

Aus dem Med. Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsf. Direktor: Prof. Dr. med. R. Arnold
Abteilung für Medizinische Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. P. von Wichert

**Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose -
Therapievergleich UHSK mit Heparin**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Katrin Margarete Müller
aus Petersberg
Marburg 2001

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin am 5. Juli 2001

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr.med. R. Arnold

Referent: Prof. Dr.med. J.A. Schmidt-Lucke

Korreferent: PD Dr.med. von Bierbrauer

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung

- 1.1. Vorbemerkung
- 1.2. geschichtlicher Überblick
- 1.3. Therapie
 - 1.3.1. Heparintherapie
 - 1.3.2. Hirudintherapie
 - 1.3.3. Fibrinolysetherapie
 - 1.3.4. Thrombektomie
- 1.4. Folgen der tiefen Beinvenenthrombose
 - 1.4.1. Organisation venöser Thromben
 - 1.4.2. Verlauf der venösen Abflußstörung nach tiefer Beinvenenthrombose
 - 1.4.3. Chronisch-venöse Insuffizienz
 - 1.4.4. Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose

2. Patienten und Methoden

- 2.1. Studienpatienten
 - 2.1.1. Erfassung der Studienpatienten
 - 2.1.2. Datenerfassung anhand der Patientenakten
 - 2.1.3. Beurteilung der Erst- und Kontrollphlebographien
- 2.2. Methoden der Nachuntersuchung
 - 2.2.1. Ablauf der Nachuntersuchungen
 - 2.2.2. klinische Beurteilung des äußeren Beinvenenstatus
 - 2.2.3. Patientenbefragung
 - 2.2.4. Venenverschlußplethysmographie
 - 2.2.5. Sonographische Untersuchungsmethoden

3. Ergebnisse

- 3.1. Strukturmerkmale der Therapiegruppen
 - 3.1.1. Patientenzahl
 - 3.1.2. Thrombosejahr
 - 3.1.3. Patientenalter
 - 3.1.4. Verhältnis Männer/Frauen
 - 3.1.5. Betroffene Seite
 - 3.1.6. Thromboselokalisation
 - 3.1.7. Zusammenhang Marder- Thrombosealter

- 3.2. Beurteilung des Therapieerfolges anhand der Kontrollphlebographien
 - 3.2.1. Beurteilung anhand Marder-Score
 - 3.2.2. Beurteilung anhand Etagenveränderung
 - 3.2.3. Beurteilung anhand Lyseerfolg
 - 3.2.4. Beurteilung anhand prozentualer Verbesserung
 - 3.2.5. Zusammenhang Lyseerfolg – Thrombosealter
- 3.3. Nachuntersuchung
 - 3.3.1. Patientenbefragung
 - 3.3.2. Äußerer venöser Status
 - 3.3.3. CW- Doppler-Sonographie
 - 3.3.4. Farbkodierte Duplex-Sonographie
 - 3.3.5. Venenverschlußplethysmographie

4. Diskussion

- 4.1. Studienmerkmale
- 4.2. Strukturmerkmale der Therapiegruppen
 - 4.2.1. Strukturmerkmale allgemein
 - 4.2.2. Zusammenhang Thrombosealter – Thromboseausdehnung
- 4.3. akuter Therapieerfolg
 - 4.3.1. Therapieerfolg allgemein
 - 4.3.2. Zusammenhang zwischen Lyseerfolg und Thrombosealter
- 4.4. Ergebnisse der Nachuntersuchung
 - 4.4.1. Patientenbefragung
 - 4.4.2. äußerer venöser Status
 - 4.4.3. Farbkodierte Duplex-Sonographie
 - 4.4.4. Venenverschlußplethysmographie
- 4.5. Nebenwirkungen der Thrombolyse

5. Zusammenfassung

6. Ausblick

1. Einführung

1.1. Vorbemerkung

Die tiefe Beinvenenthrombose zählt zu den häufigsten thromboembolischen Erkrankungen. Sie bedingt eine hohe Inzidenz akuter Lungenembolien und ihre wichtigste Spätkomplikation stellt das postthrombotische Syndrom dar. Letzteres bedingt eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität des betroffenen Patienten und stellt auch sozialmedizinisch durch seinen chronischen Verlauf und den damit verbundenen Kosten ein Problem dar. Deswegen müssen Prophylaxe und frühzeitige effiziente Behandlung angestrebt werden, um eine mitunter letale Lungenembolie und ein postthrombotisches Syndrom zu vermeiden.

Das klinische Erscheinungsbild der akuten Beinvenenthrombose variiert vom foudroyanten Verlauf bis hin zur Symptomlosigkeit. Dies bedingt eine niedrige Trefferrate der rein klinischen Untersuchung. Mittlerweile ist die farbkodierte Duplex-Sonographie die entscheidende nicht invasive apparative Untersuchungsmethode zum Nachweis einer Beinvenenthrombose, sie hat die aufsteigende Phlebographie, den früheren Goldstandard der Diagnostik, eher in den Hintergrund gedrängt. Die Therapie der Beinvenenthrombose kann zum einen medikamentös durch Antikoagulation mit Heparin oder durch eine Fibrinolysetherapie geschehen. Zum anderen ist ein chirurgisches Vorgehen im Sinne einer Thrombektomie möglich, jedoch kommt diese Therapieform nur unter bestimmten Umständen zur Anwendung. Die Fibrinolysetherapie führt im Vergleich zur Heparintherapie in höherem Maße zur partiellen bzw. kompletten Rekanalisation der verschlossenen venösen Gefäße, ihr Einsatz ist aber durch einige Kontraindikationen nicht immer gewährleistet. Außerdem hat sie den entscheidenden Nachteil, daß es unter ihr häufiger als unter Heparintherapie zu schweren Blutungskomplikationen kommt. Der Vergleich der morphologischen Akutergebnisse der einzelnen Therapieformen wurde durch viele Studien erbracht. Hinsichtlich des Langzeiteffektes der Therapien liegen jedoch nur wenige z.T. unzulängliche Untersuchungen vor, und es stehen auf diesem Gebiet noch einige Fragen offen. Diese Studie soll einen Beitrag zur Untersuchung der Langzeiteffekte darstellen. Sie vergleicht die Spätergebnisse nach einer tiefen Beinvenenthrombose zum einen nach konservativer Therapie mit Heparin und zum anderen nach Fibrinolyse mit ultrahochdosierter Streptokinase.

1.2. Geschichtlicher Überblick

Das Krankheitsbild der Thrombose war bereits 2000 v.Chr. bekannt. Der Name wurde dann von Galen (130-200 n.Chr.) geprägt. Im Hinblick auf die spezifische Erkrankung der Beinvenenthrombose hat Rudolf Virchow (1822 bis 1902) entscheidende wissenschaftliche Erkenntnisse erbracht. Er definierte den Begriff der „Thrombose“ als eine „wirklich an Ort und Stelle geschehene Gerinnung des Blutes“ [98]. Er formulierte die These, daß die Ursache einer Lungenembolie in der Verschleppung eines Thrombus aus den tiefen Beinvenen liegt [99]. Als Ursache der Thrombogenese stellte er rund 20 Jahre später die Rolle der drei Komponenten Gefäßwandschaden, Blutströmungsverlangsamung und Änderung der Blutzusammensetzung heraus. Diese Virchow'sche Trias hat bis heute ihre Gültigkeit. Die Beobachtungen Virchows blieben lange Zeit ohne großes öffentliches Interesse. Um die Jahrhundertwende erkannte man jedoch in der Thromboembolie die Ursache vieler postoperativer und postpartaler Todesfälle. So starben etwa 5% der Operierten an einer Lungenembolie und jeder 5. Patient mit Thrombosesymptomen kam ums Leben [6]. Die operativen Disziplinen richteten ihr besonderes Augenmerk auf die Verhinderung einer Blutstase. Herztätigkeit und Atmung wurden durch präoperative Digitalisierung oder Thyroxingabe und Atemübungen gefördert. Außerdem versuchte man die Blutströmung durch Hochlagerung, Kompressionsverbände, Gymnastik, Massage sowie Frühmobilisation zu verbessern [8]. Jedoch noch 1934 sagte der Leipziger Internist Morawitz vor der Deutschen Gesellschaft für Kreislaufforschung wenig hoffnungsvoll: „...am Krankenbett hat die Thrombose nichts von ihren Gefahren verloren, sie ist heute noch ein Schreckgespenst für Chirurgen wie Internisten. Prophylaxe und Therapie tasten unsicher hin und her.“ [67]. Eine entscheidende Wende in der Thrombosetherapie brachte die in den 40er Jahren eingeführte Antikoagulation mit Heparin. Diese führte zu einer drastischen Reduktion der Embolierate [18,48,64]. Fast zur gleichen Zeit wurde die Phlebographie von den Gruppen um Bauer und May in die Klinik eingeführt. Mit ihr hatte man zum ersten Mal die Möglichkeit, die Diagnose einer Thrombose zu objektivieren und einen Behandlungsverlauf zu beobachten. Ernüchterung brachte die Erkenntnis, daß 50% der klinisch vermuteten Thrombosen sich in der Phlebographie nicht bestätigten [32]. 1960 führten Negus bzw. Hobbs den Jodfibrinogentest zur Thrombosedagnostik ein. Eine unerwartet hohe Zahl postoperativer Thrombosen wurden durch ihn aufgedeckt, so daß zahlreiche operative Disziplinen zu multizentrischen Studien angeregt wurden. Hierdurch kam es schließlich zur Einführung der „low dose Heparin-Prophylaxe“ [32]. Im deutsch-sprachigen Raum gewannen fibrinolytische Therapieverfahren in den 80er Jahren bei der Therapie der Beinvenenthrombose an Bedeutung und wurden bis Mitte der 90er Jahre vermehrt durchgeführt. Danach wurde die Fibrinolysetherapie wieder schrittweise verlassen, ohne daß wesentliche neue Studienergebnisse vorlagen. Durch die Fibrinolyse gelingt es in verstärktem Maße, eine Lyse des Thrombus zu erreichen, ob dies auch zu besseren

Langzeitergebnissen führt, ist nicht hinreichend geklärt. In der Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose hat sich in den letzten Jahren vor allem die farbkodierte Duplex-Sonographie als wichtige Ergänzung zu der phlebographischen Diagnosefindung und Therapiebeurteilung herausgestellt. Weiterentwicklungen vor allem auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie geben für die Zukunft Hoffnung auf eine weitere Verbesserung der Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose.

