einem KCT-LA Test entgangen sein.

Der Zusammenhang von Thrombopenie und LA ließe sich mit einer höheren Spezifität vom LA erklären. Sie bestehen aus einer Summe von Immunglobulinen, die einen phospholipidabhängigen Gerinnungstest verlängern. Darin könnte eine erhebliche Anzahl spezifischer β 2-GPI Antikörpern vorgelegen haben, die für das signifikante Auftreten von Thrombopenien bei positiven LA verantwortlich sein könnte.

Patienten mit positiven LA hatten signifikant höhere Manifestationsraten als Patienten ohne LA (3.2.3.5). Bei anderen Studiengruppen korrelierten die LA besser zu Thrombosen und der Schwangerschaftsmorbidität als aCL Antikörper (Galli and Barbui 2003). Auch bei SLE-Patienten, die eine Thrombose hatten, waren LA häufiger zu finden als aCL Antikörper (Somers, Magder et al. 2002). Vor allem ein β 2-GPI-abhängiger LA Test hatte bei APS Patienten eine signifikante Beziehung zu einer stattgehabten Thrombembolie. Ein β 2-GPI-unabhängiger Test konnte dies im Gegensatz nicht zeigen, so dass die Autoren den β 2-GPI Antikörper mit LA-Aktivität als wesentlichen Faktor bei thrombembolischen Komplikationen sehen (de Laet, Derksen et al. 2004).

Ein weiterer Befund in der LA Gruppe war, dass bei männlichen Patienten mit positiven LA keine Gerinnungsdefekte aufgetreten sind.

Erniedrigte Gerinnungsfaktoren sind zwar bei Patienten mit Depressionen beobachtet worden, ein Zusammenhang erscheint aber sehr spekulativ. Bei einem Kollektiv von 1000 Patienten, bei denen mit dem

„Minnesota Multiphasic Personality Inventory Test“ ein depressiver Zustand ermittelt wurde, waren die Gerinnungsfaktoren FVII und FX geringer (Doulalas, Rallidis et al. 2006). Da das weibliche Geschlecht in westlichen Gesellschaften (USA und Japan) häufiger an Depressionen erkrankt als das männliche, könnte man eine Verbindung herstellen (Inaba, Thoits et al. 2005). In der Gruppe mit negativen LA, wurden hingegen keine Geschlechtsunterschiede bezüglich der Gerinnungsdefekte gefunden, ebenso wenig wie in allen übrigen Untersuchungsgruppen dieser Studie. Weitere, in der Literatur beschriebene Geschlechtsunterschiede werden bei der APC Resistenz berichtet. Frauen hatten in einem aPTT-Test zur Detektion der APC Resistenz kürzere aPTT Zeiten als Männer. Dies galt sowohl für Patienten mit und ohne APC Resistenz (Favaloro, Soltani et al. 2006). In einer tierexperimentellen Arbeit zu Geschlechtsunterschieden bei Gerinnungstests wurden östrogenabhängige Unterschiede bei der Prothrombin Zeit (PT), der aktivierten partiellen Thromboplastin Zeit (aPTT), der Thrombin clotting time (TT), und bei Fibrinogen (FIB) beschrieben (Lemini, Jaimez et al. 2006). Insofern sollten Unterschiede bei Gerinnungstests kritisch geprüft, ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Gerinnungsdefekten bei APS kann an dieser Stelle dennoch eher als Zufallsbefund interpretiert werden.

5. Zusammenfassung

Nachfolgend werden klinisch relevante und statistisch signifikante Ergebnisse anhand der Zielsetzung aus 1.3.5 zusammengefasst:

Frage 1: An welchen Stellen existieren statistisch signifikante Beziehungen zwischen den patientenspezifischen Parametern wie Alter und Geschlecht und den klinischen Manifestationen?

Bei den retrospektiv erfassten Daten von 283 APS Patienten (67,8% Frauen, 32,2% Männer, Median: 50 Jahre, Range: 5-94) wurden 166 Patienten mit klinischer APS Manifestation beobachtet. Dabei war die venöse Thrombose die häufigste klinische Manifestation (60,2%). Das Auftreten venöser oder arterieller thrombotischer Ereignisse wurde durch das Patientenalter, das Geschlecht und zusätzliche thrombotische Risikofaktoren beeinflusst. Bei der Gruppe junger Patienten bis 30 Jahren trat die venöse Thrombose besonders häufig in Erscheinung (81,3% venös, 12,5% arteriell). Je älter die Patienten wurden, desto häufiger wurde bei ihnen arterielle APS Manifestationen beobachtet: In der Patientengruppe über 70 Jahre hatten 50% venöse und 61% der Patienten arterielle Manifestationen. Innerhalb der Geschlechter gab es ebenfalls Unterschiede: So wurde bei Frauen bis 50 Jahre die venöse Thrombose signifikant häufiger beobachtet als die arterielle Thrombose (59,3% venös, 36,1% arteriell, $p=0.001077$). Bei Männern konnten ebenfalls mehr venöse (62,1%) als arterielle Manifestationen (48,3%) beobachtet werden, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0.191254$). Thrombophile Risikofaktoren wie Bettlägerigkeit, Rauchen, Adipositas, Hyperhomocysteinämie und Hyperlipidämie waren signifikant häufiger mit arteriellen als mit venösen Thrombosen assoziiert ($p=0.0158$) und traten am häufigsten in der Patientengruppe mit arterieller und venöser Thrombose auf (56,2%). Patienten mit arterieller Manifestation hatten in 41,7% der Fälle mindestens einen der genannten Risikofaktoren, wohingegen sie bei Patienten mit venöser Thrombose in nur 23% der Fälle beobachtet werden konnten. Insgesamt scheint also die individuelle Risikostruktur eines jeden Patienten eine wesentliche Rolle bei der Determination der Thromboselokalisierung bei APS Patienten zu spielen. Bei jungem Alter und weiblichem Geschlecht lag die Manifestation überwiegend als venöse Thrombose vor. Bei Patienten über 50 Jahren und Patienten mit thrombophilen Risikofaktoren, traten verstärkt arterielle Thrombosen auf. Bei Patienten über 70 Jahren waren bereits mehr arterielle als venöse Thrombosen zu beobachten (50% venös, 61,1% arteriell).

Bei der vorliegenden Studie waren Frauen des Gesamtkollektivs durchschnittlich 12,5 Jahre jünger als Männer (Median: 58 Jahre vs. 45,5 Jahre). Der höchste Anteil klinischer Manifestationen wurde vor allem bei Männern zwischen 51-70 Jahren beobachtet (71%). Da die gynäkologische Manifestation ebenfalls zum Kreis klinischer APS Manifestationen zählt, war unter Hinzunahme dieser Form der Anteil klinischer Manifestationen bei der Altersgruppe von 31-50 Jahren (Männer und Frauen) am größten (65,5%). Der geringste Anteil konnte bei Patienten unter 30 Jahren beobachtet werden (43,2%). Die genannten thrombophilen Risikofaktoren nahmen mit dem Alter deutlich zu: In der ältesten Patientengruppe hatten bereits 44,4% der Patienten mindestens einen Risikofaktor wohingegen in der jüngsten Patientengruppe bis 30 Jahre nur 12,5% der Patienten ein solches zusätzliches Risiko aufwiesen. Die Thromboserisiken bei APS und allgemeiner altersbedingter Atherosklerose könnten sich demnach additiv verhalten. Insgesamt sprach die arterielle Manifestation für ein höheres Patientenalter und für männliches Geschlecht, die venöse Manifestation für jüngeres Alter und weibliches Geschlecht. Manifestationen an den Herzklappen wurden hingegen nur bei Frauen und nicht bei Männern gefunden. Allerdings war die Fallzahl sehr klein ($n=9$), so dass der Befund nur tendenziellen Charakter hatte.

Frage 2: Können die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung einen Hinweis zu bestimmten klinischen Manifestationen geben?

Lupusantikoagulantien (LA) wurden mit der Kaolin Clotting Time (KCT) gemessen. Sie traten bei 75% der Patienten mit arteriell-venöser Manifestation auf. In ähnlicher Häufigkeit konnten LA bei Patienten mit Thrombopenie (Thrombozyten < 140.000/nl) beobachtet werden (74%). Vergleichsweise selten traten LA bei Patienten mit neurologischer Manifestation auf (39%). In der Literatur wird die Inzidenz einer Thrombopenie mit etwa 20% bei APS beschrieben. Der Zusammenhang von Thrombopenie und LA ließe sich mit einer höheren Spezifität der LA erklären. Sie bestehen aus einer Summe von Immunglobulinen, die einen phospholipidabhängigen Gerinnungstest verlängern. Darin könnte eine erhebliche Anzahl spezifischer β 2-Glykoprotein I (β 2-GPI) Antikörpern vorgelegen haben, für die ein direkter Einfluss auf die Entstehung einer Thrombopenie beschrieben wurde.

Die Prävalenz von Antikardiolipin (aCL)-Antikörpern in der Normalbevölkerung liegt nach Untersuchungen an Kollektiven von Blutspendern und Schwangeren zwischen 1.0-9,1%. Besonders bei älteren Menschen mit chronischen Erkrankungen und thrombophilen Risikofaktoren kann die Prävalenz der Antikörper ansteigen. Insbesondere der IgG-Antikardiolipin Antikörper Titer (IgG-aCL) dient zur Diagnose eines APS. In der vorliegenden Studie war der Anteil klinischer APS Manifestationen in der Titergruppe >40 Unit IgG-aCL, die nachfolgend als „hoch“ bezeichnet wird, am höchsten (75,7%). Die Manifestationsrate dieser Patienten lag umgerechnet bei 2,29 Manifestationen pro Patient und war damit signifikant höher als bei Patienten mit Titern unter 10 („niedrig“) und zwischen 10-40 Unit („mittel“) IgG-aCL ($p=0.000586$). Je höher also die IgG-aCL Titergruppe war, desto mehr verschiedene APS Manifestationen waren bei einem Patienten zu finden. Bei hohen IgG-aCL Titern wurden häufiger klinische Manifestationen gefunden als bei Patienten mit LA (75,7% vs. 54,6%, $p=0.039$). Auch bei der Manifestationsform konnte ein Zusammenhang zur IgG-Titerhöhe beobachtet werden: So war die arterielle Manifestationsform mit einem hohen IgG-aCL Titer assoziiert. Im Vergleich zur Gruppe mittlerer Titer hatten Patienten mit hohen IgG-aCL Titern häufiger arterielle Thrombosen (57% vs. 25%, $p=0.018$). Allerdings wird dieses Ergebnis relativiert, da Patienten mit niedrigen IgG-aCL Titern in 48,6% der Fälle ebenfalls arterielle Thrombosen aufwiesen. Die venöse Thrombose dominierte vor allem die Gruppe der mittleren IgG-aCL Titer, hier hatten 72,2% eine venöse und nur 25% eine arterielle Thrombose. Insofern kann die Manifestationsform zusätzlich von der Höhe der Antikörper abhängen. Die hohe Anzahl arterieller Manifestationen in der Gruppe niedriger Titer könnte aber auch altersbedingt aufgetreten sein. Das Durchschnittsalter (Median) der Patienten mit niedrigen IgG-aCL Titern war im Vergleich zu den mittleren (39 Jahre) und hohen Titern (46 Jahre) mit 53 Jahren am höchsten.

Das Vorliegen von LA folgte der Höhe der IgG-aCL: Bei Patienten mit niedrigen IgG-aCL Titern wurden sie seltener gefunden als bei hohen IgG-aCL Titern (19,1% vs. 85,7%). Der IgG-aCL Titer kann daher als gutes Instrument zur APS Diagnostik bewertet werden, da er für hohe Titer eine hohe Manifestationsrate anzeigte. Für den IgM-aCL konnte dies nicht gezeigt werden. Hier wurde kein Zusammenhang zu höheren Manifestationsraten beobachtet. Das häufigere Auftreten von Thrombopenien bei Patienten mit hohem IgM-aCL Titer (35% vs. 12%) könnte aber auf zusätzliche Eigenschaften der IgM-aCL Antikörper hinweisen.

Frage 3: Gibt es Gemeinsamkeiten oder Unterschiede zwischen den einzelnen Manifestationsgruppen? Wenn ja, wie stellen sie sich dar?

Patienten mit neurologischer Symptomatik wiesen häufig auch arterielle Manifestationen auf (72,5%). Der pathomorphologische Zusammenhang deutet dabei klar auf den cerebrovaskulären Kontext bei arterieller Thrombose. Zusätzliche neurologische Befunde waren insbesondere bei Patienten mit kombinierter arteriell-venöser APS Manifestation zu beobachten (62,5%). Patientinnen mit gynäkologischer Manifestation hatten nur ein geringes Auftreten neurologischer Manifestationen (17,3%). Im Vergleich ergab sich somit ein signifikanter Unterschied ($p=0,002$) was auf unterschiedliche Pathomechanismen bei neurologisch-cerebrovaskulären und gynäkologischen Manifestationen bei einem APS hindeuteten könnte.

Deduktion

Das Auftreten von arteriellen und venösen Thrombosen bei APS ist beeinflusst von Alter, Geschlecht und thrombophilen Risikofaktoren wie Bettlägerigkeit, Rauchen, Adipositas, Hyperhomocysteinämie, und Hyperlipidämie. Die venöse Thrombose tritt vor allem bei Frauen und den unter 50-jährigen Patienten auf. Hingegen tritt die arterielle Thrombose verstärkt bei Patienten über 50 Jahren und solchen mit zusätzlichen thrombophilen Risikofaktoren auf. Alter, Geschlecht und zusätzliche Risikofaktoren gilt es demnach bei der Diagnostik und Therapie eines APS zu berücksichtigen, da therapeutische Regime in Erwartung einer spezifischen thrombotischen Manifestation angepasst werden könnten. In wie fern unterschiedliche pathophysiologische Prozesse bei den Geschlechtern oder im Alter eine Rolle spielen, müssen weitere experimentelle Studien zeigen. Das häufige Auftreten von LA und hohen IgM Titern über 40 Unit bei Thrombopenien sowie die Assoziation hoher IgG-aCL Titer über 40 Unit zu höheren Manifestationsraten können bei der Abschätzung des individuellen Risikoprofils eines APS Patienten im klinischen Alltag hilfreich sein.

Tabelle 31: Manifestationen unter den Patienten mit klinischer APS Manifestation (n=166)

1	Venös	100 Patienten	60,2%
2	Arteriell	67 Patienten	40,3%
3	Neurologisch	51 Patienten	30,7%
5	Gynäkologisch (n=108)	23 Patientinnen	21,3%
4	Thrombopenie	27 Patienten	16,2%
6	Arteriell & Venös	16 Patienten	9,6%
7	Kardiologisch	8 Patienten	4,8%

5.1 Danksagung

Für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Inge Scharrer und Herrn Dr. med. Miesbach und sowie allen Mitarbeitern der Hämostaseologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Frankfurt am Main bedanken.

Insbesondere gilt mein Dank auch Herrn Prof. Hanns Ackermann für seinen guten Rat und die freundliche Hilfe bei der Erstellung und Beurteilung der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Der Dank gilt ebenso Jutta Hermann für das Korrekturlesen sowie meiner Familie für ihren Beistand in allen Lebenslagen. Ganz besonders danke ich Julia Boers für ihre Liebe, ihre regelmäßige Anteilnahme, Unterstützung und Güte.