1.3. Therapieformen

Die Antikoagulation mit Heparin ist ein etabliertes Verfahren in der Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose, auch in den USA und im europäischen Ausland findet sie breite Anwendung als Standardtherapie. Neben der intravenösen Verabreichung von konventionellem Heparin, ist die subkutane Gabe eine wirksame Alternative. In den letzten Jahren hat sich die subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin als überlegen im Vergleich zur i.v. Standardtherapie erwiesen, durch zahlreiche Einzelpublikationen sowie drei große Metaanalysen wurde dies gezeigt [54,55,84]. Ein weiteres Mittel in der Antikoagulationsbehandlung ist Hirudin, das vor allem bei Vorliegen einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie eine wirksame Alternative bildet. Neben der konventionellen Antikoagulationsbehandlung werden seit etwa zwei Jahrzehnten fibrinolytische Verfahren bei der Therapie eingesetzt. Sie zielen auf eine Auflösung des Thrombus und zeigen eine höhere Rekanalisationsrate als die alleinige Heparintherapie. Allerdings führt eine fibrinolytische Behandlung etwa zu einer Verdopplung der Inzidenz an schweren Blutungskomplikationen und ihre Indikation ist entsprechend abzuwägen. Die chirurgische Therapieform der tiefen Beinvenenthrombose stellt die Thrombektomie dar. Sie findet hauptsächlich ihre Anwendung bei sich sehr rasch entwickelnden Thrombosen im Iliofemoralbereich.

1.3.1. Heparintherapie

Neben der konventionellen intravenösen Gabe von unfraktioniertem Heparin zur Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose, ist die subkutane Gabe von unfraktioniertem Heparin möglich. Eine weitere Therapieform ist die subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin.

- Prinzip:

Heparin wirkt als Kofaktor des körpereigenen Antithrombin III. Es beschleunigt die Inaktivierung von Thrombin und des Faktors Xa und wirkt somit der Blutgerinnung entgegen.

Niedermolekulares Heparin unterscheidet sich in seiner Wirkung vom unfraktionierten Heparin. Es zeichnet sich durch eine starke Hemmwirkung auf den aktivierten Faktor X aus. Schon in niedriger Dosierung gelingt somit eine wirksame Unterbrechung der Blutgerinnung. Unfraktioniertes Heparin inaktiviert hauptsächlich Thrombin und dies in vergleichsweise höheren Dosierungen. Neben diesen Eigenschaften besitzen niedermolekulare Heparine eine etwa doppelt so lange Halbwertszeit wie unfraktionierte Heparine, binden in geringerem Maß an Plasmaproteine und Endothel und sind somit in der Dosierung besser zu steuern [70].

- Grundlagen der Therapie:

Unfraktionierte Heparine werden intravenös als kontinuierliche Dauerinfusion verabreicht oder 3mal täglich subkutan appliziert. Die Heparintherapie gilt erst dann als wirksam, wenn eine Verlängerung der aPTT auf das 1,5-2,5fache der Norm erreicht wird. Erreicht die aPTT in den ersten 24h bei subkutaner Gabe den therapeutischen Bereich, so besteht kein Unterschied in der Effektivität der Therapie im Vergleich zur i.v.Gabe [4]. Nach diesen Kriterien ist eine Tagesdosis von etwa 30 000 – 35 000 IE Heparin notwendig. Initial soll sowohl bei der intravenösen als auch subkutanen Anwendung ein Bolus von 5000 - 7500 IE Heparin i.v. verabreicht werden. Dieser soll einen schnellen Wirkungseintritt gewährleisten. Die Therapie sollte über 7-10 Tage erfolgen. Dabei sollte durch Kompressionsbehandlung ein verbesserter Blutstrom in den tiefen Venen angestrebt werden. Die orale Antikoagulation wird in den USA gleichzeitig mit der Heparintherapie begonnen [29,43]. Im deutsch-sprachigen Raum wartet man damit eher 5-10 Tage. Niedermolekulare Heparine werden gewichtsadaptiert 2 mal täglich verabreicht. Bei Niereninsuffizienz, extrem hohem oder niedrigem Körpergewicht, in der Gravidität und im Kindesalter sollte die Bestimmung des Faktor Xa-Spiegels zur Therapiekontrolle durchgeführt werden [70]. Als Antidot bei einer Heparintherapie kann Protaminchlorid intravenös gegeben werden.

- Beurteilung der Therapie:

Die Heparintherapie vermindert die Inzidenz der Lungenembolie. Ohne Antikoagulationsbehandlung tritt bei tiefer Beinvenenthrombose in 10 % der Fälle eine tödliche Lungenembolie auf, in weiteren 20% eine schwere [3,104,106]. Unter Heparintherapie wird das Lungenembolierisiko drastisch gesenkt, für die tödliche Lungenembolie unter 1% , für die schwere Lungenembolie unter 5% [20,29,39,41,42,82,104]. Außerdem kommt es unter Heparintherapie in 5% bzw. 15% der Fälle zu einer kompletten bzw. partiellen Lyse der

Thrombose [79]. Komplikationen einer Heparintherapie sind Blutungen. An schwereren Blutungen kommen cerebrale, intestinale, urogenitale sowie Blutungen in die Weichteile vor. Schwere, meist zerebrale Blutungen, sind aber relativ selten. Eine Thrombozytopenie bei Heparintherapie tritt in 0%- 10% der Fälle auf. Die heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II ist eine seltene Komplikation, die unter niedermolekularen Heparinen noch seltener auftritt als unter unfraktioniertem Heparin [70].

1.3.2. Hirudintherapie

Hirudin ist ein Stoff aus den parapharyngealen Drüsen des Blutegels. Es bindet Thrombin irreversibel. Dazu benötigt es kein Antithrombin III wie Heparin. Außerdem inaktiviert es auch fibringebundenes Thrombin, während Heparin dies nicht vermag. Es stellt eine Alternative bei heparininduzierter Thrombozytopenie Typ II dar.

1.3.3. Fibrinolysetherapie

Die Fibrinolysetherapie zielt auf eine Auflösung des Thrombus durch Plasminbildung. Zahlreiche Fibrinolytika sind zur Therapie eingesetzt worden [7], ausreichende Erfahrungen liegen aber nur für die körpereigenen Plasminaktivatoren Urokinase und t-PA vor, sowie für Streptokinase.

- Indikation:

Ob eine Lysetherapie sinnvoll ist, muß für jeden einzelnen Patienten geprüft werden. Liegt das Thrombosealter unter 7 Tagen, können die besten Lyseerfolge erzielt werden [92].

Bei Thrombosen, die älter als 2 Wochen sind, sollte eine Lysetherapie nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt werden, da der Lyseerfolg abnimmt und die Venenklappenfunktion durch Thrombusorganisation bereits beeinträchtigt ist [88,92]. Da man bei der Anwendung der Fibrinolysetherapie von der Hoffnung ausgeht, ein PTS möglicherweise verhindern zu können, spielt das Alter des Patienten eine Rolle; die Entstehung eines PTS kann bei jungen Patienten erheblich belastender sein. Das Risiko schwerer Blutungen korreliert bei allen Substanzen mit Lysedauer und Patientenalter. In der PHLEFI-Studie [61] wurde die Altersabhängigkeit zerebraler Blutungen deutlich, bei unter 50-jährigen wurden 0,35% zerebrale Blutungen beobachtet, bei über 50-jährigen 2,0%. Eine allgemeine Empfehlung für eine Lysetherapie sehen Weidmann et al. [101] bis zum 65. Lebensjahr gegeben, wenn keine Kontraindikationen vorliegen. Allgemein gilt heute jedoch die Auffassung, dass ein fortgeschrittenes Lebensalter nicht gegen eine Lysetherapie spricht. Die Kontraindikationen der Fibrinolysetherapie sind aus der Tabelle 1.8.3. ersichtlich. Vor allem bei Patienten mit einer erhöhten Blutungsneigung beinhaltet die Fibrinolysetherapie eine zusätzliche Gefahr.

<i>Absolute Kontraindikationen</i>	<i>Relative Kontraindikationen</i>
vorbestehende hämorrhagische Diathese	Vorhofflimmern
manifeste Blutungen	kavernöse TBC
Magen-Darm-Ulzera	Leber-und Nierenerkrankungen
fortgeschrittenes Malignom	mangelnde Kooperativität
Sepsis, bakterielle Endokarditis	Gravidität
therapierefraktäre Hypertonie	allergische Diathese (nur Streptokinase)
Aortenaneurysma	vorhergehende Streptokinasetherapie (nur Streptokinase)
akute Pankreatitis	
Trauma, frische OP(<10 Tage)	
Punktion an Arterien und parenchymatösen Organen	
Retinopathie Stadium III und IV	
zerebrovaskulärer Insult (< 6 Monate)	
Aneurysma intrakranieller Gefäße	
ZNS-OP (< 8 Wochen)	
Contusio und Commotio cerebri (<4 Wochen)	
i.m. Injektion (<7 Tage)	
Antistreptolysin-Titer >200 (nur Streptokinase)	
isolierte proximale Venenthrombose	

Tabelle 1.3.3.: Die Tabelle zeigt die Kontraindikationen einer Fibrinolysetherapie.

- Therapiemaßnahmen:

Der Überwachung der Gerinnungsparameter kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Durch die Überprüfung der TZ, der PTT, des Fibrinogens und der Fibrinogenspaltprodukte ist die Effektivität der Therapie zu beurteilen, ein Blutungsrisiko ist frühzeitig erkennbar und eine Rethrombose kann sich andeuten. Die Beurteilung der Laborparameter kann nur im Zusammenhang erfolgen, sie sollte in 6-8 stündigen Abständen durchgeführt werden. Um den Therapieerfolg zu kontrollieren, sollten FKDS-Untersuchungen erfolgen, nach entsprechender Therapiedauer ist eine Kontrollphlebographie sinnvoll.

- Blutungskomplikationen:

Die Gefahr einer Blutung korreliert eindeutig mit der Behandlungsdauer, somit sollte prophylaktisch eine möglichst kurze Behandlung angestrebt werden. Kommt es zur Blutung muß das Thrombolytikum sofort abgesetzt werden und gegebenenfalls muß ein Antifibrinolytikum verabreicht werden. Aprotinin oder Tranexamsäure kommen hierbei zur Anwendung. Bei starken Blutungen kann man supportiv Erythrozyten- oder Thrombozytenpräparate verabreichen.

- Antikoagulation während und nach Fibrinolysetherapie:

Die Verwendung von fibrinselektiven Fibrinolytika und von Urokinase erfordert eine Antikoagulation auch während der Verabreichung des Fibrinolytikums. Bei Streptokinasetherapie erfolgt die Antikoagulation im fibrinolysefreien Intervall.

Um einen Therapieerfolg zu gewährleisten und ein Rezidiv zu verhindern muß eine Antikoagulation nach der Therapie erfolgen. Hierbei werden orale Antikoagulantien vom Cumarintyp gegeben. Sie werden überlappend mit der im Anschluß an eine Fibrinolysetherapie durchgeführte Antikoagulation mit Heparin eingeführt. Die Dauer der Cumarintherapie ist neben der Thromboseausdehnung abhängig davon, ob eine Thrombophilie festgestellt wurde und ob es sich um eine Rezidivthrombose handelt.

Fibrinolyse mit Streptokinase

- Prinzip:

Streptokinase ist ein Stoffwechselprodukt der β -hämolyisierenden Streptokokken der Lancefield-Gruppe C. Der Wirkstoff besitzt eine Halbwertszeit von 30 min. Streptokinase ist ein Plasminaktivator, das bedeutet, es führt zur Plasminbildung aus Plasminogen. Dazu bildet es mit Plasminogen einen Komplex. Erst dieser Komplex aktiviert seinerseits freies Plasminogen zu Plasmin. Streptokinase fängt erst nach Neutralisierung bestehender Antikörper an zu wirken. Nach 5-7 Tagen kommt es zur Boosterung der Antikörperbildung und damit zum zunehmenden Wirkungsverlust.

- Therapiedurchführung:

Zwei Dosierungsschemata sind zu erwähnen. Zum einen die konventionelle Streptokinasetherapie, bei der es sich um eine kontinuierliche Dauergabe handelt. Initial werden hierbei 250.000 IE/30min gegeben, im Anschluß wird eine Erhaltungsdosis von ca. 100.000 IE/h über 3-6 Tage appliziert. Und zum anderen die sogenannte ultrahochdosierte Streptokinasetherapie (UHSK). Hierbei werden initial 250.000 IE/20 min verabreicht, im Anschluß wird 1mal täglich 9 Mio IE über 6h gegeben. Die Therapiedauer beträgt dabei 1-5 Tage. Bei beiden Therapieformen wird eine Antikoagulation mit Heparin nach PTT und TZ parallel durchgeführt. Die UHSK weist weniger Blutungskomplikationen und eine bessere Lyserate auf, jedoch liegen nur wenige prospektive Studien zum Therapievergleich vor [26,36].

- Beurteilung der Therapie:

Ein Nachteil der Therapie besteht in der Antigenität des körperfremden Stoffes, so daß sich die Therapie auf 5-6 Tage beschränkt und auch ein Wiederholen der Therapie in der Regel nicht möglich ist.

Therapie mit Urokinase

- Prinzip:

Urokinase ist ein körpereigener Plasminaktivator, der in den Parenchymzellen der Niere gebildet und in den Urin sezerniert wird. Die Gewinnung des Stoffes erfolgt über humane Zellkulturen oder über Urin. Urokinase besitzt eine Halbwertszeit von 15 min. Seine Aktivierungsgeschwindigkeit ist geringer als die der Streptokinase und führt zu einer geringeren Plasminämie.

- Therapiedurchführung:

Initial werden 600.000 E Urokinase über 30 Min. gegeben, danach wird eine Erhaltungsdosis von rund 100.000 E/h appliziert. Dabei sollte die Dosis an den Fibrinogenwert angepasst werden (bis zu 150.000E/h). Da unter Urokinasetherapie nur ein geringer Anfall von FDP entsteht, muß zusätzlich eine Antikoagulation mit Heparin erfolgen. Dabei sollte Heparin so dosiert werden, daß eine Verlängerung der PTT auf das 1,5-2,5fache der Norm erreicht wird. Die Therapiedauer beträgt bis zu 10-14 Tagen.

- Bewertung der Methode:

Die Therapie der tiefen Beinvenenthrombose mit Urokinase stellt eine Alternative zur Therapie mit Streptokinase dar. Vor allem bei Kontraindikationen gegen eine Streptokinasetherapie ist sie Therapie der Wahl.

Therapie mit rt-PA

- Prinzip:

t-PA ist ein körpereigener Plasminaktivator, der in Endothelzellen gebildet wird. Er kann auf rekombinante Weise in ausreichender Menge synthetisiert werden. Erst bei Fibrinbindung entwickelt er seine fibrinolytische Potenz. Er bildet einen Komplex aus Fibrin und Plasminogen, so daß Plasmin nur lokal in unmittelbarer Nähe des Fibrin gebildet wird und auch vor dem plasmatischen α_2 -Antiplasmin geschützt ist. Eine systemische Lyse wie unter Streptokinase und Urokinasetherapie wird weitestgehend verhindert. Auch t-PA wirkt ähnlich wie Urokinase vorwiegend an der Thrombusoberfläche und besitzt deshalb eine längere Lysezeit als Streptokinase.

- Therapiedurchführung:

Seit 1988 wurden bundesweite Dosisfindungsstudien durchgeführt. Bei einer Dosierung von 0,25mg/kg KG/24h rt-PA erzielt man mit 60% eine nur mäßige Erfolgsquote bei akzeptabler Blutungskomplikationsrate. Höhere Dosierungen führen zu einer drastischen Steigerung der Rate an Blutungskomplikationen [31,107]. Die Therapiedauer beträgt in der Regel 7 Tage. Da es

unter rt-PA-Therapie ähnlich wie bei Urokinasetherapie zu einer geringen Bildung von FDP kommt, ist eine simultane Antikoagulation mit Heparin von großer Bedeutung.

- Beurteilung der Methode:

Die Erwartung, daß durch die Fibrinselektivität die Blutungsneigung abnimmt, hat sich nicht erfüllt. Zwar besitzt t-PA eine geringere systemische Wirkung, jedoch hat es eine höhere fibrinolytische Potenz. Auch Unterschiede in der Art, der Intensität und Dauer der Blutungskomplikationen konnten nicht festgestellt werden.

Die lokoregionale Lysetherapie

- Prinzip:

Das Verfahren der lokoregionären Lyse ist eine Alternative zur systemischen Verabreichung eines Fibrinolytikums. Dabei wird durch Punktion einer Fußvene die fibrinolytische Substanz direkt in die Beinvenen appliziert.

- Therapiedurchführung:

Die lokoregionäre Lysetherapie wurde vor allem mit t-PA untersucht. Durch Punktion einer Fußrückenvene wird das Fibrinolytikum appliziert. Ein Kompressionsverband wird bis zum Oberschenkel angelegt, weiterhin werden Blutdruckmanschetten oberhalb des Knöchels, unterhalb des Knies und am mittleren Oberschenkel angelegt, die den Blutabfluß über oberflächliche Venen verhindern sollen [101]. Es werden 20-40 mg rt-PA über 4h über die Verweilkanüle auf dem Fußrücken appliziert. Zusätzlich wird eine systemische Heparinisierung mit Verlängerung der aPTT auf das 1,5-2,5fache der Norm durchgeführt.

Vergleich der Fibrinolysetherapien

Die UHSK-Therapie zeigt laut einer Zusammenstellung aus 26 Studien von Weidmann et. al [101] die höchste Lyserate (45% komplett, 40% partiell) im Vergleich zur Urokinaselyse (25% komplett, 40% partiell) und zur niedrigdosierten lokoregional applizierten rt-PA-Lyse (22% komplett, 44% partiell). Schwerwiegende Komplikationen treten während UHSK und Urokinase etwa gleich häufig auf, während ein erhöhtes Blutungsrisiko die konventionelle Streptokinasetherapie und die hochdosiert systemische rt-PA-Gabe aufweisen ohne bezüglich Therapieerfolg überlegen zu sein [26, 31, 36, 37, 62, 78, 94, 96, 97]. Die lokoregionale rt-PA-Lyse hat wahrscheinlich ein geringes Blutungsrisiko, jedoch sind auch hierunter intrazerebrale Blutungen und tödliche Lungenembolien beschrieben [35,81]. Tödliche Lungenembolien treten in bis zu 2% unter Lysetherapie auf, besonders Iliakalvenenthrombosen prädestinieren zum Auftreten tödlicher Lungenembolien [61], das Risiko ist wahrscheinlich unter UHSK besonders

hoch [101]. Nachteil der Urokinasetherapie sind die höheren Therapiekosten gegenüber der UHSK und die schlechteren Lyseraten.