6. Literaturangaben

- Ahmed, E., B. Stegmayr, et al. (2000). "Anticardiolipin antibodies are not an independent risk factor for stroke: an incident case-referent study nested within the MONICA and Vasterbotten cohort project." *Stroke* **31**(6): 1289-93.
- Akimoto, T., S. Kobayashi, et al. (2005). "Risk factors for recurrent thrombosis: prospective study of a cohort of Japanese systemic lupus erythematosus." *Angiology* **56**(5): 601-9.
- al-Sayegh, F. A., S. Ensworth, et al. (1997). "Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy in 7 patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome." *J Rheumatol* **24**(9): 1716-8.
- Alarcon-Segovia, D., M. C. Boffa, et al. (2003). "Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report." *Lupus* **12**(7): 499-503.
- Alarcon-Segovia, D., M. Deleze, et al. (1989). "Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients." *Medicine (Baltimore)* **68**(6): 353-65.
- Angella, F. R. and J. F. Lewis (1999). "Mitral valve prolapse: gender differences in evaluation and management." *Cardiol Rev* **7**(3): 161-8.
- Arnout, J., C. Wittevrongel, et al. (1998). "Beta-2-glycoprotein I dependent lupus anticoagulants form stable bivalent antibody beta-2-glycoprotein I complexes on phospholipid surfaces." *Thromb Haemost* **79**(1): 79-86.
- Arvieux, J., B. Roussel, et al. (1993). "Platelet activating properties of murine monoclonal antibodies to beta 2-glycoprotein I." *Thromb Haemost* **70**(2): 336-41.
- Asherson, R. A. (1998). "The catastrophic antiphospholipid syndrome, 1998. A review of the clinical features, possible pathogenesis and treatment." *Lupus* **7 Suppl 2**: S55-62.
- Asherson, R. A. (2006). "New subsets of the antiphospholipid syndrome in 2006: "PRE-APS" (probable APS) and microangiopathic antiphospholipid syndromes ("MAPS")." *Autoimmun Rev* **6**(2): 76-80.
- Asherson, R. A., R. Cervera, et al. (2003). "Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines." *Lupus* **12**(7): 530-4.
- Asherson, R. A., R. Cervera, et al. (1998). "Catastrophic antiphospholipid syndrome. Clinical and laboratory features of 50 patients." *Medicine (Baltimore)* **77**(3): 195-207.
- Asherson, R. A., R. Cervera, et al. (2006). "Nonthrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: away from thrombosis?" *J Rheumatol* **33**(6): 1038-44.
- Asherson, R. A., R. H. Derksen, et al. (1987). "Chorea in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease: association with antiphospholipid antibodies." *Semin Arthritis Rheum* **16**(4): 253-9.
- Asherson, R. A., M. A. Khamashta, et al. (1989). "The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features." *Medicine (Baltimore)* **68**(6): 366-74.
- Audrain, M. A., D. El-Kouri, et al. (2002). "Value of autoantibodies to beta(2)-glycoprotein 1 in the diagnosis of antiphospholipid syndrome." *Rheumatology (Oxford)* **41**(5): 550-3.
- Bahar, A. M., J. Y. Kwak, et al. (1993). "Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in non-pregnant women with unexplained spontaneous recurrent abortions." *J Reprod Immunol* **24**(3): 213-22.
- Bertolaccini, M. L., M. A. Khamashta, et al. (2005). "Diagnosis of antiphospholipid syndrome." *Nat Clin Pract Rheumatol* **1**(1): 40-6.
- Bick, R. L. (2006). "Cancer-associated thrombosis: focus on extended therapy with dalteparin." *J Support Oncol* **4**(3): 115-20.
- Blank, M., R. A. Asherson, et al. (2004). "Antiphospholipid syndrome infectious origin." *J Clin Immunol* **24**(1): 12-23.
- Blom, J. W., C. J. Doggen, et al. (2005). "Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis." *Jama* **293**(6): 715-22.
- Blum, A., A. Rubinow, et al. (1991). "Predominance of renal involvement in male patients with systemic lupus erythematosus." *Clin Exp Rheumatol* **9**(2): 206-7.
- Boura, P., K. Tselios, et al. (2004). "Antiphospholipid syndrome in Greece: clinical and immunological study and review of the literature." *Angiology* **55**(4): 421-30.
- Brandt, J. T., D. A. Triplett, et al. (1995). "Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the ISTH." *Thromb Haemost* **74**(4): 1185-90.
- Cabral, A. R., J. Cabiedes, et al. (1995). "Antibodies to phospholipid-free beta 2-glycoprotein-I in patients with primary antiphospholipid syndrome." *J Rheumatol* **22**(10): 1894-8.
- Calvo Romero, J. M., J. C. Bureo Dacal, et al. (2002). "[Primary antiphospholipid syndrome: characteristics and course of a series of 17 cases]." *An Med Interna* **19**(5): 226-9.
- Campbell, A. L., S. S. Pierangeli, et al. (1995). "Comparison of the effects of anticardiolipin antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome and with syphilis on platelet activation and aggregation." *Thromb Haemost* **73**(3): 529-34.
- Camps Garcia, M. T., A. Fernandez Nebro, et al. (2004). "[Clinical and immunological features in 112 patients with antiphospholipid syndrome]." *Med Clin (Barc)* **123**(12): 466-70.

- Carmona, F., I. Lazaro, et al. (2006). "Impaired factor XIIa-dependent activation of fibrinolysis in treated antiphospholipid syndrome gestations developing late-pregnancy complications." *Am J Obstet Gynecol* **194**(2): 457-65.
- Cervera, R., J. Font, et al. (1990). "Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus: prospective analysis of a series of 100 patients." *Ann Rheum Dis* **49**(2): 109-13.
- Cervera, R., M. A. Khamashta, et al. (1991). "High prevalence of significant heart valve lesions in patients with the 'primary' antiphospholipid syndrome." *Lupus* **1**(1): 43-7.
- Cervera, R., M. A. Khamashta, et al. (1999). "Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus." *Medicine (Baltimore)* **78**(3): 167-75.
- Cervera, R., M. A. Khamashta, et al. (1993). "Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus." *Medicine (Baltimore)* **72**(2): 113-24.
- Cervera, R., J. C. Piette, et al. (2002). "Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients." *Arthritis Rheum* **46**(4): 1019-27.
- Chakravarty, K., G. Pountain, et al. (1995). "A longitudinal study of anticardiolipin antibody in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis." *J Rheumatol* **22**(9): 1694-7.
- Chang, C. P., J. Zhao, et al. (1993). "Contribution of platelet microparticle formation and granule secretion to the transmembrane migration of phosphatidylserine." *J Biol Chem* **268**(10): 7171-8.
- Chapman, J., J. H. Rand, et al. (2003). "Non-stroke neurological syndromes associated with antiphospholipid antibodies: evaluation of clinical and experimental studies." *Lupus* **12**(7): 514-7.
- Coon, W. W. (1977). "Epidemiology of venous thromboembolism." *Ann Surg* **186**(2): 149-64.
- Crowther, M. A., J. S. Ginsberg, et al. (2003). "A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome." *N Engl J Med* **349**(12): 1133-8.
- Cuadrado, M. J., F. Mujic, et al. (1997). "Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome." *Ann Rheum Dis* **56**(3): 194-6.
- Davis, W. D. and R. L. Brey (1992). "Antiphospholipid antibodies and complement activation in patients with cerebral ischemia." *Clin Exp Rheumatol* **10**(5): 455-60.
- de Groot, P. G. and R. H. Derksen (2004). "Pathophysiology of antiphospholipid antibodies." *Neth J Med* **62**(8): 267-72.
- de Groot, P. G., D. A. Horbach, et al. (1998). "Anti-prothrombin antibodies and their relation with thrombosis and lupus anticoagulant." *Lupus* **7 Suppl 2**: S32-6.
- de Laat, H. B., R. H. Derksen, et al. (2004). "beta2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome." *Blood* **104**(12): 3598-602.
- Deleze, M., D. Alarcon-Segovia, et al. (1989). "Hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies." *J Rheumatol* **16**(7): 926-30.
- Derksen, R. H. and P. G. de Groot (2004). "Clinical consequences of antiphospholipid antibodies." *Neth J Med* **62**(8): 273-8.
- Detkov, A. Gil-Aguado, et al. (1999). "Do antibodies to beta2-glycoprotein 1 contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome?" *Lupus* **8**(6): 430-8.
- Doulalas, A. D., L. S. Rallidis, et al. (2006). "Association of depressive symptoms with coagulation factors in young healthy individuals." *Atherosclerosis* **186**(1): 121-5.
- Erkan, D. (2006). "Lupus and thrombosis." *J Rheumatol* **33**(9): 1715-7.
- Erkan, D., R. A. Asherson, et al. (2003). "Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors." *Ann Rheum Dis* **62**(6): 530-3.
- Erkan, D. and M. D. Lockshin (2006). "New treatments for antiphospholipid syndrome." *Rheum Dis Clin North Am* **32**(1): 129-48, x.
- Erkan, D., J. T. Merrill, et al. (2001). "High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin." *Arthritis Rheum* **44**(6): 1466-7.
- Erkan, D., Y. Yazici, et al. (2002). "A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome." *Rheumatology (Oxford)* **41**(8): 924-9.
- Erkan, D., H. W. Zhang, et al. (2002). "Dual antibody reactivity to beta2-glycoprotein I and protein S: increased association with thrombotic events in the antiphospholipid syndrome." *Lupus* **11**(4): 215-20.
- Espinosa, G., R. Cervera, et al. (2003). "Antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms." *Autoimmun Rev* **2**(2): 86-93.
- Fanelli, A., C. Bergamini, et al. (1997). "Flow cytometric detection of circulating activated platelets in primary antiphospholipid syndrome. Correlation with thrombocytopenia and anticardiolipin antibodies." *Lupus* **6**(3): 261-7.
- Favaloro, E. J., S. Soltani, et al. (2006). "Activated protein C resistance: the influence of ABO-blood group, gender and age." *Thromb Res* **117**(6): 665-70.
- Ferrara, D. E., X. Liu, et al. (2003). "Inhibition of the thrombogenic and inflammatory properties of antiphospholipid antibodies by fluvastatin in an in vivo animal model." *Arthritis Rheum* **48**(11): 3272-9.
- Finazzi, G. (1997). "The Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies." *Haematologica* **82**(1): 101-5.
- Finazzi, G., V. Brancaccio, et al. (1996). "Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry." *Am J Med* **100**(5): 530-6.

- Font, J., A. Lopez-Soto, et al. (1991). "The 'primary' antiphospholipid syndrome: antiphospholipid antibody pattern and clinical features of a series of 23 patients." *Autoimmunity* **9**(1): 69-75.
- Forastiero, R., M. Martinuzzo, et al. (1998). "Anti-beta2 glycoprotein I antibodies and platelet activation in patients with antiphospholipid antibodies: association with increased excretion of platelet-derived thromboxane urinary metabolites." *Thromb Haemost* **79**(1): 42-5.
- Forastiero, R. R., M. E. Martinuzzo, et al. (1997). "Relationship of anti beta2-glycoprotein I and anti prothrombin antibodies to thrombosis and pregnancy loss in patients with antiphospholipid antibodies." *Thromb Haemost* **78**(3): 1008-14.
- Galli, M. (2000). "Should we include anti-prothrombin antibodies in the screening for the antiphospholipid syndrome?" *J Autoimmun* **15**(2): 101-5.
- Galli, M. and T. Barbui (2003). "Antiphospholipid antibodies and pregnancy." *Best Pract Res Clin Haematol* **16**(2): 211-25.
- Galli, M., P. Comfurius, et al. (1990). "Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor." *Lancet* **335**(8705): 1544-7.
- Galli, M., G. Finazzi, et al. (1996). "Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome: pathophysiology, clinical relevance and treatment." *Ann Med Interne (Paris)* **147 Suppl 1**: 24-7.
- Galli, M., G. Finazzi, et al. (1995). "Kaolin clotting time and dilute Russell's viper venom time distinguish between prothrombin-dependent and beta 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies." *Blood* **86**(2): 617-23.
- Galli, M., D. Luciani, et al. (2003). "Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature." *Blood* **101**(5): 1827-32.
- Galli, M., G. M. Willems, et al. (2005). "Anti-prothrombin IgG from patients with anti-phospholipid antibodies inhibits the inactivation of factor Va by activated protein C." *Br J Haematol* **129**(2): 240-7.
- Garcia-Carrasco, M., C. Galarza, et al. (2007). "Antiphospholipid syndrome in Latin American patients: clinical and immunologic characteristics and comparison with European patients." *Lupus* **16**(5): 366-73.
- Garcia-Torres, R., M. C. Amigo, et al. (1996). "Valvular heart disease in primary antiphospholipid syndrome (PAPS): clinical and morphological findings." *Lupus* **5**(1): 56-61.
- Gardiner, C., H. Cohen, et al. (2006). "Detection of acquired resistance to activated protein C associated with antiphospholipid antibodies using a novel clotting assay." *Blood Coagul Fibrinolysis* **17**(6): 477-83.
- Gastineau, D. A., F. J. Kazmier, et al. (1985). "Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical and laboratory features of 219 cases." *Am J Hematol* **19**(3): 265-75.
- Gharavi, A. E., E. N. Harris, et al. (1987). "Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity." *Ann Rheum Dis* **46**(1): 1-6.
- Ginsburg, K. S., M. H. Liang, et al. (1992). "Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis." *Ann Intern Med* **117**(12): 997-1002.
- Glueck, C. J., J. E. Lang, et al. (1999). "Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease." *Am J Cardiol* **83**(10): 1490-4, A8.
- Godeau, B., J. C. Piette, et al. (1997). "Specific antiplatelet glycoprotein autoantibodies are associated with the thrombocytopenia of primary antiphospholipid syndrome." *Br J Haematol* **98**(4): 873-9.
- Guerin, J., C. Feighery, et al. (1997). "Antibodies to beta2-glycoprotein I--a specific marker for the antiphospholipid syndrome." *Clin Exp Immunol* **109**(2): 304-9.
- Harris, E. N., J. K. Chan, et al. (1986). "Thrombosis, recurrent fetal loss, and thrombocytopenia. Predictive value of the anticardiolipin antibody test." *Arch Intern Med* **146**(11): 2153-6.
- Harris, E. N., A. E. Gharavi, et al. (1985). "Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura." *Br J Haematol* **59**(2): 231-4.
- Hasunuma, Y., E. Matsuura, et al. (1997). "Involvement of beta 2-glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages." *Clin Exp Immunol* **107**(3): 569-73.
- He, R., D. M. Reid, et al. (1994). "Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura." *Blood* **83**(4): 1024-32.
- Hilker, R., A. Thiel, et al. (2000). "Cerebral blood flow and glucose metabolism in multi-infarct-dementia related to primary antiphospholipid antibody syndrome." *Lupus* **9**(4): 311-6.
- Hochberg, M. C., R. E. Boyd, et al. (1985). "Systemic lupus erythematosus: a review of clinico-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets." *Medicine (Baltimore)* **64**(5): 285-95.
- Hughes, G. (2000). "Speculations on APS in the coming millennium." *J Autoimmun* **15**(2): 269-71.
- Hughes, G. R. (1983). "Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant." *Br Med J (Clin Res Ed)* **287**(6399): 1088-9.
- Hughes, G. R. (1985). "The anticardiolipin syndrome." *Clin Exp Rheumatol* **3**(4): 285-6.
- Hughes, G. R. (1993). "The antiphospholipid syndrome: ten years on." *Lancet* **342**(8867): 341-4.
- Hulley, S., D. Grady, et al. (1998). "Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group." *Jama* **280**(7): 605-13.
- Hwang, K. K., C. D. Yang, et al. (2003). "A thrombin-cross-reactive anticardiolipin antibody binds to and inhibits the anticoagulant function of activated protein C." *Arthritis Rheum* **48**(6): 1622-30.

- Ieko, M. (2000). "[Antiphospholipid antibodies and thrombosis: the putative mechanisms of hypercoagulable state in patients with anticardiolipin antibody]." *Rinsho Byori* **48**(4): 293-300.
- Ieko, M., K. I. Sawada, et al. (1999). "The putative mechanism of thrombosis in antiphospholipid syndrome: impairment of the protein C and the fibrinolytic systems by monoclonal anticardiolipin antibodies." *Semin Thromb Hemost* **25**(5): 503-7.
- Inaba, A., P. A. Thoits, et al. (2005). "Depression in the United States and Japan: gender, marital status, and SES patterns." *Soc Sci Med* **61**(11): 2280-92.
- IR-APA (1993). "Thrombosis and thrombocytopenia in antiphospholipid syndrome (idiopathic and secondary to SLE): first report from the Italian Registry. Italian Registry of Antiphospholipid Antibodies (IR-APA)." *Haematologica* **78**(5): 313-8.
- Izumi, T., M. L. Pound, et al. (2002). "Anti-beta(2)-glycoprotein I antibody-mediated inhibition of activated protein C requires binding of beta(2)-glycoprotein I to phospholipids." *Thromb Haemost* **88**(4): 620-6.
- Jankowski, M., I. Vreys, et al. (2003). "Thrombogenicity of beta 2-glycoprotein I-dependent antiphospholipid antibodies in a photochemically induced thrombosis model in the hamster." *Blood* **101**(1): 157-62.
- Jara, L. J., G. Medina, et al. (2003). "Atherosclerosis and antiphospholipid syndrome." *Clin Rev Allergy Immunol* **25**(1): 79-88.
- Jones, D. W., M. J. Gallimore, et al. (1999). "Antibodies to factor XII associated with lupus anticoagulant." *Thromb Haemost* **81**(3): 387-90.
- Jung, F., W. Miesbach, et al. (2002). "[Cardiac and cerebral manifestations of antiphospholipid syndrome]." *Z Kardiol* **91**(8): 650-8.
- Kampmeier, R. H. (1978). "A serodiagnostic reaction in syphilis: the work of Wassermann, Neisser, and Bruck." *Sex Transm Dis* **5**(4): 163-4.
- Kaufman, L. D., J. J. Gomez-Reino, et al. (1989). "Male lupus: retrospective analysis of the clinical and laboratory features of 52 patients, with a review of the literature." *Semin Arthritis Rheum* **18**(3): 189-97.
- Kearon, C., M. Crowther, et al. (2000). "Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders." *Annu Rev Med* **51**: 169-85.
- Kelion, A. D., J. R. Cockcroft, et al. (1995). "Antiphospholipid syndrome in a patient with rapidly progressive fibrosing alveolitis." *Postgrad Med J* **71**(834): 233-5.
- Khamashta, M. A. and R. A. Asherson (1995). "Hughes syndrome: antiphospholipid antibodies move closer to thrombosis in 1994." *Br J Rheumatol* **34**(6): 493-4.
- Khamashta, M. A., R. Cervera, et al. (1990). "Association of antibodies against phospholipids with heart valve disease in systemic lupus erythematosus." *Lancet* **335**(8705): 1541-4.
- Khamashta, M. A., M. J. Cuadrado, et al. (1995). "The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome." *N Engl J Med* **332**(15): 993-7.
- Khamashta, M. A., A. Gil, et al. (1988). "Chorea in systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies." *Ann Rheum Dis* **47**(8): 681-3.
- Khamashta, M. A., E. N. Harris, et al. (1988). "Immune mediated mechanism for thrombosis: antiphospholipid antibody binding to platelet membranes." *Ann Rheum Dis* **47**(10): 849-54.
- Kim, J. H., S. I. Lee, et al. (2004). "Recurrent transverse myelitis in primary antiphospholipid syndrome--case report and literature review." *Rheumatol Int* **24**(4): 244-6.
- Krause, I., J. Cohen, et al. (1992). "Distribution of two common idiotypes of anticardiolipin antibodies in sera of patients with primary antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and monoclonal gammopathies." *Lupus* **1**(2): 91-6.
- Kravitz, M. S. and Y. Shoenfeld (2005). "Thrombocytopenic conditions--autoimmunity and hypercoagulability: commonalities and differences in ITP, TTP, HIT, and APS." *Am J Hematol* **80**(3): 232-42.
- Krnic-Barrie, S., C. R. O'Connor, et al. (1997). "A retrospective review of 61 patients with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis." *Arch Intern Med* **157**(18): 2101-8.
- Kurata, Y., S. Miyagawa, et al. (1994). "High-titer antinuclear antibodies, anti-SSA/Ro antibodies and anti-nuclear RNP antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura." *Thromb Haemost* **71**(2): 184-7.
- Kutteh, W. H. (1996). "Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone." *Am J Obstet Gynecol* **174**(5): 1584-9.
- Kutteh, W. H., N. S. Rote, et al. (1999). "Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome." *Am J Reprod Immunol* **41**(2): 133-52.
- Lechner, K. and I. Pabinger-Fasching (1985). "Lupus anticoagulants and thrombosis. A study of 25 cases and review of the literature." *Haemostasis* **15**(4): 254-62.
- Lee, E. Y., C. K. Lee, et al. (2003). "Does the anti-beta2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis?" *Thromb Res* **111**(1-2): 29-32.
- Lemini, C., R. Jaimez, et al. (2006). "Gender and inter-species influence on coagulation tests of rats and mice." *Thromb Res*.
- Lev, S. and Y. Shoenfeld (2002). "Cardiac valvulopathy in the antiphospholipid syndrome." *Clin Rev Allergy Immunol* **23**(3): 341-8.
- Levine, J. S., D. W. Branch, et al. (2002). "The antiphospholipid syndrome." *N Engl J Med* **346**(10): 752-63.
- Levine, S. R. and R. L. Brey (1996). "Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome." *Lupus* **5**(5): 347-53.
- Levine, S. R., R. L. Brey, et al. (1995). "Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome." *Ann Neurol* **38**(1): 119-24.

- Levine, S. R., R. L. Brey, et al. (2004). "Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke." *Jama* **291**(5): 576-84.
- Levine, S. R., M. J. Deegan, et al. (1990). "Cerebrovascular and neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases." *Neurology* **40**(8): 1181-9.
- Levine, S. R., L. Salowich-Palm, et al. (1997). "IgG anticardiolipin antibody titer > 40 GPL and the risk of subsequent thrombo-occlusive events and death. A prospective cohort study." *Stroke* **28**(9): 1660-5.
- Locht, H. and A. Wiik (2006). "IgG and IgM isotypes of anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies reflect different forms of recent thrombo-embolic events." *Clin Rheumatol* **25**(2): 246-50.
- Lockshin, M. (2001). *Antiphospholipid Antibody Syndrome*. Philadelphia, Saunders Company
- Lopez-Pedraza, C., P. Buendia, et al. (2006). "Antiphospholipid antibodies from patients with the antiphospholipid syndrome induce monocyte tissue factor expression through the simultaneous activation of NF-kappaB/Rel proteins via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway, and of the MEK-1/ERK pathway." *Arthritis Rheum* **54**(1): 301-11.
- Lopez, L. R., K. J. Dier, et al. (2004). "Anti-beta 2-glycoprotein I and antiphosphatidylserine antibodies are predictors of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome." *Am J Clin Pathol* **121**(1): 142-9.
- Lu, C. S., A. A. Horizon, et al. (2005). "Identification of polyclonal and monoclonal antibodies against tissue plasminogen activator in the antiphospholipid syndrome." *Arthritis Rheum* **52**(12): 4018-27.
- Lutters, B. C., R. H. Derksen, et al. (2003). "Dimers of beta 2-glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2." *J Biol Chem* **278**(36): 33831-8.
- Lynch, A., R. Marlar, et al. (1994). "Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study." *Ann Intern Med* **120**(6): 470-5.
- Mackie IJ, D. S., Machin SJ (2000). *Lupus Anticoagulant Measurement*. London, Springer.
- Mackworth-Young, C. (2006). "Primary antiphospholipid syndrome: a distinct entity?" *Autoimmun Rev* **5**(1): 70-5.
- Mackworth-Young, C. G. (2004). "Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms." *Clin Exp Immunol* **136**(3): 393-401.
- Mackworth-Young, C. G., S. Loizou, et al. (1989). "Primary antiphospholipid syndrome: features of patients with raised anticardiolipin antibodies and no other disorder." *Ann Rheum Dis* **48**(5): 362-7.
- Marai, I., B. Gilburd, et al. (2003). "Anti-cardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I (beta2GP-I) antibody assays as screening for antiphospholipid syndrome." *Hum Antibodies* **12**(3): 57-62.
- Marai, I., Y. Levi, et al. (2001). "[Following 90 patients with antiphospholipid syndrome with antibody titers and correlations with clinical manifestations: symptoms of the disease, a new antibody and correlations with clinical manifestations in the Israeli population]." *Harefuah* **140**(6): 495-500, 565.
- Markiewski, M. M., B. Nilsson, et al. (2007). "Complement and coagulation: strangers or partners in crime?" *Trends Immunol* **28**(4): 184-92.
- Martinelli, I., P. M. Mannucci, et al. (1998). "Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families." *Blood* **92**(7): 2353-8.
- Martinuzzo, M. E., J. Maclouf, et al. (1993). "Antiphospholipid antibodies enhance thrombin-induced platelet activation and thromboxane formation." *Thromb Haemost* **70**(4): 667-71.
- Meroni, P. L., M. Moia, et al. (2003). "Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis." *Lupus* **12**(7): 504-7.
- Miesbach, W., T. Matthias, et al. (2005). "Identification of thrombin antibodies in patients with antiphospholipid syndrome." *Ann N Y Acad Sci* **1050**: 250-6.
- Miesbach, W., I. Scharrer, et al. (2006). "Thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with malignancies." *Clin Rheumatol* **25**(6): 840-4.
- Miller, M. H., M. B. Urowitz, et al. (1983). "Systemic lupus erythematosus in males." *Medicine (Baltimore)* **62**(5): 327-34.
- Miyakis, S., M. D. Lockshin, et al. (2006). "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)." *J Thromb Haemost* **4**(2): 295-306.
- Morita, H., H. Daido, et al. (2000). "Overt congestive heart failure with mitral and aortic regurgitation due to antiphospholipid syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus." *Intern Med* **39**(6): 506-11.
- Muir, K. W., I. B. Squire, et al. (1994). "Anticardiolipin antibodies in an unselected stroke population." *Lancet* **344**(8920): 452-6.
- Munoz-Rodriguez, F. J., J. Font, et al. (1999). "Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome." *Semin Arthritis Rheum* **29**(3): 182-90.
- Munoz-Rodriguez, F. J., J. C. Reverter Calatayud, et al. (2002). "[Valvular heart disease in patients with anti-phospholipid syndrome]." *Rev Clin Esp* **202**(10): 529-33.
- Nasonov, E. L., A. Karpov Iu, et al. (1996). "[Arterial hypertension and the antiphospholipid syndrome]." *Ter Arkh* **68**(2): 37-40.
- Nelson, D. B., R. B. Ness, et al. (2002). "Sex hormones, hemostasis and early pregnancy loss." *Arch Gynecol Obstet* **267**(1): 7-10.
- Obermoser, G., W. Bitterlich, et al. (2004). "Clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies." *Int Arch Allergy Immunol* **135**(2): 148-53.
- Paran, D., J. Chapman, et al. (2006). "Evoked potential studies in the antiphospholipid syndrome: differential diagnosis from multiple sclerosis." *Ann Rheum Dis* **65**(4): 525-8.

- Pattison, N. S., L. W. Chamley, et al. (1993). "Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations." *Br J Obstet Gynaecol* **100**(10): 909-13.
- Petri, M. (1996). *Epidemiology of the Antiphospholipidsyndrome*, Boca Raton CRC Press.
- Petri, M. (2000). "Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort." *Lupus* **9**(3): 170-5.
- Petri, M. (2002). *Classification Criteria and epidemiology for the Antiphospholipid Syndrome* Amsterdam.
- Petri, M. and U. Qazi (2006). "Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy." *Rheum Dis Clin North Am* **32**(3): 591-607.
- Petri, M. A. (2004). "Classification criteria for antiphospholipid syndrome: the case for cardiac valvular disease." *J Rheumatol* **31**(12): 2329-30.
- Pierangeli, S. S., P. P. Chen, et al. (2006). "Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms." *Curr Opin Hematol* **13**(5): 366-75.
- Pierangeli, S. S. and E. N. Harris (2005). "Clinical laboratory testing for the antiphospholipid syndrome." *Clin Chim Acta* **357**(1): 17-33.
- Pierangeli, S. S., M. Vega-Ostertag, et al. (2004). "Intracellular signaling triggered by antiphospholipid antibodies in platelets and endothelial cells: a pathway to targeted therapies." *Thromb Res* **114**(5-6): 467-76.
- Piette, J. C. (1996). "1996 diagnostic and classification criteria for the antiphospholipid/cofactors syndrome: a "mission impossible"?" *Lupus* **5**(5): 354-63.
- Piette, J. C. and P. Cacoub (1998). "Antiphospholipid syndrome in the elderly: caution." *Circulation* **97**(22): 2195-6.
- Piette, J. C., P. Cacoub, et al. (1994). "Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome." *Semin Arthritis Rheum* **23**(6): 357-66.
- Quintarelli, C., D. Ferro, et al. (1994). "Prevalence of lupus anticoagulant in patients with cirrhosis: relationship with beta-2-glycoprotein I plasma levels." *J Hepatol* **21**(6): 1086-91.
- Reshetniak, T. M., Z. S. Alekberova, et al. (2003). "[Clinico-immunological aspects of antiphospholipid syndrome]." *Vestn Ross Akad Med Nauk*(7): 31-4.
- Reverter, J. C., D. Tassies, et al. (1998). "Effects of human monoclonal anticardiolipin antibodies on platelet function and on tissue factor expression on monocytes." *Arthritis Rheum* **41**(8): 1420-7.
- Robertson, B. and M. Greaves (2006). "Antiphospholipid syndrome: an evolving story." *Blood Rev* **20**(4): 201-12.
- Rosendaal, F. R. (1997). "Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis." *Thromb Haemost* **78**(1): 1-6.
- Rosove, M. H. and P. M. Brewer (1992). "Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients." *Ann Intern Med* **117**(4): 303-8.
- Roubey, R. A., R. A. Eisenberg, et al. (1995). ""Anticardiolipin" autoantibodies recognize beta 2-glycoprotein I in the absence of phospholipid. Importance of Ag density and bivalent binding." *J Immunol* **154**(2): 954-60.
- Runchey, S. S., A. R. Folsom, et al. (2002). "Anticardiolipin antibodies as a risk factor for venous thromboembolism in a population-based prospective study." *Br J Haematol* **119**(4): 1005-10.
- Salmon, J. E. and G. Girardi (2007). "Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: A disorder of inflammation." *J Reprod Immunol*.
- Sanna, G., M. L. Bertolaccini, et al. (2003). "Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome." *Rheumatology (Oxford)* **42**(2): 200-13.
- Sanna, G., M. L. Bertolaccini, et al. (2005). "Hughes syndrome, the antiphospholipid syndrome: a new chapter in neurology." *Ann N Y Acad Sci* **1051**: 465-86.
- Schmidt, R., P. Auer-Grumbach, et al. (1995). "Anticardiolipin antibodies in normal subjects. Neuropsychological correlates and MRI findings." *Stroke* **26**(5): 749-54.
- Schved, J. F., C. Dupuy-Fons, et al. (1994). "A prospective epidemiological study on the occurrence of antiphospholipid antibody: the Montpellier Antiphospholipid (MAP) Study." *Haemostasis* **24**(3): 175-82.
- Shah, N. M., M. A. Khamashta, et al. (1998). "Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients." *Lupus* **7**(1): 3-6.
- Shi, W., B. H. Chong, et al. (1993). "Beta 2-glycoprotein I is a requirement for anticardiolipin antibodies binding to activated platelets: differences with lupus anticoagulants." *Blood* **81**(5): 1255-62.
- Shibata, S., T. Sasaki, et al. (1992). "Risk factors in the pregnancy of patients with systemic lupus erythematosus: association of hypocomplementaemia with poor prognosis." *Ann Rheum Dis* **51**(5): 619-23.
- Silver, R. M., T. F. Porter, et al. (1996). "Anticardiolipin antibodies: clinical consequences of "low titers"." *Obstet Gynecol* **87**(4): 494-500.
- Simmelink, M. J., D. A. Horbach, et al. (2001). "Complexes of anti-prothrombin antibodies and prothrombin cause lupus anticoagulant activity by competing with the binding of clotting factors for catalytic phospholipid surfaces." *Br J Haematol* **113**(3): 621-9.
- Soltész, P., K. Veres, et al. (2003). "Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients." *Lupus* **12**(4): 302-7.
- Somers, E., L. S. Magder, et al. (2002). "Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus." *J Rheumatol* **29**(12): 2531-6.