1.3.4. Thrombektomie

Bei frischen Thrombosen, die nicht älter als 6-8 Tage sind, ist eine Thrombektomie möglich. Das Verfahren findet hauptsächlich Anwendung bei sich sehr rasch entwickelnden Thrombosen im Ileo femoralbereich. Das Krankheitsbild der Phlegmasia coerulea dolens stellt eine typische Indikation für eine Thrombektomie dar.

1.4. Folgen der tiefen Beinvenenthrombose

1.4.1. Organisation venöser Thromben

Bei venösen Verschlüssen kommt es häufig zu einer spontanen Rekanalisation des Gefäßes. Mit diesem Vorgang ist nicht eine Rekanalisation in der frühen Phase einer Thrombose gemeint, wie sie durch Dislokation des Thrombus bei einer Embolie, bei einer Lyse in situ oder bei einer Retraktion des Thrombus an die Wand vorkommt. Sondern die spontane Rekanalisation beginnt mit der bindegewebigen Organisation des Thrombus. In den ersten drei Tagen einer Thrombose bleibt das Gefäßendothel um den Thrombus unverändert. Zwischen dem 3. und 8. Tag sproßen dann Endothelfortsätze in den Thrombus hinein [56]. Diese durchsetzen den Thrombus und bilden kleine Kanäle, durch die das Blut wieder fließen kann. Zwischen dem 4. und 20. Tag nach Beginn der Erkrankung sind diese nachweisbar. Zwischen dem 2. und 8. Monat nach Erkrankung bildet sich dann entweder ein narbiger Verschluss des venösen Gefäßes oder ein lockeres, gefäßreiches Bindegewebe entsteht, dessen Hohlräume zu einem durchgängigen Rohr konfluieren. Man spricht dann von einer spontanen Rekanalisation. An der Venenwand bleibt nach diesem Vorgang das sogenannte Strickleiterphänomen sichtbar, das man postmortal makropathologisch erkennen kann.

1.4.2. Verlauf der venösen Abflußstörung nach tiefer Beinvenenthrombose

Nach einer Untersuchung von Kriessmann und Rupp [52] konnte eine mögliche Erklärung für den beschwerdearmen Zeitabschnitt, der zwischen der akuten Beinvenenthrombose und den postthrombotischen Veränderungen liegt, gefunden werden. Sie untersuchten die venösen Drainagestörungen nach tiefer Beinvenenthrombose. Ein vierphasiger Verlauf wurde dabei deutlich:

1. Phase: anfänglich ausgeprägte Drainagestörung
2. Phase: vom 3. bis 12. Monat kontinuierliche Verbesserung des Befundes
3. Phase: zwischen dem 12. und 24. Monat relativ stabiler Befund
4. Phase: nach dem 2. Jahr allgemeine Tendenz zur Verschlechterung

Für die Verbesserung der Rückflußstörungen in der 2. Phase des Verlaufes sind wahrscheinlich eine Verbesserung der Kollateralkreislauffunktion und Rekanalisationsvorgänge verantwortlich.

In der vierten Phase führt vermutlich eine zunehmende Insuffizienz der Kollateralvenen, insbesondere epifaszialer Venen, und die nach erfolgreicher Rekanalisation auftretende Klappeninsuffizienz der tiefen Venen zu einer kontinuierlichen Verschlechterung des Befundes.

Diese Untersuchung stützt die Ergebnisse von Franzeck et al. [28], bei denen Hautveränderungen nach Thrombose zwischen dem 2.-4. Jahr auftraten.

1.4.3. Chronisch-venöse Insuffizienz / postthrombotisches Syndrom

Unter dem Begriff chronisch venöse Insuffizienz werden Störungen des venösen Rückflusses aus den peripheren Venen und seine Folgen zusammengefaßt. Eine CVI kann bei Patienten mit Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose, wobei sie auch als postthrombotisches Syndrom bezeichnet wird, auftreten oder sich aus einer primären Varikose entwickeln. Bei letzterer muß aber eine Insuffizienz der Vv. perforantes bestehen, damit sich eine klinisch relevante Drainagestörung entwickelt [11]. Bei Insuffizienz der Muskelpumpe z.B. bei Beweglichkeitseinschränkungen im Sprunggelenk oder bei Lähmungen kann ebenfalls eine CVI auftreten. Seltener liegt eine kongenitale Klappenagenesie der CVI zugrunde [11].

Häufigkeit

13% der Bevölkerung in der Bundesrepublik leiden an einer fortgeschrittenen CVI, wobei 2,7% bereits ein Ulcus cruris durchgemacht haben [25], diese Daten bestätigt in etwa auch die Basler Studie [103]. Bei Frauen ist die CVI etwa doppelt so häufig wie bei Männern, vor allem unter Multipara besteht eine hohe Prävalenz. Außerdem steigt die Zahl der Erkrankten etwa linear mit dem Alter an [25,103].

Pathogenese

Durch die Störung des venösen Rückflusses kommt es im Stehen zu einer konstanten venösen Hypertonie. Die wichtigsten Ursachen, die zu einer venösen Hypertonie führen, sind:

1. Klappeninsuffizienz in den tiefen, oberflächlichen und verbindenden Venen
2. obliterierte oder stenosierte tiefe Venen
3. Insuffizienz der Muskelpumpe

Distal der veränderten Venen kommt es zu einer generellen venösen Hypertonie. Insuffiziente Vv. perforantes verursachen lokale rhythmische Druckspitzen. Diese führen zu einer Schädigung der Haut in diesem Gebiet. Insuffiziente Vv. perforantes kommen am häufigsten am medialen Knöchel vor, eine Prädilektionsstelle für die Ulcusbildung [12]. Bei Stenosierungen der tiefen Venen kann es infolge der Überlastung von Kollateralkreisläufen zu der Entwicklung einer sekundären Varikose kommen.

Durch die venöse Hypertonie kommt es zu Störungen der Mikrozirkulation in den Kapillaren. Es kommt zum vermehrten Flüssigkeitsaustritt in das Interstitium, eine entzündliche Reaktion des vasalen und perivasalen Bindegewebes entsteht. Weiterhin treten vermehrt großmolekulare Eiweiße aus der venösen Strombahn und auch Erythrozyten verlassen die Gefäße. Diese werden im Interstitium zu Hämosiderin abgebaut. Auf diese Weise entsteht die charakteristische bräunliche Verfärbung am distalen Unterschenkel. Die Lymphgefäße, die das interstitielle Ödem drainieren, entwickeln eine lymphatische Mikroangiopathie durch chronische Überlastung. Ein induriertes Ödem bei schwerer CVI ist deshalb teilweise lymphatisch bedingt [9]. Durch Thrombosierung einzelner Kapillarschlingen infolge der ungünstigen Hämodynamik entstehen kapillarlose Felder in der Haut, die als sogenannte Atrophie blanche in Erscheinung tritt. Erhaltene Kapillaren sind erweitert und geschlängelt [24, 27].

Klinik

Die Patienten klagen am häufigsten über Müdigkeit, Schweregefühl und unter Umständen Schmerzen nach langem Sitzen oder Stehen. Gehabhängige Schmerzen, die am schnellsten abklingen, wenn sich der Patient hinlegt oder das Bein hochlagert, treten seltener auf und werden als *Claudicatio venosa* bezeichnet.

Drei Schweregrade der CVI lassen sich nach Widmer et. al. aufgrund klinischer Kriterien unterscheiden [103]:

Grad I: leichte Form mit diskreten Ödemen, *Corona phlebectatica paraplantaris* keine trophischen Störungen

Grad II: venöse Stauungszeichen aber mit trophischen Hautstörungen, evtl. indurierte Ödeme

Grad III: zusätzlich florides oder abgeheiltes Ulcus

Die schwersten trophischen Störungen in Form von Hyperpigmentation, Hyperkeratose, Induration, Atrophie blanche und *Ulcus cruris* treten am distalen Unterschenkel und da vor allem im Verlauf der hinteren Bogenvene auf. Diese verläuft dorsal des medialen Malleolus und hält Verbindung zu einigen oft insuffizienten Vv. perforantes (Cockett-Venen). Seltener kommt es zu Hautstörungen am lateralen Knöchel und ausnahmsweise nur am dorsalen Unterschenkel. Hier liegt dann eine Insuffizienz der Vv. perforantes im Gebiet der V. saphena parva zugrunde.

Die sogenannte Hypodermatitis ist eine Haut- und Unterhautsklerose, die oft der Ulkusbildung vorangeht. Es kommt dabei zu einer flächenhaften Rötung und Druckdolenz der Haut.

Die Komplikationen der CVI können vielfältig sein. Zum einen kann ein sogenanntes Stauungsekzem entstehen. Weiterhin können Thrombophlebitiden in primären als auch sekundären Varizen auftreten. Eine Spätkomplikation der CVI ist die subkutane Knochenmetaplasie, bei der es zur echten Knochenneubildung kommt. Sie läßt sich im Röntgenbild diagnostizieren. Eine Ankylosierung im Sprunggelenk in Spitzfußstellung ist bei chronischen Ulzera eine Gefahr. Durch Bewegungstherapie muß hier frühzeitig Einhalt geboten werden. Auch Erysypelschübe durch die lymphatische Mitbeteiligung können auftreten [11].