- Spadaro, A., V. Ricciari, et al. (2000). "Class specific rheumatoid factors and antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus." *Lupus* **9**(1): 56-60.
- SSC (2002). Lupus Anticoagulant/Phospholipid-dependent Antibodies. . *International Society for Thrombosis and Haemostasis*. Boston, Scientific and Standardisation Committee.
- Stasi, R., E. Stipa, et al. (1994). "Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura." *Blood* **84**(12): 4203-8.
- Sthoeger, Z. M., D. Geltner, et al. (1987). "Systemic lupus erythematosus in 49 Israeli males: a retrospective study." *Clin Exp Rheumatol* **5**(3): 233-40.
- Sun, K. H., W. T. Liu, et al. (1992). "Inhibition of astrocyte proliferation and binding to brain tissue of anticardiolipin antibodies purified from lupus serum." *Ann Rheum Dis* **51**(6): 707-12.
- Tenedios, F., D. Erkan, et al. (2005). "Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome." *Lupus* **14**(9): 691-6.
- Tenedios, F., D. Erkan, et al. (2006). "Cardiac manifestations in the antiphospholipid syndrome." *Rheum Dis Clin North Am* **32**(3): 491-507.
- Tincani, A., F. Allegri, et al. (2004). "Minimal requirements for antiphospholipid antibodies ELISAs proposed by the European Forum on antiphospholipid antibodies." *Thromb Res* **114**(5-6): 553-8.
- Tincani, A., W. Branch, et al. (2003). "Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome." *Lupus* **12**(7): 524-9.
- Tolosa, S. M., A. G. Uribe, et al. (2004). "Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA). XXIII. Baseline predictors of vascular events." *Arthritis Rheum* **50**(12): 3947-57.
- Tsapanos, V., N. Kanellopoulos, et al. (2000). "Anticardiolipin antibodies levels in healthy pregnant and non-pregnant woman." *Arch Gynecol Obstet* **263**(3): 111-5.
- Turiel, M., P. Sarzi-Puttini, et al. (2005). "Five-year follow-up by transesophageal echocardiographic studies in primary antiphospholipid syndrome." *Am J Cardiol* **96**(4): 574-9.
- Turiel, M., P. Sarzi-Puttini, et al. (2005). "Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study." *Stroke* **36**(7): 1490-4.
- Unikiene, D. and N. Misiuniene (2003). "[Antiphospholipid syndrome in patients with systemic connective tissue diseases]." *Medicina (Kaunas)* **39**(5): 454-9.
- Vaarala, O., M. Manttari, et al. (1995). "Anti-cardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men." *Circulation* **91**(1): 23-7.
- Vaarala, O., M. Puurunen, et al. (1996). "Antibodies to prothrombin imply a risk of myocardial infarction in middle-aged men." *Thromb Haemost* **75**(3): 456-9.
- Valesini, G. and C. Alessandri (2005). "New facet of antiphospholipid antibodies." *Ann N Y Acad Sci* **1051**: 487-97.
- van Goor, M. P., C. L. Alblas, et al. (2004). "Do antiphospholipid antibodies increase the long-term risk of thrombotic complications in young patients with a recent TIA or ischemic stroke?" *Acta Neurol Scand* **109**(6): 410-5.
- Vazquez-Mellado, J., L. Llorente, et al. (1994). "Exposure of anionic phospholipids upon platelet activation permits binding of beta 2 glycoprotein I and through it that of IgG antiphospholipid antibodies. Studies in platelets from patients with antiphospholipid syndrome and normal subjects." *J Autoimmun* **7**(3): 335-48.
- Vega-Ostertag, M., E. N. Harris, et al. (2004). "Intracellular events in platelet activation induced by antiphospholipid antibodies in the presence of low doses of thrombin." *Arthritis Rheum* **50**(9): 2911-9.
- Vianna, J. L., M. A. Khamashta, et al. (1994). "Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients." *Am J Med* **96**(1): 3-9.
- Vila, P., M. C. Hernandez, et al. (1994). "Prevalence, follow-up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects." *Thromb Haemost* **72**(2): 209-13.
- von Landenberg, P., C. von Landenberg, et al. (2001). "[Antiphospholipid syndrome. Pathogenesis, molecular basis and clinical aspects]." *Med Klin (Munich)* **96**(6): 331-42.
- Wahl, D. G., F. Guillemin, et al. (1998). "Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis." *Lupus* **7**(1): 15-22.
- Wahl, D. G., F. Guillemin, et al. (1997). "Risk for venous thrombosis related to antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus-a meta-analysis." *Lupus* **6**(5): 467-73.
- Ward, M. M. and S. Studenski (1990). "Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations." *J Rheumatol* **17**(2): 220-4.
- Willems, G. M., M. P. Janssen, et al. (1996). "Role of divalency in the high-affinity binding of anticardiolipin antibody-beta 2-glycoprotein I complexes to lipid membranes." *Biochemistry* **35**(43): 13833-42.
- Wilson, W. A., A. E. Gharavi, et al. (1999). "International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop." *Arthritis Rheum* **42**(7): 1309-11.
- Wisloff, F., E. M. Jacobsen, et al. (2002). "Laboratory diagnosis of the antiphospholipid syndrome." *Thromb Res* **108**(5-6): 263-71.
- Wong, R. C. (2004). "Consensus guidelines for anticardiolipin antibody testing." *Thromb Res* **114**(5-6): 559-71.
- Yasuda, S. (2004). "[Pathogenic roles of anti-beta2-GPI antibody in patients with antiphospholipid syndrome]." *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* **27**(6): 373-8.

- Yoon, K. H., A. Wong, et al. (2003). "High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis." Lupus **12**(2): 112-6.
- Zavaleta, N. E., R. M. Montes, et al. (2004). "Primary antiphospholipid syndrome: a 5-year transesophageal echocardiographic followup study." J Rheumatol **31**(12): 2402-7.
- Ziporen, L., I. Goldberg, et al. (1996). "Libman-Sacks endocarditis in the antiphospholipid syndrome: immunopathologic findings in deformed heart valves." Lupus **5**(3): 196-205.
- Zuckerman, E., E. Toubi, et al. (1995). "Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy." Br J Cancer **72**(2): 447-51.

Tabellenanhang

Tabelle 1: Patientenalter und Manifestationen im Gesamtkollektiv.....	3
Tabelle 2: Geschlecht, Alter und Manifestation bei den Gruppen mit und ohne APS Manifestation	4
Tabelle 3: Manifestationen unter allen Patienten	5
Tabelle 4: Alterstabelle der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre.....	6
Tabelle 5: Manifestationen der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre	6
Tabelle 6: Manifestationssummen der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre.....	6
Tabelle 7: Laborparameter der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre.....	7
Tabelle 8: Weitere Befunde der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre	7
Tabelle 9: Alterstabelle der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre.....	8
Tabelle 10: Manifestationen der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre	8
Tabelle 11: Manifestationssummen der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre	8
Tabelle 12: Titertabelle der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre.....	9
Tabelle 13: Weitere Befunde der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre	9
Tabelle 14: Einzelmanifestationen & weitere Befunde bei der Gruppe mit APS Manifestation	10
Tabelle 15: Patienten mit arterieller Manifestation	11
Tabelle 16: Patienten mit venöser Manifestation	12
Tabelle 17: Patienten mit arterieller und venöser Manifestation.....	13
Tabelle 18: Patientinnen mit gynäkologischer Manifestation	14
Tabelle 19: Patienten mit neurologischer Manifestation.....	15
Tabelle 20: Patienten mit kardiologischer Manifestation.....	16
Tabelle 21: Patienten mit Thrombopenie	17
Tabelle 22: Vergleich der Manifestationen Teil 1.....	18
Tabelle 23: Vergleich der Manifestationen Teil 2.....	19
Tabelle 24: Vergleich der Manifestationen Teil 3.....	20
Tabelle 25: IgG: Alter und Manifestationsquote der Patienten mit IgG-aCL Titern.....	21
Tabelle 26: IgG: Die Manifestationen der Patienten mit IgG-aCL Titern im Einzelnen.....	22
Tabelle 27: IgG: Summen und Manifestationsraten der Patienten mit IgG-aCL Titern.....	22
Tabelle 28: IgG: Weitere Befunde der Patienten mit IgG-aCL Titern	23
Tabelle 29: IgG: Altersgruppen der Patienten mit IgG-aCL Titern	23
Tabelle 30: IgM: Alter und Manifestationsquote der Patienten mit IgM-aCL Titern	24
Tabelle 31: IgM: Die Manifestationen der Patienten mit IgM-aCL Titern im Einzelnen	25
Tabelle 32: IgM: Summen und Manifestationsraten der Patienten mit IgM-aCL Titern	26
Tabelle 33: IgM: Weitere Befunde der Patienten mit IgM-aCL Titern.....	27
Tabelle 34: IgM: Altersgruppen der Patienten mit IgM-aCL Titern	28
Tabelle 35: LA: Alter und Manifestationsquote bei Patienten mit LA	28
Tabelle 36: LA: Die Manifestationen der Patienten mit LA im Einzelnen	29
Tabelle 37: LA: Weitere Befunde bei Patienten mit LA	30
Tabelle 38: Vergleich der Manifestationsraten bei LA, IgG- und IgM-aCL Titern	30
Tabelle 39: Vergleich der Manifestationen bei LA, IgG- und IgM-aCL Titern.....	31

Tabelle 1: Patientenalter und Manifestationen im Gesamtkollektiv

	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl (n)	283	91	192
Alter Minimum	5	5	8
Alter Maximum	94	94	89
arithmetischer Mittelwert	49.8057	55.2967	47.2031 SEM
SD	17.5083	18.1876	16.5995
SEM	1.0408	1.9066	1.1980
Median	50	58	45,50
APS Manifestation vorhanden	166 (58,65% von n=283)	58 (34,93% von n=166; 63,73% von n=91)	108 (65,06% von n=166; 56,25% von n=192)
Durchschnittsalter x quer	49.7289	55.5862	46.5833
SD	15.0556	14.6156	14.3931
SEM	1.1685	1.9191	1.3850
Median	49	58	44
APS Manifestation nicht vorhanden	117 (41,34% von n=283)	33 (28,20% von n=117; 36,26% von n=91)	84 (71,79% von n=117; 43,75% von n=192)
Durchschnittsalter x quer	49.9145	54.7879	48.0000
SD	20.5613	23.4398	19.1280
SEM	1.9009	4.0803	2.0870
Median	50	54	48

Tabelle 2: Geschlecht, Alter und Manifestation bei den Gruppen mit und ohne APS Manifestation

	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl Gesamtkollektiv	283 Patienten	91 Patienten a: 32,15% von n=283	192 Patienten a: 67,84% von n=283
Altersmedian	50	58	45,5
Patienten ohne APS Manifestation	117 Patienten a: 41,34% von n=283	33 Patienten a: 28,20% von n=117 = allen Patienten ohne Manifestation b: 11,66% von n=283 = allen Patienten c: 36,26% von n=91= allen teilnehmenden Männern	84 Patienten a: 71,79% von n=117 = allen Patienten ohne Manifestation b: 29,68% von n=283 = allen Patienten c: 43,75% von n=192 = allen teilnehmenden Frauen
Altersmedian	50	54	48
Patienten mit APS Manifestation	166 Patienten a: 58,65% von n=283	58 Patienten a: 34,93% von n=166 = allen Patienten mit Manifestation b: 20,49% von n=283 = allen Patienten c: 63,73% von n=91= allen teilnehmenden Männern	108 Patienten a: 65,06% von n=166 = allen Patienten mit Manifestation b: 38,16% von n=283 = allen Patienten c: 56,25% von n=192 = allen teilnehmenden Frauen
Altersmedian	49	58	44

Tabelle 3: Manifestationen unter allen Patienten

Manifestationen	Gesamt	Männer	Frauen
Arteriell	67 (23,67% von n=283)	28 (30,76% von n=91)	39 (20,31% von n=192)
Venös	100 (35,33% von n=283)	36 (39,56% von n=91)	64 (33,33% von n=192)
Gynäkologisch	(keine Hinzunahme, da Vermischung mit Männern)	0	23 (11,97% von n=192)
Kardiologisch	9 (3,18% von n=283)	0	9 (4,68% von n=192)
Neurologisch	55 (19,43% von n=283)	17 (18,61% von n=91)	38 (19,79% von n=192)
Thrombopenie	48 (16,96% von n=283)	11 (12,08% von n=91)	37 (19,27% von n=192)
Summe der APS Manifestationen	167	64	126
Summe der „minor-criteria“ Manifestationen	112	92	84
Summe aller Manifestationen	279	156	210
Thrombophile Risikofaktoren	60 (21,20% von n=283)	18 (19,78% von n=91)	42 (21,87% von n=192)
Gerinnungsdefekte	87 (30,74% von n=283)	24 (26,37% von n=91)	63 (32,81% von n=192)
SLE	25 (8,83% von n=283)	5 (5,49% von n=91)	20 (10,41% von n=192)
Rezidivierende Thrombosen	38 (13,42% von n=283)	18 (19,78% von n=91)	20 (10,41% von n=192)
Tumor	32 (11,30% von n=283)	14 (15,38% von n=91)	18 (9,37% von n=192)
LA positiv	119 (42,09% von n=283)	39 (42,85% von n=91)	80 (41,66% von n=192)
LA negativ	164 (57,95% von n=283)	52 (57,14% von n=91)	112 (58,33% von n=192)
IgG-aCL über 40 Unit	37 (13,07% von n=283)	15 (16,48% von n=91)	22 (11,45% von n=192)
Bis 30 Jahre	37 (13,07% von n=283)	8 (8,79% von n=91)	29 (15,10% von n=192)
Zwischen 31 – 50 Jahren	110 (38,86% von n=283)	26 (28,57% von n=91)	84 (43,75% von n=192)
Zwischen 51 – 70 Jahren	96 (33,92% von n=283)	38 (41,75% von n=91)	58 (30,20% von n=192)
Über 70 Jahre	40 (14,13% von n=283)	19 (20,87% von n=91)	21 (10,93% von n=192)

Tabelle 4: Alterstabelle der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre

Alter	bis 30 Jahre			31-50 Jahre		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	37 (13,07% von n=283)	8 (21,62% von n=37)	29 (78,37% von n=37)	110 (38,86% von n=283)	26 (23,63% von n=110)	84 (76,36% von n=110)
Durchschnittsalter x quer	22.973	19.875	23.827	40.190	41.038	39.928
Standardabweichung	6.8292	9.3723	5.8741	5.4663	5.7095	5.3970
SEM	1.1227	3.3136	1.0908	0.5212	1.1197	0.5889
Altersmedian	25	25.5	25	39	40.5	39

Tabelle 5: Manifestationen der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre

Alter	bis 30			31-50		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Anzahl der Patienten	37 (13,07% von n=283)	8 (21,62% von n=37)	29 (78,37% von n=37)	110 (38,86% von n=283)	26 (23,63% von n=110)	84 (76,36% von n=110)
Mit APS Manifestation	16 (43,2%)	4 (50% von n=8)	12 (41,37% von n=29)	72 (65,5%)	17 (65,38% von n=26)	55 (65,47% von n=84)
Arteriell	2 (12,5% von n=16)	1 (n=4)	1 (08,33% von n=12)	24 (33,33% von n=72)	8 (47,05% von n=17)	16 (29,09% von n=55)
Venös	13 (81,25% von n=16)	4 (n=4)	9 (75% von n=12)	42 (58,33% von n=72)	10 (58,82% von n=17)	32 (58,18% von n=55)
Gynäkologisch	0	0	2 (16,66% von n=12)	0	0	18 (32,72% von n=55)
Kardiologisch	1 (06,25% von n=16)	0	1 (08,33% von n=12)	1 (01,38% von n=72)	0	1 (01,81% von n=55)
Neurologisch	4 (25% von n=16)	2 (n=4)	2 (16,66% von n=12)	20 (27,77% von n=72)	4 (23,52% von n=17)	16 (29,09% von n=55)
Thrombopenie	4 (25% von n=16)	1 (n=4)	3 (25% von n=12)	12 (16,66% von n=72)	0	12 (21,81% von n=55)

Tabelle 6: Manifestationssummen der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre

Alter	bis 30			31-50		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Summe der APS Manifestationen	17	5 (0,625 mpp)	12 (1 mpp)	84	18 (1,058 mpp)	66 (1,2 mpp)
Summe der „minor-criteria“ Manifestationen	9	3 (0,375 mpp)	6 (0,5 mpp)	33	4 (0,222 mpp)	29 (0,527 mpp)
Summe aller Manifestationen	26	8 (1 mpp)	18 (1,5 mpp)	117	22 (1,294 mpp)	95 (1,727 mpp)

Tabelle 7: Laborparameter der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre

Alter	bis 30			31-50		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
IgG-aCL über 40 Unit	7 (43,75% von n=16)	3 (n=4)	4 (33,33% von n=12)	9 (12,5% von n=72)	2 (11,76% von n=17)	7 (12,72% von n=55)
IgM-aCL über 40 Unit	3 (18,75% von n=16)	1 (n=4)	2 (16,66% von n=12)	6 (8,33% von n=72)	1 (5,88% von n=17)	5 (9,09% von n=55)
LA positiv	10 (62,5% von n=16)	4 (n=4)	6 (50% von n=12)	31 (43,05% von n=72)	6 (35,29% von n=17)	25 (45,45% von n=55)

Tabelle 8: Weitere Befunde der Patienten bis 30 Jahre & 31-50 Jahre

Alter	bis 30			31-50		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Patientenanzahl mit Risikofaktoren für Thrombosen	2 (12,5% von n=16)	1 (n=4)	1 (08,33% von n=12)	14 (19,44% von n=72)	4 (23,52% von n=17)	10 (18,18% von n=55)
Anzahl der Pat. mit Gerinnungsdefekten	4 (25% von n=16)	0	4 (33,33% von n=12)	25 (34,72% von n=72)	4 (23,52% von n=17)	21 (38,18% von n=55)
Anzahl der Pat. mit einem SLE	1 (06,25% von n=16)	0	1 (08,33% von n=12)	6 (08,33% von n=72)	0	6 (10,90% von n=55)
Anzahl der Pat. mit rezidivierenden Thrombosen	2 (12,5% von n=16)	1 (n=4)	1 (08,33% von n=12)	14 (19,44% von n=72)	2 (11,76% von n=17)	12 (21,81% von n=55)
Anzahl der Pat. mit einer Tumorerkrankung	2 (12,5% von n=16)	1 (n=4)	1 (08,33% von n=12)	14 (19,44% von n=72)	2 (11,76% von n=17)	12 (21,81% von n=55)

Tabelle 9: Alterstabelle der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre

Alter	51-70 Jahre			über 70 Jahre		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	96 (33,92% von n=283)	38 (39,58% von n=96)	58 (60,41% von n=96)	40 (14,13% von n=283)	19 (47,5% von n=40)	21 (52,50% von n=40)
Durchschnittsalter x quer	59.541	61.236	58.431	77.700	77.842	77.571
SD	5.7215	5.7065	5.5000	5.9191	6.7269	5.2495
SEM	0.5839	0.9257	0.7222	0.9359	1.5433	1.1455
Median	58.5	61	57	76	76	76

Tabelle 10: Manifestationen der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre

Alter	51-70			über 70		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	96 (33,92% von n=283)	38 (39,58% von n=96)	58 (60,41% von n=96)	40 (14,13% von n=283)	19 (47,5% von n=40)	21 (52,50% von n=40)
Manifestation vorhanden	60	27 (71,05% von n=38)	33 (56,98% von n=58)	18	10 (52,63% von n=19)	8 (38,09% von n=21)
Arteriell	30 (50% von n=60)	11 (40,74% von n=27)	19 (57,57% von n=33)	11 (61,11% von n=18)	8 (80% von n=10)	3 (37,5% von n=8)
Venös	36 (60% von n=60)	19 (70,37% von n=27)	17 (51,51% von n=33)	9 (50% von n=18)	3 (30% von n=10)	6 (75% von n=8)
Gynäkologisch		0	3 (9,09% von n=33)		0	0
Kardiologisch	5 (8,33% von n=60)	0	5 (15,15% von n=33)	1 (5,55% von n=18)	0	1 (12,5% von n=8)
Neurologisch	25 (41,66% von n=60)	9 (33,33% von n=27)	15 (45,45% von n=33)	3 (16,66% von n=18)	2 (20% von n=10)	1 (12,5% von n=8)
Thrombopenie	7 (11,66% von n=60)	3 (11,11% von n=27)	4 (12,12% von n=33)	4 (22,22% von n=18)	3 (30% von n=10)	1 (12,5% von n=8)

Tabelle 11: Manifestationssummen der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre

Alter	51-70			über 70		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Summe der APS Manifestationen	69	30 (1,111 mpp)	39 (1,181 mpp)	20	11 (1,1 mpp)	9 (1,125 mpp)
Summe der „Minor“ Manifestationen	37	12 (0,444 mpp)	24 (0,727 mpp)	8	5 (0,454 mpp)	3 (0,375 mpp)
Summe aller Manifestationen	106	42 (1,555 mpp)	63 (1,909 mpp)	28	16 (1,6 mpp)	11 (1,375 mpp)

mpp= Manifestationen pro Patient

Tabelle 12: Titertabelle der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre

Alter	51-70			über 70		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
IgG aCL über 40 Unit	9 (15% von n=60)	4 (14,81% von n=27)	5 (15,15% von n=33)	3 (16,66% von n=18)	2 (20% von n=10)	1 (12,5% von n=8)
IgM aCL über 40 Unit	5 (8,33% von n=60)	1 (3,7% von n=27)	4 (12,12% von n=33)	3 (16,66% von n=18)	2 (20% von n=10)	1 (12,5% von n=8)
LA positiv	17 (28,33% von n=60)	9 (33,33% von n=27)	8 (24,24% von n=33)	7 (38,88% von n=18)	4 (40% von n=10)	3 (37,5% von n=8)

Tabelle 13: Weitere Befunde der Patienten von 51-70 & über 70 Jahre

Alter	51-70			über 70		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Risikofaktoren für Thrombosen	21 (35% von n=60)	8 (29,62% von n=27)	13 (39,39% von n=33)	8 (44,44% von n=18)	4 (40% von n=10)	4 (50% von n=8)
Gerinnungsdefekte	22 (36,66% von n=60)	8 (29,62% von n=27)	14 (42,42% von n=33)	6 (33,33% von n=18)	3 (30% von n=10)	3 (37,5% von n=8)
SLE	6 (10 % von n=60)	3 (11,11% von n=27)	3 (09,09% von n=33)	0	0	0
Rezidivierende Thrombosen	17 (28,33% von n=60)	11 (40,74% von n=27)	6 (18,18% von n=33)	5 (27,77% von n=18)	4 (40% von n=10)	1 (12,5% von n=8)
Tumoren	7 (11,66% von n=60)	4 (14,81% von n=27)	3 (09,09% von n=33)	4 (22,22% von n=18)	2 (20% von n=10)	2 (25% von n=8)

Tabelle 14: Einzelmanifestationen & weitere Befunde bei der Gruppe mit APS Manifestation

Manifestationen	Gesamt	Männer	Frauen
Arteriell	67 (40,36% von n=166)	28 (48,27% von n=58)	39 (36,11% von n=108)
Venös	100 (60,24% von n=166)	36 (62,06% von n=58)	64 (59,25% von n=108)
Gynäkologisch	(keine Hinzunahme, da Vermischung mit Männern)	0	23 (21,29% von n=108)
Kardiologisch	8 (4,81% von n=166)	0	8 (7,40% von n=108)
Neurologisch	51 (30,72% von n=166)	17 (29,31% von n=58)	34 (31,48% von n=108)
Thrombopenie	27 (16,26% von n=166)	5 (8,62% von n=58)	22 (20,37% von n=108)
Summe der APS Manifestationen	167	64	126
Summe der „minor criteria“ Manifestationen	86	22	64
Summe aller Manifestationen	253	86 (1,482 mpp)	190 (1,759 mpp)
Thrombophile Risikofaktoren	45 (27,10% von n=166)	17 (29,31% von n=58)	28 (25,92 von n=108)
Gerinnungsdefekte	57 (34,33% von n=166)	15 (25,86% von n=58)	42 (38,88% von n=108)
SLE	14 (8,43% von n=166)	3 (5,17% von n=58)	11 (10,18% von n=108)
Rezidivierende Thrombosen	38 (22,89% von n=166)	18 (31,03% von n=58)	20 (18,51% von n=108)
Tumor	17 (10,24% von n=166)	8 (13,79% von n=58)	9 (8,33% von n=108)
LA positiv	65 (39,15% von n=166)	23 (39,65% von n=58)	42 (38,88% von n=108)
LA negativ	101 (60,84% von n=166)	35 (60,34% von n=58)	66 (61,11% von n=108)
IgG-aCL über 40 Unit	28 (16,86% von n=166)	11 (18,96% von n=58)	17 (15,74% von n=108)
Unter 30 Jahre	16 (9,63% von n=166)	4 (6,89% von n=58)	12 (11,11% von n=108)
Zwischen 30 – 50 Jahren	72 (43,27% von n=166)	17 (29,31% von n=58)	55 (50,92% von n=108)
Zwischen 51 – 70 Jahren	60 (36,14% von n=166)	27 (46,55% von n=58)	33 (30,55% von n=108)
Über 70 Jahre	18 (10,84% von n=166)	10 (17,24% von n=58)	8 (7,40% von n=108)

Tabelle 15: Patienten mit arterieller Manifestation

Arteriell	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	67 (40,36% von n=166)	28 (48,27% von n=58; 41,79% von n=67)	39 (36,11% von n=108; 58,20% von n=67)
Durchschnittsalter x quer	54.4627	59.6429	50.7436
SD	13.0190	13.6170	11.3433
SEM	1.5905	2.5734	1.8164
Median	53	61,5	52
Arteriell	67	28	39
Venös	16 (23,88% von n=67)	7 (25% von n=28; 43,75% von n=16)	9 (23,07% von n=39; 56,25% von n=16)
Gynäkologisch	6 (15,38% von n=39)	0	6 (15,38% von n=39)
Kardiologisch	3 (04,47% von n=67)	0	3 (07,69% von n=39)
Neurologisch	37 (55,22% von n=67)	14 (50% von n=28; 37,83% von n=37)	23 (58,97% von n=39; 62,16% von n=37)
Thrombopenie	8 (11,94% von n=67)	2 (07,14% von n=28)	6 (15,38% von n=39)
Summe der APS Manifestationen	89 (1,328 mpp)	35 (1,25 mpp)	54 (1,384 mpp)
Summe der „minor“ Manifestationen	48 (0,716 mpp)	16 (0,571 mpp)	32 (0,820 mpp)
Summe aller Manifestationen	137 (2,04 mpp)	51 (1,821 mpp)	86 (2,205 mpp)
Risikofaktoren für Thrombosen	28 (41,79% von n=67)	12 (42,85% von n=28)	16 (41,02% von n=39)
Gerinnungsdefekte	22 (32,83% von n=67)	7 (25% von n=28)	15 (38,46% von n=39)
SLE	8 (11,94% von n=67)	2 (07,14% von n=28)	6 (15,38% von n=39)
Rezidivierende Thrombosen	20 (29,85% von n=67)	10 (35,71% von n=28)	10 (25,64% von n=39)
Tumor	7 (10,44% von n=67)	3 (10,71% von n=28)	4 (10,25% von n=39)
LA positiv	29 (43,28% von n=67)	13 (46,42% von n=28)	16 (41,02% von n=39)
LA negativ	38 (56,71% von n=67)	15 (53,57% von n=28)	23 (58,97% von n=39)
IgG niedrig	39 (60,93% von n=64)	18 (28,12% von n=64)	21 (32,81% von n=64)
IgG mittel	9 (14,06% von n=64)	2 (03,12% von n=64)	7 (10,93% von n=64)
IgG hoch	16 (25% von n=64)	6 (09,37% von n=64)	10 (15,62% von n=64)
IgM niedrig	30 (46,87% von n=64)	11 (17,18% von n=64)	19 (29,68% von n=64)
IgM mittel	26 (40,62% von n=64)	13 (20,31% von n=64)	13 (20,31% von n=64)
IgM hoch	8 (12,5% von n=64)	2 (03,12% von n=64)	6 (09,37% von n=64)
Bis 30 Jahre	2 (2,98% von n=67)	1 (3,57% von n=28)	1 (2,56% von n=39)
31 – 50 Jahre	24 (35,82% von n=67)	8 (28,57% von n=28)	16 (41,02% von n=39)
51 – 70 Jahre	30 (44,77% von n=67)	11 (39,28% von n=28)	19 (48,71% von n=39)
Über 70 Jahre	11 (17,18% von n=67)	8 (28,57% von n=28)	2 (5,12% von n=39)

Tabelle 16: Patienten mit venöser Manifestation

Venös	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	100 (60,24% von n=166)	36 (62,02% von n=58)	64 (59,25% von n=108)
Durchschnittsalter x quer	48.3700	52.5556	46.0156
SD	15.8450	14.7483	16.0639
SEM	1.5845	2.4580	2.0080
Median	49	57.5	43.5
Arteriell	16 (16% von n=100)	7 (19,44% von n=36)	9 (14,06% von n=64)
Venös	100	36	64
Gynäkologisch	8 (8% von n=100)	0	8 (8% von n=100)
Kardiologisch	4 (4% von n=100)	0	4 (6,25% von n=64)
Neurologisch	22 (22% von n=100)	9 (25% von n=36)	13 (20,31% von n=64)
Thrombopenie	18 (18% von n=100)	4 (11,11% von n=36)	14 (21,87% von n=64)
Summe der APS Manifestationen	124 (1,24 mpp)	43 (1,194 mpp)	81 (1,265 mpp)
Summe der „minor“ Manifestationen	44 (0,44 mpp)	13 (0,361 mpp)	31 (0,484 mpp)
Summe aller Manifestationen	168 (1,68 mpp)	56 (1,555 mpp)	112 (1,75 mpp)
Risikofaktoren für Thrombosen	23 (23% von n=100)	9 (25% von n=36)	14 (21,87% von n=64)
Gerinnungsdefekte	35 (35% von n=100)	8 (22,22% von n=36)	27 (42,18% von n=64)
SLE	6 (6% von n=100)	3 (8,33% von n=36; 50)	3 (4,68% von n=64)
Rezidivierende Thrombosen	20 (20% von n=100)	9 (25% von n=36)	11 (17,18% von n=64)
Tumoren	11 (11% von n=100)	5 (13,88% von n=36)	6 (9,37% von n=64)
LA positiv	40 (40% von n=100)	15 (41,66% von n=36)	25 (39,06% von n=64)
LA negativ	60 (60% von n=100)	21 (58,33% von n=36)	39 (60,93% von n=64)
IgG niedrig	54 (54% von n=100)	20 (55,55% von n=36)	34 (53,12% von n=64)
IgG mittel	26 (26% von n=100)	8 (22,22% von n=36)	18 (28,12% von n=64)
IgG hoch	17 (17% von n=100)	7 (19,44% von n=36)	10 (15,62% von n=64)
IgM niedrig	48 (48% von n=100)	15 (41,66% von n=36)	33 (51,56% von n=64)
IgM mittel	38 (39% von n=100)	16 (44,44% von n=36)	22 (34,37% von n=64)
IgM hoch	11 (11% von n=100)	4 (11,11% von n=36)	7 (10,93% von n=64)
bis 30 Jahre	12 (12% von n=100)	4 (11,11% von n=36)	8 (12,5% von n=64)
zwischen 31 – 50 Jahre	41 (41% von n=100)	10 (27,77% von n=36)	31 (48,43% von n=64)
zwischen 51 – 70 Jahre	36 (36% von n=100)	19 (52,77% von n=36)	17 (26,56% von n=64)
über 70 Jahre	9 (9% von n=100)	3 (8,33% von n=36)	6 (9,37% von n=64)

Tabelle 17: Patienten mit arterieller und venöser Manifestation

Arteriell und Venös	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	16	7	9
Durchschnittsalter x quer	52.8750	56.2857	50.2222
SD	13.0378	14.3261	12.1117
SEM	3.2594	5.4148	4.0372
Median	54.5	60	52
Arteriell	16 (100% von n=16)	7 (100% von n=7)	7 (100% von n=9)
Venös	16 (100% von n=16)	7 (100% von n=7)	7 (100% von n=9)
Gynäkologisch	1 (11,11% von n=9)	0	1 (11,11% von n=9)
Kardiologisch	1 (6,25% von n=16)	0	1 (11,11% von n=9)
Neurologisch	10 (62,5% von n=16)	6 (85,71% von n=7)	4 (44,44% von n=9)
Thrombopenie	3 (18,75% von n=16)	2 (28,57% von n=7)	1 (11,11% von n=9)
Summe der APS Manifestationen	33 (2,06 mpp)	14 (2 mpp)	15 (1,66 mpp)
Summe der „minor“ Manifestationen	14 (0,875 mpp)	8 (0,875 mpp)	6 (0,666 mpp)
Summe aller Manifestationen	47 (2,93 mpp)	22 (3,14 mpp)	21 (2,33 mpp)
Risikofaktoren für Thrombosen	9 (56,25% von n=16)	4 (57,14% von n=7)	5 (55,55% von n=9)
Gerinnungsdefekte	6 (37,50% von n=16)	0	6 (66,66% von n=9)
SLE	3 (18,75% von n=16)	2 (28,57% von n=7)	1 (11,11% von n=9)
Rezidivierende Thrombosen	5 (31,25% von n=16)	2 (28,57% von n=7)	3 (33,33% von n=9)
Tumoren	2 (12,50% von n=16)	0	2 (22,22% von n=9)
LA positiv	12 (75% von n=16)	6 (85,71% von n=7)	6 (66,66% von n=9)
LA negativ	4 (25% von n=16)	1 (14,28% von n=7)	3 (33,33% von n=9)
IgG niedrig	6 (40% von n=15)	2 (33,33% von n=6)	4 (44,44% von n=9)
IgG mittel	3 (20% von n=15)	2 (33,33% von n=6)	1 (11,11% von n=9)
IgG hoch	6 (40% von n=15)	2 (33,33% von n=6)	4 (44,44% von n=9)
IgM niedrig	6 (40% von n=15)	2 (33,33% von n=6)	4 (44,44% von n=9)
IgM mittel	6 (40% von n=15)	3 (50% von n=6)	3 (33,33% von n=9)
IgM hoch	3 (20% von n=15)	1 (16,66% von n=6)	2 (22,22% von n=9)
bis 30 Jahre	1 (6,25% von n=16)	1 (14,28% von n=7)	0
zwischen 31 – 50 Jahre	5 (31,25% von n=16)	1 (14,28% von n=7)	4 (44,44% von n=9)
zwischen 51 – 70 Jahre	8 (50% von n=16)	4 (57,14% von n=7)	4 (44,44% von n=9)
über 70 Jahre	2 (12,5% von n=16)	1 (14,28% von n=7)	1 (11,11% von n=9)