Apparative Untersuchungen

Mit Hilfe der Doppler-Sonographie lassen sich Obstruktionen des tiefen Venensystems diagnostizieren. Außerdem ist eine Beurteilung der Klappenfunktion möglich. Das Flußsignal in der Doppler-Untersuchung gestaltet sich jedoch anders als bei der akuten Thrombose. Bei dieser findet man ein kontinuierliches atemunabhängiges Strömungssignal, während bei Stenosierung oder Obstruktion des Venensystems noch ein atemabhängiger Fluß nachweisbar ist, dieser aber im Vergleich zur Gegenseite deutlich verminderte Atemmodulation zeigt. Vor allem durch Valsalva-Versuch und proximale Kompression können insuffiziente Klappen aufgedeckt werden. Hierbei muß beachtet werden, daß sich in den Iliakalvenen oft keine suffizienten Klappen befinden. Erst die erste Klappe der V. femoralis bzw. der V. saphena magna verhindert einen Reflux bei dem Valsalva-Manöver. Damit kann ein kurzer Reflux über der Leistenvene durchaus physiologisch sein. Auch ein Reflux über der V. poplitea bei proximaler Kompression kann gelegentlich physiologisch auftreten, da die V.femoralis manchmal nur 2 proximale Klappen besitzt. Eine Insuffizienz der Vv. perforantes läßt sich durch Wadenkompression und Dekompression über der vermuteten Stelle nachweisen. Es kommt dabei zu einer bidirektionalen Strömung [11].

In der Duplex-Sonographie ist die zusätzliche Beurteilung der Venenwandveränderungen möglich. Hierzu zählen geschrumpftes Gefäßkaliber, verwaschene Gefäßkontur, verdickte Gefäßwand, echodichte intraluminale Stränge, fehlende oder inkomplette Komprimierbarkeit sowie eine echodichte Binnenstruktur als Zeichen eines Verschlusses [33]. Ebenfalls gelingt durch die direkte Abbildung des Gefäßlumens eine zuverlässigere Refluxbestimmung als in der CW-Doppler-Sonographie. Mit Hilfe der plethysmographischen Verfahren lassen sich Obstruktionen im Bereich des tiefen Venensystems über die Bestimmung der maximalen venösen Kapazität und des venösen Ausstroms nachweisen. Die standardisierten Zehenstandversuche geben Auskunft über die Klappenfunktion am Bein. Während beim gesunden Patienten das Volumen durch Betätigung der Muskelpumpe abnimmt [22,51,63], besteht bei der CVI entweder eine Volumenzunahme oder eine Volumenabnahme fehlt ganz oder ist im Vergleich zur Gegenseite vermindert. Eine primäre Varikose ohne Beteiligung der Verbindungsvenen zeigt in der Plethysmographie einen Befund wie bei Venengesunden. Eine claudicatio venosa läßt sich

mit der dynamischen Plethysmographie auf dem Laufbandergometer beurteilen. Beim Gehen kommt es zu einem Anstieg des venösen Volumens des Beines im Vergleich zum Volumen beim Stehen. Dieser Anstieg beträgt mindestens 2 ml/100 ml. Durch die kontinuierliche Volumenzunahme kommt es schließlich zu einem Berstungsschmerz, der den Patienten zum Anhalten zwingt. Die Arbeitshyperämie kann bei diesen Patienten durch ihren gestörten venösen Rückfluß nicht mehr drainiert werden [11].

Eine weitere Diagnostische Maßnahme bei der CVI ist die intravitalmikroskopische Untersuchung. Hierbei läßt sich die Mikroangiopathie der Blut- und Lymphkapillaren beurteilen [9,24,27]. Im Gebiet von trophischen Hautveränderungen sind die Blutkapillaren bäumchenartig geschlängelt und erweitert, thrombosierte Schlingen sind ebenfalls zu beobachten. Die Gesamtzahl der Kapillaren ist vermindert. Die Lymphkapillaren, die mittels Fluoreszenz-Mikrolymphographie angefüllt werden können, sind teilweise obliteriert. Auch für die kleinen Lymphgefäße, die man durch Gabe von Iotasul anfärben kann, gilt Ähnliches. Mittels der transkutanen Sauerstoffmessung erhält man in geschädigten Hautgebieten einen erniedrigten Sauerstoffdruck, aufgrund der verminderten Zahl an Blutkapillaren. Eine anterograde Phlebographie ist in der routinemäßigen CVI-Diagnostik meist nicht notwendig. Um einen Eindruck von dem Schweregrad der Drainagestörung zu erhalten, reichen Doppler- und Duplex-Verfahren und Plethysmographie aus. Indiziert ist die anterograde Phlebographie, wenn postthrombotische Veränderungen dokumentiert werden müssen oder präoperativ, wenn eine Venenoperation durchgeführt werden soll.

Therapie

- Kompressionstherapie:

Durch Kompression wird das Blutvolumen eines Beines gesenkt. So nimmt z.B. der Füllungsdruck der Wadenvenen im Sitzen um rund 80% ab [105]. Außerdem wird durch Kompression der oberflächlichen Venen die Strömungsgeschwindigkeit in den tiefen Venen erhöht, auch der Rückfluß in insuffizienten Vv. perforantes wird vermindert. Einer Ödembildung wird entgegengewirkt. Die Arbeit der Muskelpumpe geschieht unter Kompression effektiver. Die Förderleistung wächst proportional mit dem vorliegenden Kompressionsdruck [15]. Eine Kompressionstherapie darf nicht angewendet werden, wenn der systolische Knöchelarteriendruck unter 80 mmHg liegt. Auch ausgedehnte Infektionen gelten als Kontraindikation. Kompressionsstrümpfe kommen erst zum Einsatz, wenn das Ödem durch Kompressionsverbände abgeklungen ist bzw. sich stationär verhält. Dann erhalten die Kompressionsstrümpfe die erzielte Ödemreduktion und verbessern die Hämodynamik. Kompressionsstrümpfe werden in vier Klassen eingeteilt, die sich durch den Ruhedruck in der Fesselgegend unterscheiden. Bei leichteren Fällen einer CVI eignet sich ein Klasse II -Strumpf (ca. 30mmHg), bei schwereren Fällen sollte ein Klasse III-Strumpf verordnet werden.

- physikalische Maßnahmen:

Regelmäßige Entstauungsgymnastik wirkt sich sehr günstig auf den Verlauf der CVI aus [11]. Dabei macht der Patient aktive Beinübungen in Rückenlage und wendet 2mal täglich Kaltwassergüsse an. Schwimmen eignet sich auch sehr gut zur Entstauung. Die Wassertemperatur sollte jedoch 28° Celsius nicht übersteigen. Allgemein sollten Patienten langes Sitzen bzw. Stehen vermeiden, und die Beine sooft wie möglich hochlagern. Außerdem sind jegliche Wärmeanwendungen wie direkte Sonnenbestrahlung oder Bäder zu vermeiden. Sie führen zu einer Dilatation der Hautvenen und somit zur Reduktion der Blutflußgeschwindigkeit in den tiefen Venen. Bei jungen Patienten mit einer CVI, die belastende Berufe ausüben, bei denen man lange Stehen muß oder schwere Lasten zu tragen hat, sollte eine berufliche Umschulung in Betracht gezogen werden [15].

- Venenpharmaka:

Es konnte gezeigt werden, daß ein Teil dieser Medikamente eine ödemprotektive Wirkung (z.B. Roßkastanienextrakte) bzw. einen venenkonstringierenden Effekt (Dihydroergotamin) haben [69]. Ihre Anwendung ist aber umstritten, zumal die übrigen Maßnahmen effektiver sind. Vor allem aufgrund der chronischen Natur der Beschwerden ist ihr Einsatz fraglich.

- Sklerotherapie und Ligatur insuffizienter Vv. perforantes

Insuffiziente Vv. perforantes, die lokal zu schweren trophischen Störungen führen können, kann man mittels Sklerosierung oder Ligatur ausschalten. Einer Verödung ist der Vorzug zu geben, wenn die Haut induriert ist, sodaß Operationswunden schlechter abheilen [40]. Eine Ligatur der Vv. perforantes kommt vor allem dann zur Anwendung, wenn trophische Hautstörungen eher in den Hintergrund treten, vor allem wenn klaffende Faszienlücken bestehen oder wenn multiple insuffiziente Vv. perforantes im Bereich des medialen Knöchels vorliegen. Vor der Sklerosierung oder chirurgischen Behandlung von oberflächlichen Varizenkonvoluten muß stets geprüft werden, ob sie nicht einen wichtigen Kollateralkreislauf unterhalten [11].

1.4.4. Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose

Die Entwicklung eines PTS ist von mehreren Faktoren abhängig. Mehrfach konnte durch Studien gezeigt werde, daß das Ausmaß der Thromboselokalisation und Ausdehnung, die nach der Therapie besteht, mit dem Auftreten eines PTS korreliert. In der Studie von Widmer et al. [102] entwickelte sich nach durchschnittl. 4,8 Jahren bei keinem der Patienten, bei dem nur die Unterschenkeletage befallen war ein PTS, während 21% der Patienten mit zusätzlichem Befall der V. poplitea und 34% mit zusätzlichem Befall der V. poplitea und V. femoralis ein PTS erlitten. Auch Eichlisberger et al. [21] konnten zeigen, daß nach 13 Jahren lediglich bei 3,7% der

Patienten bei isolierter Unterschenkelthrombose, aber bei 55,2% der Patienten mit 4-Etagenthrombose ein PTS auftrat. Die durch die Thrombose entstandenen Klappeninsuffizienzen sind maßgeblich an der Entwicklung des PTS beteiligt. Eine Studie von van-Ramshorst et al. [95] konnte zeigen, daß 47% der Klappen in dem Gebiet einer aufgetretenen Thrombose insuffizient waren, während freie Venensegmente am betroffenen Bein in nur 7,5% insuffizient waren. Die Erhebungen wurden im Durchschnitt nach 34 Monaten gewonnen. Vor allem der popliteale Reflux spielt eine entscheidende Rolle in der Entwicklung des PTS [66].