Tabelle 18: Patientinnen mit gynäkologischer Manifestation

Gynäkologisch	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	23 (21,29% von n=108)		
Durchschnittsalter x quer	41.2174		
SD	8.9694		
SEM	1.8703		
Median	39		
Arteriell	6 (26,08% von n=23)		
Venös	7 (30,43% von n=23)		
Gynäkologisch	23		
Kardiologisch	3 (13,04% von n=23)		
Neurologisch	4 (17,39% von n=23)		
Thrombopenie	7 (30,43% von n=23)		
Summe der APS Manifestationen	36 (1,56 mpp)		
Summe der „minor“ Manifestationen	14 (0,608 mpp)		
Summe aller Manifestationen	50 (2,17 mpp)		
Risikofaktoren für Thrombosen	4 (17,39% von n=23)		
Gerinnungsdefekte	10 (43,47% von n=23)		
SLE	2 (8,69% von n=23)		
Rezidivierende Thrombosen	7 (30,43% von n=23)		
Tumoren	2 (8,69% von n=23)		
LA positiv	11 (47,82% von n=23)		
LA negativ	12 (52,17% von n=23)		
IgG niedrig	9 (40,90% von n=22)		
IgG mittel	10 (45,45% von n=22)		
IgG hoch	3 (13,63% von n=22)		
IgM niedrig	13 (59,09% von n=22)		
IgM mittel	7 (31,81% von n=22)		
IgM hoch	2 (09,09% von n=22)		
Unter 30 Jahre	1 (4,34% von n=23)		
Zwischen 31 – 50 Jahre	19 (82,60% von n=23)		
Zwischen 51 – 70 Jahre	3 (13,04% von n=23)		
Über 70 Jahre	0		

Tabelle 19: Patienten mit neurologischer Manifestation

Neurologisch	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	55 (19,43% von n=283)	17 (30,90% von n=55; 18,68% von n=91)	38 (69,09% von n=55; 19,79% von n=192)
Durchschnittsalter x quer	49.8545	54.0000	48.0000
SD	12.2903	14.5301	10.8503
SEM	1.6572	3.5241	1.7602
Median	51	58	46
APS Manifestation vorhanden	51 (92,72% von n=55)	17 (100% von n=17)	34 (89,47% von n=38)
APS Manifestation nicht vorhanden	4 (7,27% von n=55)	0	4 (10,52% von n=38)
Arteriell	37 (72,54% von n=51)	14 (82,35% von n=17)	23 (67,64% von n=34)
Venös	22 (43,13% von n=51)	9 (52,94% von n=17)	13 (38,23% von n=34)
Gynäkologisch	4 (11,76% von n=34)		4 (11,76% von n=34)
Kardiologisch	3 (5,88% von n=51)	0	3 (8,82% von n=34)
Neurologisch	51 (100% von n=51)	17 (100% von n=17)	34 (100% von n=34)
Thrombopenie	7 (13,72% von n=51)	1 (5,88% von n=17)	6 (17,64% von n=34)
Summe APS Manifestationen	63	23 (1,35 mpp)	40 (1,17 mpp)
Summe „minor“ Manifestationen	61	18 (1,05 mpp)	43 (1,26 mpp)
Summe aller Manifestationen	124	41 (2,41 mpp)	83 (2,58 mpp)
Risikofaktoren für Thrombosen	12 (23,51% von n=51)	6 (35,29% von n=17)	6 (17,64% von n=34)
Gerinnungsdefekte	15 (29,41% von n=51)	4 (23,52% von n=17)	11 (32,35% von n=34)
SLE	7 (13,72% von n=51)	2 (11,76% von n=17)	5 (14,70% von n=34)
Rezidivierende Thrombosen	15 (29,41% von n=51)	6 (35,29% von n=17)	9 (26,47% von n=34)
Tumoren	3 (5,88% von n=51)	2 (11,76% von n=17)	1 (2,94% von n=34)
LA positiv	20 (39,21% von n=51)	8 (47,05% von n=17)	12 (35,29% von n=34)
LA negativ	31 (60,78% von n=51)	9 (52,94% von n=17)	22 (64,70% von n=34)
IgG niedrig	28 (54,90% von n=51)	10 (58,82% von n=17)	18 (52,94% von n=34)
IgG mittel	9 (17,64% von n=51)	1 (5,88% von n=17)	8 (23,52% von n=34)
IgG hoch	11 (21,56% von n=51)	4 (23,52% von n=17)	7 (20,58% von n=34)
IgM niedrig	23 (45,09% von n=51)	6 (35,29% von n=17)	17 (50% von n=34)
IgM mittel	20 (39,21% von n=51)	7 (41,17% von n=17)	13 (38,23% von n=34)
IgM hoch	5 (9,8% von n=51)	2 (11,76% von n=17)	3 (8,82% von n=34)
Unter 30 Jahre	4 (7,8% von n=51)	2 (11,76% von n=17)	2 (5,88% von n=34)
Zwischen 31 – 50 Jahre	23 (45,09% von n=51)	4 (23,52% von n=17)	16 (55,88% von n=34)
Zwischen 51 – 70 Jahre	24 (54,90% von n=51)	9 (64,70% von n=17)	15 (50% von n=34)
Über 70 Jahre	7 (13,72% von n=51)	2 (11,76% von n=17)	5 (14,70% von n=34)

Tabelle 20: Patienten mit kardiologischer Manifestation

Kardiologisch	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	9 (5,42% von n=166)	0	9 (100% von n=9)
Durchschnittsalter x quer	56.3333	0	56.3333
SD	14.2653	0	14.2653
SEM	4.7551	0	4.7551
Median	56	0	56
APS Manifestation vorhanden	8 (88,88% von n=9)	0	8 (88,88% von n=9)
APS Manifestation nicht vorhanden	1 (11,11% von n=9)	0	1 (11,11% von n=9)
Arteriell	3 (33,33% von n=8)	0	3 (33,33% von n=9)
Venös	4 (44,44% von n=8)	0	4 (44,44% von n=9)
Gynäkologisch	3 (33,33% von n=9)	0	3 (33,33% von n=9)
Kardiologisch	9 (100% von n=9)	0	9 (100% von n=9)
Neurologisch	3 (33,33% von n=9)	0	3 (33,33% von n=9)
Thrombopenie	3 (33,33% von n=9)	0	3 (33,33% von n=9)
Summe APS Manifestationen	10 (1,11 mpp)	0	10 (1,11 mpp)
Summe „minor“ Manifestationen	15 (1,66 mpp)	0	15 (1,66 mpp)
Summe aller Manifestationen	25 (2,77 mpp)	0	25 (2,77 mpp)
Risikofaktoren für Thrombosen	5 (55,55% von n=9)	0	5 (55,55% von n=9)
Gerinnungsdefekte	3 (33,33% von n=9)	0	3 (33,33% von n=9)
SLE	1 (11,11% von n=9)	0	1 (11,11% von n=9)
Rezidivierende Thrombosen	1 (11,11% von n=9)	0	1 (11,11% von n=9)
Tumoren	2 (22,22% von n=9)	0	2 (22,22% von n=9)
LA positiv	6 (66,66% von n=9)	0	6 (66,66% von n=9)
LA negativ	3 (33,33% von n=9)	0	3 (33,33% von n=9)
IgG niedrig	2 (22,22% von n=9)	0	2 (22,22% von n=9)
IgG mittel	1 (11,11% von n=9)	0	1 (11,11% von n=9)
IgG hoch	2 (22,22% von n=9)	0	2 (22,22% von n=9)
IgM niedrig	2 (22,22% von n=9)	0	2 (22,22% von n=9)
IgM mittel	1 (11,11% von n=9)	0	1 (11,11% von n=9)
IgM hoch	2 (22,22% von n=9)	0	2 (22,22% von n=9)
Unter 30 Jahre	1 (11,11% von n=9)	0	1 (22,22% von n=9)
Zwischen 31 – 50 Jahre	1 (11,11% von n=9)	0	1 (11,11% von n=9)
Zwischen 51 – 70 Jahre	5 (55,55% von n=9)	0	5 (55,55% von n=9)
Über 70 Jahre	1 (11,11% von n=9)	0	1 (11,11% von n=9)

Tabelle 21: Patienten mit Thrombopenie

Thrombozytopenie	Gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	48	11 (22,91% von n=48)	37 (77,08% von n=48)
Durchschnittsalter x quer	49.5000	54.7273	47.9459
SD	17.1216	21.3920	15.6453
SEM	2.4713	6.4499	2.5721
Median	47.5	57	45
APS Manifestation vorhanden	27 (56,25% von n=48)	5 (45,45% von n=11)	22 (59,45% von n=37)
APS Manifestation nicht vorhanden	21 (43,75 von n=48)	6 (54,54% von n=11)	15 (40,54% von n=37)
Arteriell	8 (16,66% von n=27)	2 (40% von n=5)	6 (16,21% von n=22)
Venös	18 (37,50% von n=27)	4 (80% von n=5)	14 (37,83% von n=22)
Gynäkologisch	7 (18,91% von n=27)	0	7 (18,91% von n=22)
Kardiologisch	3 (06,25% von n=27)	0	3 (08,10% von n=22)
Neurologisch	7 (16,66% von n=27)	1 (20% von n=5)	6 (18,91% von n=22)
Thrombopenie	27 (100% von n=27)	5 (100% von n=5)	22 (100% von n=22)
Summe APS Manifestationen	33	6	27
Summe „minor“ Manifestationen	37	6	31
Summe aller Manifestationen	70	12	58
Risikofaktoren für Thrombosen	8 (29,62% von n=27)	2 (40% von n=5)	6 (27,27% von n=22)
Gerinnungsdefekte	7 (25,92% von n=27)	1 (20% von n=5)	6 (27,27% von n=22)
SLE	4 (14,81% von n=27)	1 (20% von n=5)	3 (13,63% von n=22)
Rezidivierende Thrombosen	7 (25,92% von n=27)	3 (60% von n=5)	4 (18,18% von n=22)
Tumoren	1 (3,7% von n=27)	0	1 (4,54% von n=22)
LA positiv	20 (74,07% von n=27)	4 (80% von n=5)	16 (72,72% von n=22)
LA negativ	7 (25,92% von n=27)	1 (20% von n=5)	6 (27,27% von n=22)
IgG niedrig	10 (38,46% von n=26)	2 (40% von n=5)	8 (36,36% von n=22)
IgG mittel	9 (34,61% von n=26)	1 (20% von n=5)	8 (36,36% von n=22)
IgG hoch	7 (26,92% von n=26)	1 (20% von n=5)	6 (27,27% von n=22)
IgM niedrig	10 (38,46% von n=26)	1 (20% von n=5)	9 (40,90% von n=22)
IgM mittel	10 (38,46% von n=26)	3 (60% von n=5)	7 (31,81% von n=22)
IgM hoch	6 (23,07% von n=26)	1 (20% von n=5)	5 (22,72% von n=22)
bis 30 Jahre	4 (14,81% von n=27)	1 (20% von n=5)	3 (13,63% von n=22)
Zwischen 31 – 50 Jahre	12 (44,44% von n=27)	0	12 (54,54% von n=22)
Zwischen 51 – 70 Jahre	7 (25,92% von n=27)	3 (60% von n=5)	4 (18,18% von n=22)
Über 70 Jahre	4 (14,81% von n=27)	1 (20% von n=5)	3 (13,36% von n=22)

Tabelle 22: Vergleich der Manifestationen Teil 1

Manifestationsvergleich	Arteriell gesamt	Venös gesamt	Arteriell und Venös
Gesamtanzahl Patienten	67 (40,36% von n=166)	100 (60,24% von n=166)	16 (9,63% von n=166)
Durchschnittsalter x quer	54.4627	48.3700	52.8750
SD	13.0190	15.8450	13.0378
SEM	1.5905	1.5845	3.2594
Median	53	49	54.5
APS Manifestation vorhanden	67 (100%)	100 (100%)	16 (100%)
Arteriell	67	16 (16% von n=100)	16 (100% von n=16)
Venös	16 (23,88% von n=67)	100	16 (100% von n=16)
Gynäkologisch	6 (15,38% von n=39)	8 (8% von n=100)	1 (11,11% von n=9)
Kardiologisch	3 (04,47% von n=67)	4 (4% von n=100)	1 (6,25% von n=16)
Neurologisch	37 (55,22% von n=67)	22 (22% von n=100)	10 (62,5% von n=16)
Thrombopenie	8 (11,94% von n=67)	18 (18% von n=100)	3 (18,75% von n=16)
Summe APS Manifestationen	89 (1,328 mpp)	124 (1,24 mpp)	33 (2,06 mpp)
Summe „minor“ Manifestationen	48 (0,716 mpp)	44 (0,44 mpp)	14 (0,875 mpp)
Summe aller Manifestationen	137 (2,04 mpp)	168 (1,68 mpp)	47 (2,93 mpp)
Risikofaktoren für Thrombosen	28 (41,79% von n=67)	23 (23% von n=100)	9 (56,25% von n=16)
Gerinnungsdefekte	22 (32,83% von n=67)	35 (35% von n=100)	6 (37,50% von n=16)
SLE	8 (11,94% von n=67)	6 (6% von n=100)	3 (18,75% von n=16)
Rezidivierende Thrombosen	20 (29,85% von n=67)	20 (20% von n=100)	5 (31,25% von n=16)
Tumoren	7 (10,44% von n=67)	11 (11% von n=100)	2 (12,50% von n=16)
LA positiv	29 (43,28% von n=67)	40 (40% von n=100)	12 (75% von n=16)
LA negativ	38 (56,71% von n=67)	60 (60% von n=100)	4 (25% von n=16)
IgG niedrig	39 (60,93% von n=64)	54 (55,67% von n=97)	6 (40% von n=15)
IgG mittel	9 (14,06% von n=64)	26 (26,80% von n=97)	3 (20% von n=15)
IgG hoch	16 (25% von n=64)	17 (17,52% von n=97)	6 (40% von n=15)
IgM niedrig	30 (46,87% von n=64)	48 (49,48% von n=97)	6 (40% von n=15)
IgM mittel	26 (40,62% von n=64)	38 (39,17% von n=97)	6 (40% von n=15)
IgM hoch	8 (12,5% von n=64)	11 (11,34% von n=97)	3 (20% von n=15)
Unter 30 Jahre	2 (2,98% von n=67)	12 (12% von n=100)	1 (6,25% von n=16)
Zwischen 31 – 50 Jahre	24 (35,82% von n=67)	41 (41% von n=100)	5 (31,25% von n=16)
Zwischen 51 - 70 Jahre	30 (44,77% von n=67)	37 (37% von n=100)	8 (50% von n=16)
Über 70 Jahre	11 (16,41% von n=67)	10 (10% von n=100)	2 (12,50% von n=16)

Tabelle 23: Vergleich der Manifestationen Teil 2

Manifestationsvergleich	Gynäkologisch gesamt	Neurologisch gesamt	Kardiologisch gesamt
Gesamtanzahl Patienten	23 (21,29% von n=108)	55 (19,43% von n=283)	9 (3,18% von n=166)
Durchschnittsalter x quer	41.2174	49.8545	56.3333
SD	8.9694	12.2903	14.2653
SEM	1.8703	1.6572	4.7551
Median	39	51	56
APS Manifestation vorhanden	23 (100%)	51 (92,72% von n=55) (30,72% von n=166)	8 (88,88%) (4,81% von n=166)
Arteriell	6 (26,08% von n=23)	37 (72,54% von n=51)	3 (37,5% von n=8)
Venös	7 (30,43% von n=23)	22 (43,13% von n=51)	4 (50% von n=8)
Gynäkologisch	23	4 (11,76% von n=34)	3 (37,5% von n=8)
Kardiologisch	3 (13,04% von n=23)	3 (5,88% von n=51)	8 (100% von n=8)
Neurologisch	4 (17,39% von n=23)	51 (100% von n=51)	3 (37,5% von n=8)
Thrombopenie	7 (30,43% von n=23)	7 (13,72% von n=51)	3 (37,5% von n=8)
Summe APS Manifestationen	36 (1,56 mpp)	63	10
Summe „minor“ Manifestationen	14 (0,608 mpp)	61	14
Summe aller Manifestationen	50 (2,17 mpp)	124	24
Risikofaktoren für Thrombosen	4 (17,39% von n=23)	12 (23,51% von n=51)	5 (62,5% von n=8)
Gerinnungsdefekte	10 (43,47% von n=23)	15 (29,41% von n=51)	2 (25% von n=8)
SLE	2 (8,69% von n=23)	7 (13,72% von n=51)	1 (12,5% von n=8)
Rezidivierende Thrombosen	7 (30,43% von n=23)	15 (29,41% von n=51)	1 (12,5% von n=8)
Tumoren	2 (8,69% von n=23)	3 (5,88% von n=51)	2 (25% von n=8)
LA positiv	11 (47,82% von n=23)	20 (39,21% von n=51)	5 (62,5% von n=8)
LA negativ	12 (52,17% von n=23)	31 (60,78% von n=51)	3 (37,5% von n=8)
IgG niedrig	9 (40,90% von n=22)	28 (54,90% von n=51)	2 (28,57% von n=7)
IgG mittel	10 (45,45% von n=22)	9 (17,64% von n=51)	3 (42,85% von n=7)
IgG hoch	3 (13,63% von n=22)	11 (21,56% von n=51)	3 (42,85% von n=7)
IgM niedrig	13 (59,09% von n=22)	23 (45,09% von n=51)	3 (42,85% von n=7)
IgM mittel	7 (31,81% von n=22)	20 (39,21% von n=51)	1 (14,28% von n=7)
IgM hoch	2 (9,09% von n=22)	5 (9,8% von n=51)	3 (42,85% von n=7)
Unter 30 Jahre	1 (4,34% von n=23)	4 (7,8% von n=51)	1 (14,85% von n=8)
Zwischen 31 – 50 Jahre	19 (82,60% von n=23)	23 (45,09% von n=51)	1 (14,85% von n=8)
Zwischen 51 - 70 Jahre	3 (13,04% von n=23)	24 (54,90% von n=51)	5 (62,5% von n=8)
Über 70 Jahre	0	7 (13,72% von n=51)	1 (14,85% von n=8)

Tabelle 24: Vergleich der Manifestationen Teil 3

Manifestationsvergleich	Thrombopenie gesamt		
Gesamtanzahl Patienten	48 (16,96% von n=283)		
Durchschnittsalter x quer	49.5000		
SD	17.1216		
SEM	2.4713		
Median	47.5		
APS Manifestation vorhanden	27 (56,25% von n=48) (16,26% von n=166)		
Arteriell	8 (16,66% von n=27)		
Venös	18 (37,50% von n=27)		
Gynäkologisch	7 (18,91% von n=27)		
Kardiologisch	3 (06,25% von n=27)		
Neurologisch	7 (16,66% von n=27)		
Thrombopenie	27 (100% von n=27)		
Summe APS Manifestationen	33		
Summe „minor“ Manifestationen	37		
Summe aller Manifestationen	70		
Risikofaktoren für Thrombosen	8 (29,62% von n=27)		
Gerinnungsdefekte	7 (25,92% von n=27)		
SLE	4 (14,81% von n=27)		
Rezidivierende Thrombosen	7 (25,92% von n=27)		
Tumoren	1 (3,7% von n=27)		
LA positiv	20 (74,07% von n=27)		
LA negativ	7 (25,92% von n=27)		
IgG niedrig	10 (38,46% von n=26)		
IgG mittel	9 (34,61% von n=26)		
IgG hoch	7 (26,92% von n=26)		
IgM niedrig	10 (38,46% von n=26)		
IgM mittel	10 (38,46% von n=26)		
IgM hoch	6 (23,07% von n=26)		
Unter 30 Jahre	4 (14,81% von n=27)		
Zwischen 31 – 50 Jahre	12 (44,44% von n=27)		
Zwischen 51 - 70 Jahre	7 (25,92% von n=27)		
Über 70 Jahre	4 (14,81% von n=27)		

Tabelle 25: IgG: Alter und Manifestationsquote der Patienten mit IgG-aCL Titern

IgG-aCL Titer	Gruppe 1: IgG <10 Units			Gruppe 2: IgG 10-40 Units			Gruppe 3: IgG >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	160 (60,60% n=264)	54 (33,75% n=160)	106 (66,25% n=160)	67 (25,37% n=264)	15 (22,38% n=64)	52 (77,61% n=67)	37 (14,01% n=264)	15 (38,23% n=34)	22 (61,76% n=34)
Durchschnittsalter x quer	52.4875	56.3889	50.5000	43.6567	51.0000	41.5385	44.3243	47.0000	41.2857
SD	16.0518	15.3837	16.0904	17.4143	18.5395	16.6633	18.0571	23.9235	12.6813
SEM	1.2690	2.0935	1.5628	2.1275	4.7869	2.3108	2.9686	6.6352	2.7673
Median	53	60	50,50	39	42	38,5	45	49	38
Anzahl Patienten mit APS Manifestation	94 (58,75% n=160)	37 (68,51% n=54)	57 (53,77% n=106)	36 (53,73% n=67)	8 (53,33% n=15)	28 (53,84% n=52)	28 (75,67% n=37)	11 (73,33% n=15)	17 (77,27% n=22)
Durchschnittsalter x quer	53.3511	57.6486	50.5614	42.5556	49.2500	40.6429	46.0714	49.1111	42.4118
SD	14.0687	12.1203	14.6336	13.1485	17.4990	11.2980	16.3343	19.2967	13.1390
SEM	1.4511	1.9926	1.9383	2.1914	6.1868	2.1351	3.0869	6.4322	3.1867
Median	53	60	50	39	48	39	46	58	39
Anzahl Patienten ohne APS Manifestation	66 (41,25% n=160)	17 (31,48% n=54)	49 (46,22% n=106)	31 (46,26% n=67)	7 (46,66% n=15)	24 (46,15% n=52)	9 (24,32% n=37)	4 (26,66% n=15)	5 (31,81% n=22)
Durchschnittsalter x quer	51.2576	53.6471	50.4286	44.9355	53.0000	42.5833	38.8889	42.2500	36.5000
SD	18.5599	21.0177	17.7904	21.5018	20.8806	21.5344	22.8662	35.3966	10.6615
SEM	2.2846	5.0975	2.5415	3.8618	7.8921	4.3957	7.6221	17.6983	5.3307
Median	53	61	52	39	42	37	35	38	32,5

Tabelle 26: IgG: Die Manifestationen der Patienten mit IgG-aCL Titern im Einzelnen

IgG-aCL Titer	Gruppe 1: IgG <10 Units			Gruppe 2: IgG 10-40 Units			Gruppe 3: IgG >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Arteriell	39 (41,48% n=94)	18 (48,64% n=37)	21 (36,84% n=57)	9 (25,00% n=36)	2 (25,00% n=8)	7 (25,00% n=28)	16 (57,14% n=28)	6 (54,54% n=11)	10 (58,82% n=17)
Venös	54 (57,44% n=94)	20 (54,05% n=37)	34 (59,64% n=57)	26 (72,22% n=36)	8 (100,0% n=8)	18 (64,28% n=28)	17 (60,71% n=28)	7 (63,63% n=11)	10 (58,82% n=17)
Gynäkologisch		0	9 (15,78% n=57)		0	10 (35,71% n=28)		0	4 (23,52% n=17)
Kardiologisch	2 (01,06% n=94)	0	2 (3,50% n=57)	2 (7,14% n=28)	0	2 (7,14% n=28)	3 (10,71% n=28)	0	3 (17,64% n=17)
Neurologisch	28 (29,78% n=94)	10 (27,02% n=37)	18 (31,57% n=57)	9 (25,00% n=36)	1 (12,50% n=8)	8 (28,57% n=28)	11 (39,28% n=28)	4 (36,36% n=11)	7 (41,17% n=17)
Thrombopenie	10 (10,63% n=94)	2 (05,40% n=37)	8 (14,03% n=57)	9 (25,00% n=36)	1 (12,50% n=8)	8 (28,57% n=28)	7 (25,00% n=28)	2 (18,18% n=11)	5 (29,41% n=17)

Tabelle 27: IgG: Summen und Manifestationsraten der Patienten mit IgG-aCL Titern

IgG-aCL Titer	Gruppe 1: IgG <10 Units			Gruppe 2: IgG 10-40 Units			Gruppe 3: IgG >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Summe der APS Manifestationen	102 (1,085 mpp n=94)	38 (1,027 mpp n=37)	64 (1,122 mpp n=57)	45 (1,25 mpp n=36)	10 (1,25 mpp n=8)	35 (1,25 mpp n=28)	37 (1,321 mpp n=28)	13 (1,181 mpp n=11)	24 (1,411 mpp n=17)
Summe der „minor criteria“ Manifestationen	40 (0,425 mpp n=94)	12 (0,324 mpp n=37)	28 (0,4912 mpp n=57)	20 (0,555 mpp n=36)	2 (0,250 mpp n=8)	18 (0,642 mpp n=28)	21 (0,750 mpp n=28)	6 (0,545 mpp n=11)	15 (0,882 mpp n=17)
Summe aller Manifestationen	142 (1,510 mpp n=94)	50 (1,351 mpp n=37)	92 (1,614 mpp n=57)	65 (1,805 mpp n=36)	12 (1,500 mpp n=8)	53 (1,892 mpp n=28)	58 (2,071 mpp n=28)	19 (1,727 mpp n=11)	39 (2,294 mpp n=17)
Patienten mit:									
1 Manifestation	55			19			9		
2 Manifestationen	30			7			12		
3 Manifestationen	9			9			4		
4 Manifestationen	0			0			3		
5 Manifestationen	0			1			0		

Tabelle 28: IgG: Weitere Befunde der Patienten mit IgG-aCL Titern

IgG-aCL Titer	Gruppe 1: IgG <10 Units			Gruppe 2: IgG 10-40 Units			Gruppe 3: IgG >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Thrombophile Risikofaktoren	22 (23,40% n=94)	8 (21,62% n=37)	14 (24,56% n=57)	10 (27,77% n=36)	3 (37,50% n=8)	7 (25,00% n=28)	8 (28,57% n=28)	4 (36,36% n=11)	4 (23,52% n=17)
Gerinnungsdefekte	38 (40,42% von n=94)	14 (37,38% von n=27)	24 (42,10% von n=57)	10 (27,77% von n=36)	1 (12,5% von n=8)	9 (32,14% von n=28)	5 (17,85% von n=28)	0	5 (29,41% von n=17)
SLE	4 (04,25% n=94)	1 (02,70% n=37)	3 (5,26% n=57)	3 (8,33% n=36)	0	3 (10,71% n=28)	5 (17,85% n=28)	1 (09,09% n=11)	4 (23,52% n=17)
Rezidivierende Thrombosen	19 (20,21% n=94)	11 (29,72% n=37)	8 (14,03% n=57)	9 (25,00% n=36)	1 (12,50% n=8)	8 (28,57% n=28)	8 (28,57% n=28)	4 (36,36% n=11)	4 (23,52% n=17)
Tumorerkrankung	10 (10,63% von n=94)	4 (10,81% von n=37)	6 (10,52% von n=57)	5 (13,88% von n=36)	2 (25,00% von n=8)	3 (10,71% von n=28)	2 (7,14% von n=28)	2 (18,18% von n=11)	0
LA positiv	18 (19,14% n=94)	8 (21,62% n=37)	10 (17,54% n=57)	15 (41,66% n=36)	4 (50,00% n=8)	11 (39,28% n=28)	24 (85,71% n=28)	9 (81,81% n=11)	15 (88,23% n=17)
LA negativ	76 (80,85% von n=94)	29 (78,37% von n=37)	47 (82,45% von n=57)	21 (58,33% von n=36)	4 (50% % von n=8)	17 (60,71% von n=28)	4 (14,28% von n=28)	2 (18,18% von n=11)	2 (11,76% von n=17)

Tabelle 29: IgG: Altersgruppen der Patienten mit IgG-aCL Titern

IgG-aCL Titer	Gruppe 1: IgG <10 Units			Gruppe 2: IgG 10-40 Units			Gruppe 3: IgG >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Unter 30 Jahre	2 (2,12% von n=94)	0	2 (3,50% von n=57)	6 (16,66% von n=36)	1 (12,5% von n=8)	5 (17,85% von n=28)	7 (25% von n=28)	3 (27,27% von n=11)	4 (23,52% von n=17)
Zwischen 30 – 50 Jahre	39 (41,48% von n=94)	12 (32,43% von n=37)	27 (47,36% von n=57)	21 (58,33% von n=36)	3 (37,5% von n=8)	18 (64,28% von n=28)	9 (32,14% von n=28)	2 (18,18% von n=11)	7 (41,17% von n=17)
Zwischen 51 – 70 Jahre	40 (42,55% von n=94)	19 (51,35% von n=37)	21 (36,84% von n=57)	8 (22,22% von n=36)	3 (37,5% von n=8)	5 (17,85% von n=28)	9 (32,14% von n=28)	4 (36,36% von n=11)	5 (29,41% von n=17)
Über 70 Jahre	12 (12,76% von n=94)	6 (16,21% von n=37)	6 (10,52% von n=57)	1 (2,77% von n=36)	1 (12,5% von n=8)	0	3 (10,71% von n=28)	2 (18,18% von n=11)	1 (5,88% von n=17)

Tabelle 30: IgM: Alter und Manifestationsquote der Patienten mit IgM-aCL Titern

IgM-aCL Titer	Gruppe 1: <10 Units			Gruppe 2: 10 - 40 Units			Gruppe 3: >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	136 (51,51% von N=264)	38 (27,94%)	98 (72,05%)	98 (37,12% von n=264)	35 (35,71% von n=98)	63 (64,28% von n=98)	30 (11,36% von n=264)	12 (40,00% von n=30)	18 (60,00% von n=30)
Durchschnittsalter x quer	48.5515	52.5263	47.0102	49.5204	53.0000	47.5873	50.7333	63.9167	41.9444
SD	15.9573	14.0477	16.4477	17.8090	20.1611	16.2070	20.7696	18.7445	17.4372
SEM	1.3683	2.2788	1.6615	1.7990	3.4079	2.0419	3.7920	5.4111	4.1100
Median	46	52,5	45,5	51	58	49	53	67	38
Anzahl Patienten mit APS Manifestation	81 (59,55% von n=136)	25 (65,78% von n=38) von n=81)	56 (57,14% von n=98) von n=81)	60 (61,22% von n=98)	26 (43,33% von n=60) von n=35)	34 (56,66% von n=60) von n=63)	17 (56,66% von n=30)	5 (41,66% von n=12)	12 (66,66% von n=18)
Durchschnittsalter x quer	48.0988	53.4800	45.6964	52.1333	56.9615	48.4412	47.8235	55.6000	44.5833
SD	13.8912	12.3461	13.9687	15.7958	15.7594	15.0175	16.4706	21.8472	13.4938
SEM	1.5435	2.4692	1.8666	2.0392	3.0907	2.5755	3.9947	9.7704	3.8953
Median	46	56	43	53	59	50	44	58	40
Anzahl Patienten ohne APS Manifestation	55 (40,44% von n=136)	13 (34,21% von n=38) von n=55)	42 (42,85% von n=98) von n=55)	38 (38,77% von n=98)	9 (23,68%)	29 (76,31%)	13 (43,33% von n=30)	7 (58,33% von n=12)	6 (33,33% von n=18)
Durchschnittsalter x quer	49.2182	50.6923	48.7619	45.3947	41.5556	46.5862	54.5385	69.8571	36.6667
SD	18.7070	17.2645	19.3073	20.1260	27.4414	17.7171	25.5559	15.0713	24.1468
SEM	2.5225	4.7883	2.9792	3.2649	9.1471	3.2900	7.0879	5.6964	9.8579
Median	47	52	46,5	40,5	41	40	58	70	29,5