Eine fehlende Antikoagulation nach Therapie einer tiefen Beinvenenthrombose kann durch Verschlechterung des Therapieergebnisses ebenfalls die Entstehung eines PTS begünstigen. In der Studie von Tilsner et al. [91], bei der Patienten untersucht wurden, die eine tiefe Venenthrombose vor mindestens 1 Jahr gehabt hatten, kam es bei über 50% der Patienten ohne Antikoagulationsbehandlung im Anschluß an die Therapie zu einer Verschlechterung des Therapieerfolges. Im Vergleich hierzu erfolgte eine Verschlechterung bei den antikoagulierten Patienten in lediglich rund 3% der Fälle. Es konnte gezeigt werden, daß eine konsequente Kompressionsbehandlung die Entwicklung eines PTS hemmt [28,73]. Die Tabelle 1.9.4. zeigt eine Zusammenfassung von Studien, die die Entwicklung eines PTS nach Beinvenenthrombose untersucht haben.

Studien zur Entwicklung eines PTS	Patientenanzahl n	Therapie	kein PTS	leichte Veränderungen	PTS ohne Ulkus	PTS mit Ulkus	durchschnittl. Nachuntersuchungszeit
Common et al. 1976 (17)	15	Streptokinase	10(67%)				0,6 Jahre
	12	Heparin	6 (50%)				
Elliot et al. 1979 (23)	23	Streptokinase	15(65%)				1,6 Jahre
	21	Heparin	2(10%)				
Johansson et al. 1982 (46)	8	Streptokinase	4 (50%)				11,2 Jahre
	6	Heparin	2 (33%)				8,8 Jahre
Arnesen et al. 1982 (1)	17	Streptokinase	13(76%)				6,3 Jahre
	18	Heparin	6(33%)				6,4 Jahre
Widmer et al. 1985 (102)	204	Heparin oder Streptokinase			28%	15%	4,8 Jahre
Thiele et al. 1989 (89)	68	Fibrinolyse	63% normal oder leichte Veränderungen		37% mittelgradige bis ausgeprägte Veränderungen		74 Monate
Monreal et al. 1993 (66)	84 limbs	Heparin	44%	36% leichte Veränderungen	20% schwere Veränderungen		3 Jahre
Eichlisberger et al. 1994 (21)	223	Heparin oder Streptokinase	36%	25%	29,2%	9,8%	13 Jahre
Franzeck et al. 1996 (28)	58	Heparin	65%	28%	5%	2%	12 Jahre

Tabelle 1.9.4.: Zusammenstellung von Studien, die die Entwicklung eines PTS untersucht haben

Das Risiko eines Rezidives einer thromboembolischen Erkrankung ist für Thrombosepatienten stark erhöht. Bei Nachuntersuchung nach durchschnittlich 4,8 Jahren waren 14% der Patienten betroffen, nach 12 Jahren erlitten 24% ein Rezidiv [102]. Thrombosepatienten haben ebenfalls eine etwa dreifach höhere Mortalität als die altersentsprechende Bevölkerung [102]. In der Studie von Widmer et. al. [102] war in 56% der Fälle die Todesursache ein Malignom, etwa 22% verstarben an den Folgen einer KHK und 13% kamen an den Folgen einer Lungenembolie ums Leben.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studienpatienten

2.1.1. Erfassung der Studienpatienten

Es wurden Patienten für diese Studie ausgewählt, bei denen 4-8 Jahre vorher eine Therapie einer tiefen Beinvenenthrombose durchgeführt worden war. Der Therapieerfolg sollte retrospektiv betrachtet werden und Spätergebnisse sollten anhand einer umfassenden Nachuntersuchung erhoben werden. Es handelte sich um Patienten des Universitätsklinikums Marburg. Anhand von Diagnosen in alten Stationsbüchern und anhand der archivierten Daten von Phlebographien und Doppler-Ultraschalluntersuchungen wurden Patienten herausgesucht, bei denen eine Therapie einer Beinvenenthrombose wahrscheinlich war. Anhand der Akten dieser Patienten wurden weitere Informationen über sie gewonnen. Nur diejenigen Patienten, die bestimmte Bedingungen erfüllten, wurden als potentielle Studienpatienten in Betracht gezogen. Zu diesen Bedingungen zählten:

- 1) Therapie der Thrombose mit konventionellem Heparin i.v. oder mit systemischer UHMK-Lyse
- 2) nach Aktenlage einzige Thrombose des Patienten (kein Rezidiv, keine Thrombose der Gegenseite)
- 3) Thromboseereignis in den Jahren 1987-1991
- 4) Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen unter 85 Jahren
- 5) Phlebographieaufnahmen vor und nach Therapie vorhanden

Alle Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurden mit der Fragestellung angeschrieben, ob Sie zu einer Teilnahme an den Nachuntersuchungen bereit wären. Von den 137 (86 Heparin, 51 Streptokinase) angeschriebenen Patienten, kamen 58 zur Nachuntersuchung. 10 Patienten erteilten eine Absage, bei 17 Patienten war der Brief unzustellbar, über 10 (8 Heparin, 2 Streptokinase) Patienten wurde von Angehörigen berichtet, daß sie in der Zwischenzeit verstorben waren. 2 Patienten waren nicht in der Lage aus Mobilitätsgründen zur Untersuchung zu kommen. 40 Patienten antworteten auch nach mehrmaligem Anschreiben nicht auf unsere Briefe. Somit wurden 42,3% der Patienten nachuntersucht, 7,3% waren zwischenzeitlich verstorben, 8,8% erteilten eine Absage und von 41,6% der Patienten war das Schicksal unklar. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen im Hinblick auf die Anzahl der verstorbenen Patienten ($p=0,24$).

Die 58 Patienten wurden innerhalb von 2 Monaten nachuntersucht. Bei 8 Patienten (5 Heparin, 3 Streptokinase) stellte sich anamnestisch heraus, daß sie in der Zwischenzeit an einer erneuten Thrombose erkrankt waren. 14,3% der mit Heparin therapierten Patienten und 13,0% der mit Streptokinase therapierten Patienten erlitten somit nach dem Thromboseereignis ein Rezidiv. Sie erfüllten somit nicht mehr die Studieneingangskriterien. Der Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen im Hinblick auf die Rezidivrate war statistisch nicht signifikant ($p=0,89$).

Letztendlich kamen 50 der nachuntersuchten Patienten für die Studie in Betracht. 30 der 50 Patienten wurden mit Heparin therapiert, 20 Patienten mit Streptokinase. Zwar betrug der drop out der Patienten 63,5% (87 Patienten), jedoch fielen 65,1% der Streptokinasepatienten (31 Patienten) und 60,8% der Heparinpatienten (56 Patienten) aus den Auswertungen heraus. Dies entspricht einem statistisch nicht signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=0,61$). Somit entstand durch den drop out kein signifikantes Ungleichgewicht zwischen beiden Therapiegruppen.

16 Patienten der Streptokinasegruppe wiesen eine 2,-3- oder 4-Etagenthrombose auf. 4 Patienten hatten eine spezielle Thromboselokalisation, die keinen aufsteigenden Charakter besaß, sondern isoliert einzelne Etagen betraf. Es wurde deshalb eine matched-pairs Methode angewandt, indem den 16 Patienten der Streptokinasegruppe je ein Patient der Heparingruppe zugeordnet wurde, der die gleiche Thromboselokalisation aufwies und die meisten Übereinstimmungen in den anderen erfaßten Merkmalen zeigte.

2.1.2. Datenerfassung anhand der Patientenakten

Anhand der Patientenakten wurden folgende Informationen über die 32 Patienten erfaßt.

- 1) Alter des Patienten
- 2) Jahr des Thromboseereignisses
- 3) Thrombose am li/re Bein
- 4) Alter der Thrombose bei Therapiebeginn
- 5) Therapieart, Dosierung der Therapie, Therapiedauer
- 6) Daten der Erst- und Kontrollphlebographie

2.1.3. Beurteilung der Erst-und Kontrollphlebographien

Anhand der Patientenakten wurden die Phlebographieaufnahmen, die bei jedem Patienten vor und nach der Therapie angefertigt worden waren, in der radiologischen Abteilung herausgesucht. Ein erfahrener, unabhängiger Untersucher beurteilte jeweils beide Phlebographien anhand des sogenannten Marder-Scores [59]. Diesem Untersucher waren keine Daten über die Patienten bekannt, er war somit geblindet. Der Marder-Score liefert eine quantitative Beurteilung der Thrombose anhand der phlebographischen Aufnahmen. Je nach Thromboselokalisation wird eine

Anzahl von Punkten vergeben. Jeder Hauptleiter des tiefen Beinvenensystem besitzt eine maximale Punktzahl. Diese maximale Punktzahl wird vergeben, wenn dieser Hauptleiter vollständig verschlossen ist. Bei partiell verschlossenen Gefäßen wird ein Teil der maximalen Punktzahl vergeben. Dabei wird vor allem die hämodynamische Wirksamkeit des Teilverschlusses beachtet. Ist das Gefäß phlebographisch unauffällig, erhält es die Punktzahl 0. Beurteilt werden jeweils die V. iliaca, die V. femoralis communis, die V. femoralis superficialis, die V. poplitea und die Unterschenkelvenen Vv. tibiales anteriores, Vv. tibiales posteriores und Vv. fibulares. Aus Tabelle 2.1.3. ist die maximal mögliche Punktzahl für jedes dieser Gefäße ersichtlich. Die Summe der Punktzahlen der einzelnen Gefäße wird addiert und man erhält somit eine Gesamtpunktzahl, die das Ausmaß der Thrombose quantitativ festlegt. Die quantitative Beurteilung läßt vor allem einen Vergleich der hämodynamischen Wirksamkeit der Thromboseausprägung zu, sodaß auch unterschiedliche Thromboselokalisation untereinander verglichen werden können.

tiefes Beinvenensystem	Marder-Score (maximale Punktzahl)
V.iliaca	6
V.femoralis communis	4
V.femoralis superficialis	10
V.poplitea	4
Vv.tibiales anteriores	4 (jede 2)
Vv.tibiales posteriores	6 (jede 3)
Vv.fibulares	6 (jede 3)

Tabelle 2.1.3.: maximaler Marder-Score für die einzelnen venösen Hauptleiter

Da der Marder-Score keine genaue Beschreibung der Thromboselokalisation zuläßt, wurde eine zusätzliche Befundbeschreibung durchgeführt. Um die Thromboselokalisation zu beschreiben, bewährt sich die Einteilung des tiefen Beinvenensystems in vier Etagen. Die 1.Etage stellen die tiefen Unterschenkelvenen dar, die 2.Etage die V.poplitea, die 3. Etage die V.femoralis und die 4.Etage die V.iliaca. Bei aufsteigenden Thrombosen wird deshalb der Begriff 2-, 3- und 4-Etagenthrombosen verwendet.