Tabelle 31: IgM: Die Manifestationen der Patienten mit IgM-aCL Titern im Einzelnen

IgM-aCL Titer	Gruppe 1: <10 Units			Gruppe 2: 10 - 40 Units			Gruppe 3: >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Gesamt	136 (51,51% von n=264)	38 (27,94% von n=136)	98 (72,05% von n=136)	98 (37,12% von n=264)	35 (35,71% von n=98)	63 (64,28% von n=98)	30 (11,36% von n=264)	12 (40,00% von n=30)	18 (60,00% von n=30)
APS Manifestation vorhanden	81 (59,55% von n=136)	25 (65,78% von n=38)	56 (57,14% von n=98)	60 (61,22% von n=98)	26 (74,28% von n=35)	34 (53,96% von n=63)	17 (56,66% von n=30)	5 25,00% von n=12)	12 77,77% von n=18)
Arteriell	30 (37,0% von=81)	11 (44% von n=25)	19 (33,92% von n=56)	26 (43,33% von n=60)	13 (50,00% von n=26)	13 (38,23% von n=34)	8 (47,05% von n=17)	2 (66,66% von n=5)	6 (50,00% von n=12)
Venös	48 (59,25% von=81)	15 (60% von n=25)	33 (58,92% von n=56)	38 (64,33% von n=60)	16 (61,53% von n=26)	22 (64,70% von n=34)	11 (64,70% von n=17)	4 (80% von n=5)	7 (58,33% von n=12)
Gynäkologisch	13 (23,21% von=56)	0	13 (23,21% von n=56)	7 (11,66% von n=60)	0	7 (20,58% von n=34)	2 (11,76% von n=17)	0	2 (16,66% von n=12)
Kardiologisch	3 (03,70% von=81)	0	3 (05,35% von n=56)	1 (01,66% von n=60)	0	1 (02,94% von n=34)	3 (17,64% von n=17)	0	3 (25,00% von n=12)
Neurologisch	23 (28,39% von=81)	6 (24% von n=25)	17 (30,35% von n=56)	20 (33,33% von n=60)	7 (26,92% von n=26)	13 (38,23% von n=34)	5 (29,41% von n=17)	2 (40,00% von n=5)	3 (25,00% von n=12)
Thrombopenie	10 (12,34% von=81)	1 (4% von n=25)	9 (16,07% von n=56)	10 (16,66% von n=60)	3 (11,53% von n=26)	7 (20,58% von n=34)	6 (35,29% von n=17)	1 (20,00% von n=5)	5 (41,66% von n=12)

Tabelle 32: IgM: Summen und Manifestationsraten der Patienten mit IgM-aCL Titern

IgM-aCL Titer	Gruppe 1: <10 Units			Gruppe 2: 10 - 40 Units			Gruppe 3: >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Summe der APS Manifestationen	91 (1,123 mpp)	26 (1,04 mpp)	65 (1,160 mpp)	71 (1,183 mpp)	29 (1,115 mpp)	42 (1,23 mpp)	21 (1,23 mpp)	6 (1,2 mpp)	15 (1,25 mpp)
Summe der „minor criteria“ Manifestationen	46 (0,567 mpp)	7 (0,28 mpp)	29 (0,517 mpp)	31 (0,516 mpp)	10 (0,348 mpp)	21 (0,617 mpp)	14 (0,823 mpp)	3 (0,6 mpp)	11 (0,916 mpp)
Summe aller Manifestationen	137 (1,691 mpp)	33 (1,32 mpp)	94 (1,678 mpp)	102 (1,70 mpp)	39 (1,50 mpp)	63 (1,85 mpp)	35 (2,05 mpp)	9 (1,8 mpp)	26 (2,16 mpp)
Patienten mit 1 Manifestation	50			30			4		
Patienten mit 2 Manifestation	20			20			9		
Patienten mit 3 Manifestation	11			8			3		
Patienten mit 4 Manifestation	0			2			1		
Patienten mit 5 Manifestation	1			0			0		

Tabelle 33: IgM: Weitere Befunde der Patienten mit IgM-aCL Titern

IgM-aCL Titer	Gruppe 1: <10 Units			Gruppe 2: 10 - 40 Units			Gruppe 3: >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Thrombophile Risikofaktoren	19 (23,45% von n=81)	6 (24% von n=25)	13 (23,21% von n=56)	16 (26,66% von n=60)	8 (30,76% von n=26)	8 (23,52% von n=34)	7 (41,17% von n=17)	3 (60% von n=5)	4 (33,33% von n=12)
Gerinnungsdefekte	28 (34,56% von=81)	7 (28% von n=25)	21 (37,50% von n=56)	21 (35,00% von n=60)	8 (30,76% von n=26)	13 (38,23% von n=34)	4 (23,52% von n=17)	0	4 (33,33% von n=12)
SLE	4 (04,93% von=81)	1 (04% von n=25)	3 (5,35% von n=56)	5 (08,33% von n=60)	1 (03,84% von n=26)	4 (11,76% von n=34)	3 (17,64% von n=17)	0	3 (25,00% von n=12)
Rezidivierende Thrombosen	20 (24,69% von=81)	5 (20% von n=25)	15 (26,78% von n=56)	15 (25,00% von n=60)	10 (38,46% von n=26)	5 (14,70% von n=34)	1 (05,88% von n=17)	1 (20,00% von n=5)	0
Tumoren	8 (09,87% von=81)	3 (12% von n=25)	5 (08,92% von n=56)	7 (11,66% von n=60)	5 (19,23% von n=26)	2 (05,88% von n=34)	1 (05,88% von n=17)	0	1 (08,33% von n=12)
LA positiv	22 (27,16% von=81)	8 (32% von n=25)	14 (25,00% von n=56)	22 (36,66% von n=60)	9 (34,61% von n=26)	13 (38,23% von n=34)	13 (76,74% von n=17)	4 (80,00% von n=5)	9 (75,00% von n=12)
LA negativ	59 (72,83% von n=81)	17 (68% von n=25)	42 (75% von n=56)	38 (63,33% von n=60)	17 (65,38% von n=26)	21 (61,76% von n=34)	4 (30,76% von n=17)	1 (20% von n=5)	3 (25% von n=12)

Tabelle 34: IgM: Altersgruppen der Patienten mit IgM-aCL Titern

IgM-aCL Titer	Gruppe 1: <10 Units			Gruppe 2: 10 - 40 Units			Gruppe 3: >40 Units		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Unter 30 Jahre	7 (8,64% von n=81)	1 (4% von n=25)	6 (10,71% von n=56)	5 (8,33% von n=60)	2 (7,69% von n=26)	3 (8,82% von n=34)	3 (17,64% von n=17)	1 (20% von n=5)	2 (16,66% von n=12)
Zwischen 30 – 50 Jahre	42 (51,85% von n=81)	10 (40% von n=25)	32 (57,14% von n=56)	21 (35% von n=60)	6 (23,07% von n=26)	15 (44,11% von n=34)	6 (35,29% von n=17)	1 (20% von n=5)	5 (41,66% von n=12)
Zwischen 51 – 70 Jahre	27 (33,33% von n=81)	12 (48% von n=25)	15 (26,78% von n=56)	26 (43,33% von n=60)	13 (50% von n=26)	13 (38,23% von n=34)	5 (29,41% von n=17)	1 (20% von n=5)	4 (33,33% von n=12)
Über 70 Jahre	5 (6,17% von n=81)	2 (8% von n=25)	3 (5,35% von n=56)	8 (13,33% von n=60)	5 (19,23% von n=26)	3 (8,82% von n=34)	3 (17,64% von n=17)	2 (40% von n=5)	1 (8,33% von n=12)

Tabelle 35: LA: Alter und Manifestationsquote bei Patienten mit LA

LA	LA positiv			LA negativ		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	119 (42,04% von n=283)	39 (32,77% von n=119)	80 (67,22 von n=119)	164 (57,95% von n=283)	52 (31,70% von n=164)	112 (68,29% von n=164)
Durchschnittsalter x quer	50.6303	57.7436	47.1625	49.2073	53.4615	47.2321
SD	18.3020	18.8285	17.1068	16.9407	17.6518	16.3051
SEM	1.6777	3.0150	1.9126	1.3228	2.4479	1.5407
Median	50	60	44	49,5	57,5	46
Anzahl Patienten mit Manifestation	65 (54,62% von n=119)	23 (58,97% von n= 39)	42 (52,50% von n=80)	101 (61,58% von n=164)	35 (67,30% von n=52)	66 (58,92% von n=112)
Durchschnittsalter x quer	47.4923	52.6957	44.6429	51.1683	57.4857	47.8182
SD	15.4456	16.9610	13.9473	14.6963	12.7519	14.6402
SEM	1.9158	3.5366	2.1521	1.4623	2.1555	1.8021
Median	46	56	42,5	53	60	47
Anzahl Patienten ohne Manifestation	54 (45,37% von n=119)	16 (41,02% von n=39)	38 (47,50% von n=80)	63 (38,41% von n=164)	17 (32,69% von n=52)	46 (41,07% von n=112)
Durchschnittsalter x quer	54.4074	65.0000	49.9474	50.1429	53.4615	46.3913
SD	20.7624	19.5175	19.8521	18.3421	17.6518	18.5730
SEM	2.8254	4.8794	3.2204	1.8528	2.4479	2.7384
Median	56	66,5	54	51	57,5	45,5

Tabelle 36: LA: Die Manifestationen der Patienten mit LA im Einzelnen

LA	LA positiv			LA negativ		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Gesamtanzahl Patienten	119 (42,04% von n=283)	39 (32,77% von n=119)	80 (67,22 von n=119)	164 (57,95% von n=283)	52 (31,70% von n=164)	112 (68,29% von n=164)
Manifestation vorhanden	65 (54,62% von n=119)	23 (58,79% von n=39)	42 (52,50% von n=80)	101 (61,58% von n=164)	35 (67,30% von n=52)	66 (58,92% von n=112)
Arteriell	29 (44,61% von n=65)	13 (56,52% von n=23)	16 (38,09% von n=42)	38 (37,62% von n=101)	15 (42,85% von n=35)	23 (34,84% von n=66)
Venös	40 (61,53% von n=65)	15 (65,21% von n=23)	25 (59,52% von n=42)	60 (59,40% von n=101)	21 (60% von n=35)	39 (59,09% von n=66)
Gynäkologisch	12 (28,57% von n=42)	0	12 (28,57% von n=42)	12 (18,18% von n=66)	0	12 (18,18% von n=66)
Kardiologisch	5 (07,69% von n=65)	0	5 (11,90% von n= 42)	3 (02,97% von n=101)	0	3 (04,54% von n=66)
Neurologisch	20 (30,76% von n=65)	8 (34,78% von n=23)	12 (28,57% von n=42)	31 (30,69% von n=101)	9 (25,71% von n=35)	22 (33,33% von n=66)
Thrombopenie	20 (30,76% von n=65)	4 (17,39% von n=23)	16 (38,09% von n=42)	7 (06,93% von n=101)	1 (02,85% von n=35)	6 (09,09% von n=66)
Summe der APS Manifestationen	81 (1,246 mpp)	28 (1,217 mpp)	53 (1,26 mpp)	110 (1,08 mpp)	36 (1,028 mpp)	74 (1,121 mpp)
Summe der „minor criteria“ Manifestationen	45 (0,692 mpp)	12 (0,521 mpp)	33 (0,785 mpp)	41 (0,405 mpp)	10 (0,285 mpp)	31 (0,469 mpp)
Summe aller Manifestationen	126 (1,938 mpp)	40 (1,73 mpp)	86 (2,047 mpp)	151 (1,495 mpp)	46 (1,314 mpp)	105 (1,590 mpp)
Patienten mit 1 Manifestation	27			61		
Patienten mit 2 Manifestation	21			30		
Patienten mit 3 Manifestation	13			10		
Patienten mit 4 Manifestation	3			0		
Patienten mit 5 Manifestation	1			0		

Tabelle 37: LA: Weitere Befunde bei Patienten mit LA

LA	LA positiv			LA negativ		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Risikofaktoren für Thrombosen	23 (35,38% von n=65)	9 (39,13% von n=23)	14 (33,33% von n=42)	22 (21,78% von n=101)	8 (22,85% von n=35)	14 (21,21% von n=66)
Gerinnungsdefekte	17 (26,15% von n=65)	0	17 (40,47% von n=42)	40 (39,60% von n=101)	15 (42,85% von n=35)	25 (37,87% von n=66)
SLE	13 (20% von n=65)	3 (13,04% von n=23)	10 (23,80% von n=42)	0	0	0
Rezidivierende Thrombosen	15 (23,07% von n=65)	8 (34,78% von n=23)	7 (16,66% von n=42)	23 (22,77% von n=101)	10 (28,57% von n=35)	13 (20% von n=65)
Tumoren	5 (07,69% von n=65)	3 (13,04% von n=23)	2 (04,76% von n=42)	12 (11,88% von n=101)	5 (14,28% von n=35)	7 (10,76% von n=65)

Tabelle 38: Vergleich der Manifestationsraten bei LA, IgG- und IgM-aCL Titern

Vergleich LA <> IgG <> IgM	LA positiv			IgG über 40			IgM über 40		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Patienten mit 1 Manifestation	27			9			4		
Patienten mit 2 Manifestation	21			12			9		
Patienten mit 3 Manifestation	13			4			3		
Patienten mit 4 Manifestation	3			3			1		
Patienten mit 5 Manifestation	1			0			0		

Tabelle 39: Vergleich der Manifestationen bei LA, IgG- und IgM-aCL Titern

Vergleich LA <> IgG <> IgM	LA positiv			IgG > 40			IgM > 40		
	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen	gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	119 (42,04% von n=283)	39 (32,77% von n=119)	80 (67,22 von n=119)	37 (14,01% n=264)	15 (38,23% n=34)	22 (61,76% n=34)	30 (11,36% von n=264)	12 (40,00% von n=30)	18 (60,00% von n=30)
Durchschnittsalter x quer	50.6303	57.7436	47.1625	44.3243	47.0000	41.2857	50.7333	63.9167	41.9444
SD	18.3020	18.8285	17.1068	18.0571	23.9235	12.6813	20.7696	18.7445	17.4372
SEM	1.6777	3.0150	1.9126	2.9686	6.6352	2.7673	3.7920	5.4111	4.1100
Median	50	60	44	45	49	38	53	67	38
APS Manifestation vorhanden	65 (54,62% von n=119)	23 (58,79% von n=39)	42 (52,80% von n=80)	28 (75,76% von n=37)	11 (73,33% von n=15)	17 (77,27% von n=22)	17 (56,66% von n=30)	5 (41,66% von n=12)	12 (66,66% von n=18)
Arteriell	29 (44,61% von n=65)	13 (65,21% von n=23)	16 (38,09% von n=42)	16 (57,14% von n=28)	6 (54,54% von n=15)	10 (58,82% von n=17)	8 (47,05% von n=17)	2 (40% von n=5)	6 (50% von n=12)
Venös	40 (61,53% von n=65)	15 (65,21% von n=23)	25 (59,52% von n=42)	17 (60,71% von n=28)	7 (77,77% von n=15)	10 (58,82% von n=17)	11 (64,70% von n=17)	4 (80% von n=5)	7 (58,33% von n=12)
Gynäkologisch	12 (28,57% von n=65)	0	12 (28,57% von n=42)	4 (18,18% von n=28)	0	4 (23,52% von n=17)	2 (11,76% von n=17)	0	2 (16,66% von n=12)
Kardiologisch	5 (07,69% von n=65)	0	5 (11,90% von n=42)	3 (10,71% von n=28)	0	3 (17,64% von n=17)	3 (17,64% von n=17)	0	3 (25% von n=12)
Neurologisch	20 (30,76% von n=65)	8 (34,78% von n=23)	12 (28,57% von n=42)	11 (39,28% von n=28)	4 (36,36% von n=15)	7 (41,17% von n=17)	5 (29,41% von n=17)	2 (40% von n=5)	3 (25% von n=12)
Thrombopenie	20 (30,76% von n=65)	4 (17,39% von n=23)	16 (38,09% von n=42)	7 (25% von n=28)	2 (18,18% von n=15)	5 (29,41% von n=17)	6 (35,29% von n=17)	1 (20% von n=5)	5 (41,66% von n=12)