2.1.4. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde mit der Computersoftware SPSS 6.1.2. für Windows der Firma SPSS Inc. durchgeführt.

Um ein Untersuchungsergebnis zwischen beiden Therapiegruppen statistisch zu überprüfen, wurden folgende Testverfahren angewendet: zum einen der Student-t-Test für unverbundene Stichproben und zum anderen der U-Test von Mann und Whitney. Bei beiden Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=5\%$ verwendet. Der Student-t-Test ist ein parametrischer Test und darf nur unter der Voraussetzung angewendet werden, daß die getesteten Werte der Stichproben

normalverteilt sind. Die Wertereihe eines Untersuchungsergebnisses wurde für jede Gruppe getrennt auf Normalverteilung getestet. Hierzu wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Dabei wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=5\%$ getestet.

Um zwei Untersuchungsergebnisse in einer Therapiegruppe statistisch zu überprüfen, wurden folgende Testverfahren angewendet: zum einen der Student-t-Test für verbundene Stichproben und zum anderen der Wilcoxon-Test. Bei beiden Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=5\%$ verwendet. Waren die Wertereien normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test, $\alpha=5\%$), so wurde der Student-t-Test für verbundene Stichproben verwendet. Ansonsten kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung.

Um Zusammenhänge zwischen zwei Untersuchungsergebnissen statistisch zu überprüfen, wurde der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient errechnet.

2.2. Methoden der Nachuntersuchung

2.2.1. Ablauf der Nachuntersuchung

Die Nachuntersuchung erfolgte durch zwei Untersucher. Es handelte sich um Doktoranden, die in die Techniken der Doppler-Sonographie, der farbkodierten Duplex-Sonographie und der Venen- verschlußplethysmographie durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Arzt schrittweise eingeführt worden waren. Dabei erlernten sie unter Aufsicht des Arztes die verschiedenen Verfahren, bis eine selbstständige Durchführung der Untersuchungen möglich war. Bei der Nachuntersuchung der Studienpatienten führte ein Untersucher die Befragung der Patienten durch, der andere Untersucher war für die apparativen Untersuchungen und für die Beurteilung des äußeren Beinstatus zuständig. Diese Vorgehensweise war nötig, damit die Durchführung der apparativen und klinischen Untersuchungen von einem Untersucher durchgeführt wurde, der nicht wußte, an welchem Bein der Patient die Thrombose erlitten hatte. Während der Patientenbefragung, die immer vor den Untersuchungen durchgeführt wurde, wurden die Patienten gesondert darauf aufmerksam gemacht, daß sie während der Untersuchung nicht erwähnen sollten, an welchem Bein sie die Thrombose erlitten hatten. Jeder Untersucher übernahm im Wechsel die Aufgabe der Befragung der Patienten bzw. die der Untersuchungen.

2.2.2. Patientenbefragung

Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach subjektiven Beschwerden befragt. Im Einzelnen wurde gefragt, ob am betroffenen Bein ein Spannungsschmerz auftritt, z.B. nach längerem Stehen oder sogar schon bei geringerer Belastung. Weiterhin wurde gefragt, ob das Bein nach subjektivem Ermessen eine Schwellneigung aufweist. Es wurde ebenso gefragt, ob an dem betroffenen Bein ein Juckreiz verspürt wird. Die Patientenbefragung umfaßte auch die Fragen nach der Dauer einer durchgeführten Kompressionsbehandlung.

2.2.3. Venenverschlußplethysmographie

- Einführung

Nach einer Reihe von technischen Entwicklungen ist die Venenverschlußplethysmographie seit 1970 eine Standardmethode für wissenschaftliche Untersuchungen und wurde auch in Klinik und Praxis zur Diagnose von Gefäßkrankheiten eingeführt. Bei der Untersuchung der Beinvenen werden die Venen am Oberschenkel verschlossen und die Umfangsregistrierung erfolgt am Unterschenkel. Zu den Untersuchungen wurde der Venenverschlußplethysmograph „Periquant 813“ der Firma U.G.GUTMANN, EURASBURG verwandt.

- Technische Grundlagen

Zwei konische Spezialmanschetten erzeugen den Staudruck an den Oberschenkeln. Zwei Gleitgliedermeßfühler messen die Umfangsänderung an den Waden. Die Gleitgliedermeßfühler bestehen aus aneinander gereihten Plastikgliedern, durch die ein Silikonschlauch, der mit Quecksilber gefüllt ist, gezogen ist. Bei Dehnung des Meßfühlers wächst mit der Länge der Quecksilbersäule auch ihr elektrischer Widerstand und so kann eine Längenänderung über eine Widerstandsänderung von der Meßeinheit quantifiziert werden. Über die Umfangszunahme errechnet das Gerät, wieviel Blut zusätzlich in den Venen aufgenommen werden kann. Die Werte werden in der Einheit ml/100 ml Gewebe pro Minute ausgegeben.

- Untersuchungstechnik

Zur Messung der venösen Kapazität und des venösen Ausstromes ist eine sachgemäße Lagerung der zu untersuchenden Extremität die Voraussetzung für eine einwandfreie Messung. Am liegenden Patienten wird die Extremität in einem Winkel von 45° hochgelagert, dabei wird sie auf Lagerungsschalen aus Polsterschaum in Höhe des Sprunggelenkes aufgelegt, damit kein Gefäß abgedrückt werden kann und damit der Meßfühler nirgendwo aufliegt. Die Extremität soll einige Zentimeter über Herzhöhe gelagert werden, damit sich die Venen entleeren können. Das Knie ist in leichter Beugstellung. Die konische Spezialmanschette wird am Oberschenkel

möglichst nahe am Knie angebracht. Der Meßfühler wird an der Stelle des größten Umfanges am Unterschenkel angebracht, dabei wird die Vorspannung so gewählt, daß sich der Meßfühler noch leicht verschieben läßt. Die Messung der venösen Kapazität erfolgt bei Drücken von 40mmHg nach 1 Minute, bei 60mmHg nach 2 Minuten und bei 80 mmHg nach 3 Minuten. Im Anschluß wird der venöse Ausstrom durch plötzliches Ablassen des Druckes gemessen. Die Messung geschieht dabei innerhalb der ersten 2 Sekunden und setzt mit einer Verzögerung von 0,2 sec ein. Die Verzögerung ist wichtig, da sofort nach Druckablassen die Venen unterhalb der Manschette gefüllt werden und hierbei eine normale Abflußgeschwindigkeit vorgetäuscht wird. Die Messung der Klappenfunktion der zu untersuchenden Extremität wird am stehenden Patienten durchgeführt. Die Meßfühler werden wieder an der Stelle des größten Umfanges des Unterschenkels angebracht. Hierbei wird kein Stau am Oberschenkel angelegt. Der Patient macht im Takt des Gerätes 12 Zehenstände und bleibt im Anschluß eine Minute ruhig stehen, dabei mißt das Gerät kontinuierlich den Umfang der Wade.

- Diagnosekriterien

Für die venöse Kapazität werden vom Gerätehersteller Normwerte von 3-5ml/100ml Gewebe pro Minute angegeben. Die normale venöse Ausstromgeschwindigkeit soll oberhalb von 35ml/100ml Gewebe pro Minute liegen. Ist die venöse Kapazität des erkrankten Beines vermindert, kann dies auf eine Lumenverminderung nach stattgehabter Thrombose hindeuten. Bei Erhöhung der venösen Kapazität deutet dies auf Bildung von Kollateralkreisläufen bzw. Varizen am erkrankten Bein hin. Ist der venöse Ausstrom vermindert, spricht dies für ein Passagehindernis, z.B. denkbar als Folge einer tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. Eine große Ausstromgeschwindigkeit kann Folge einer großen venösen Kapazität sein, wie sie wie schon erwähnt bei Kollateral- bzw. Varizenbildung auftreten kann. Bei der Messung der Klappenfunktion mißt das Gerät kontinuierlich bis eine Minute nach dem letzten Zehenstand die Volumenänderung. Bei einer gesunden Klappenfunktion erwartet man, daß während der Zehenstände kontinuierlich Blut aus dem Unterschenkel nach proximal transportiert wird und somit eine Volumenabnahme registriert wird. Im Anschluß an die Zehenstände findet eine langsame Volumenzunahme durch Kompensation der Muskelpumpenwirkung statt. Tritt während der 12 Zehenstände eine Volumenzunahme auf, so deutet dies auf nicht voll funktionsfähige Klappen hin, die einen Reflux nach distal zulassen.

- Befundauswertung

Zur Beurteilung der venösen Kapazität wurde der Wert bei einem Staudruck von 80 mmHg herangezogen. Die Differenz der Werte zwischen gesundem und krankem Bein wurde für jeden Patienten ermittelt und in die Ergebnisauswertung miteinbezogen. Genauso wurde bei den

Werten des venösen Ausstromes und der Klappenfunktion auf die Differenz der Werte ein besonderes Augenmerk gelegt.

2.2.4. Sonographische Untersuchungsmethoden

Direktionale-CW-Doppler-Untersuchung

Mit der Methode der Direktionalen-CW-Doppler-Untersuchung ist es möglich, Aussagen über die Strömungsverhältnisse und die Klappenfunktion der tiefen Beinvenen zu machen. Die Untersuchung erfolgt zum einen über der V.femoralis communis direkt unterhalb des Leistenbandes und zum anderen über der V.poplitea über der Kniekehle.

- Technische Grundlagen

Es wurde eine Stiftsonde mit einer Frequenz von 8 Mhz verwendet.

- Untersuchungstechnik

Zur Untersuchung der V.femoralis communis direkt unterhalb des Leistenbandes liegt der Patient in entspannter Rückenlage mit ausgestreckten leicht außenrotierten Beinen. Eine Beugung im Hüftgelenk muß vermieden werden, da es sonst zu Wackelartefakten bei der Untersuchung kommen kann. Außerdem ist auf einen gut temperierten Raum zu achten, da der Venentonus von der Hauttemperatur mitbeeinflusst wird. Auch sollte die Untersuchung nicht unmittelbar nach der Umlagerung von aufrechter in liegende Körperhaltung beginnen, da es so kurzfristig zum Anstieg der Blutströmungsgeschwindigkeit in den Beinvenen kommt. Ebenso ist ein Steady-State abzuwarten bei vorausgehender körperlicher Belastung.

Direkt unterhalb des Leistenbandes wird das Signal der V. femoralis communis aufgesucht. Sie liegt medial der Begleitarterie. Die Stiftsonde wird in einem Winkel von 45° zum Gefäßverlauf aufgesetzt. Hierbei ist auf einen so niedrig wie möglichen Auflagedruck zu achten. Eine optimale Einstellung ist erreicht, wenn akustisch ein reines venöses Rauschen zu hören ist und wenn die Analogkurve keine überlagerten arteriellen Pulsationen zeigt. Untersucht wird die Atemmodulation des venösen Signals bei tiefer Inspiration und Expiration. Hierbei ist darauf zu achten, daß der Patient eine tiefe Inspiration vom abdominellen Typ durchführt, da ein hoher intraabdomineller Druck erreicht werden soll. Außerdem wird der Strömungsstop beim Valsalva-Versuch untersucht. Auch hierbei ist auf richtige Durchführung zu achten, um einen maximalen intraabdominellen Druck zu erreichen. Zum Schluß wird der venöse Abstrom anhand der distalen Kompression überprüft. Die nicht sondenförende Hand des Untersuchers wird etwa 10-15cm distal der Sonde auf den medialen Oberschenkel gelegt. Sie sollte weit geöffnet und breitflächig aufliegen, dann kräftig und anhaltend einen Druck ausüben, und anschließend langsam wieder öffnend den Druck reduzieren. Hierbei sollten ruckartige Bewegungen vermieden werden. Die

Untersuchung der V.poplitea geschieht in Bauchlage. Hierbei wird unter beide Füße ein Polsterschaumkissen gelagert, um eine etwa 20° Flexion im Kniegelenk zu erreichen. Dies ist nötig, um eine evtl. Venenkompression durch benachbarte angespannte Muskulatur bei gestrecktem Kniegelenk zu vermeiden. Für die Einstellung der V.poplitea gelten dieselben Regeln wie für die V.femoralis communis. Auch bei ihr wird die Atemmodulation bei tiefer Inspiration und Expiration geprüft, außerdem der Valsalva-Versuch durchgeführt. Bei der V.poplitea ist es außerdem möglich eine distale sowie eine proximale Kompression durchzuführen. Die druckausübende Hand muß wieder etwa in 10-15cm Abstand zur Sonde gelegen sein. Distal etwa in Mitte des dorsalen Unterschenkels und proximal etwa in Mitte des dorsalen Oberschenkels.

- Diagnosekriterien

Unter physiologischen Bedingungen läßt sich über der V. femoralis communis und der V. poplitea ein atemmoduliertes Strömungssignal nachweisen. Fehlt eine Atemmodulation, so deutet dies auf ein proximales Strömungshindernis hin. Ein weiterer Hinweis für ein proximales Strömungshindernis ist ein inadäquater Abfluß bei distaler Kompression. Weiterhin kann man durch die Doppler-Untersuchung Aussagen über die Klappenfunktion am Bein treffen. Findet beim Valsalva-Versuch ein längerer Reflux innerhalb der Vene statt, so deutet dies auf insuffiziente Klappen hin. Ebenso läßt sich ein Reflux bei proximaler Kompression verifizieren. Normalerweise darf unter proximaler Kompression kein bzw. nur ein kurzer Reflux stattfinden.

- Befundauswertung

Vor allem die Beurteilung der Klappenfunktion wurde in die Ergebnisauswertung miteinbezogen. Dabei wurde ein Reflux, der länger als 2 Sekunden dauerte, als Zeichen für eine Klappeninsuffizienz gewertet.

farbkodierte Duplex-Sonographie

- Einleitung

Mit Hilfe der farbkodierten Duplex-Sonographie ist es möglich, Aussagen über die Morphologie, die Blutströmungsverhältnisse und die Klappenfunktion der tiefen Beinvenen zu treffen. Die Untersuchung erfolgt von der V.iliaca externa oberhalb des Leistenbandes dem venösen Verlauf folgend bis zur V.poplitea. Es wurde das Duplex-Sonographiegerät „CS 197 Integral“ der Firma PICKER verwandt.

- Technische Grundlagen

Es wurde ein 5 Mhz Ultraschallkopf verwendet.

- Untersuchungsablauf

Die Untersuchung der Becken-, Leisten- und Oberschenkelvenen erfolgt in entspannter Rückenlage. Dabei ist das Bein leicht außenrotiert und ausgestreckt. Die Untersuchung des Gefäßlumens beginnt über der V. iliaca externa und geht über die V. femoralis communis bis zur V. femoralis superficialis, bis diese am distalen Oberschenkel durch ihren tieferen Verlauf nicht mehr zu beurteilen ist. Eine Refluxbeurteilung mittels des Valsalva-Manövers geschieht für die V. femoralis communis und die V. saphena magna. Im Anschluß wird am anderen Bein die gleiche Untersuchung durchgeführt.

Zur Untersuchung der V. poplitea liegt der Patient in Rückenlage. Das zu untersuchende Bein wird im Knie in einem Winkel von etwa 20° gebeugt, indem der Fuß auf ein Polsterkissen gebettet wird. Durch das Valsalva-Manöver wird wiederum ein Reflux überprüft und das Gefäßlumen wird beurteilt. Ebenso erfolgt im Anschluß die Untersuchung der Gegenseite.

- Diagnosekriterien:

Ein Reflux wurde erst dann als Klappeninsuffizienz gewertet, wenn er 2 Sekunden oder länger andauerte. Die Beurteilung des Gefäßlumens der Venen richtete sich zum einen nach der Darstellung des Gefäßes selbst, nach den Flußsignalen, die in ihm abgeleitet werden konnten, nach dem Lumen der Begleitarterie und nach den Lumenverhältnissen, die am anderen Bein vorlagen. Unter Beachtung dieser Merkmale geschah die Beurteilung des Lumens der V.iliaca externa, der V. femoralis und der V. poplitea. Dabei wurde zwischen einem völlig unauffälligen Lumen bis hin zu einem vollständig verschlossenen Gefäßlumen unterschieden. Bei Lumenverminderungen wurde zwischen einer leichten und einer schweren Ausprägung unterschieden.

- Befundauswertung:

In der Ergebnisauswertung wurde vor allem der Reflux in der V. femoralis communis und der V. poplitea beachtet. Um die Beurteilung des Gefäßlumens quantifizieren zu können, wurde ein Punktesystem eingeführt. Dabei erhielten die drei Gefäße V. iliaca, V. femoralis communis/superficialis und V. poplitea jeweils eine gewisse Punktzahl. Je mehr das Gefäßlumen verringert war, desto höher fiel die Punktzahl aus. Die maximale Punktzahl für ein Gefäß lag bei 3 Punkten und wurde bei einem vollständigen Gefäßverschluß vergeben. Die Tabelle 2.2.4. zeigt die Beurteilung des Gefäßlumens anhand des eingeführten Punktesystems.

Beurteilung des Gefäßlumens	Punktzahl
unauffälliges, offenes Lumen	0
leichte Lumenverminderung	1
schwere Lumenverminderung	2
vollständiger Verschuß	3

Tabelle 2.2.4.: *Beurteilung des Gefäßlumens anhand des Punktesystems*

Für jedes Bein ließ sich somit eine Gesamtpunktzahl aus den Punktzahlen für die V. iliaca, die V. femoralis und die V. poplitea errechnen. Die maximale Gesamtpunktzahl für ein Bein lag somit bei 9 Punkten.

2.2.5. klinische Beurteilung des äußeren Beinvenenstatus

Die klinische Untersuchung des äußeren Beinstatus erfolgte am stehenden Patienten. Dabei wurde jeweils das gesunde Bein mitbeurteilt. Zuerst wurde eine eventuell bestehende Varicosis der oberflächlichen Beinvenen dokumentiert. Art der Varikosis (Stammvarikosis, Seitenastvaricosis, Perforansinsuffizienz, Besenreiservarikosis), Ausprägung und Lokalisation wurden dabei berücksichtigt. Als nächstes wurde nach typischen Veränderungen im Rahmen einer CVI am Unterschenkel gesucht. Im Einzelnen wurde überprüft, ob ein prätibiales Ödem bestand, ob Hautveränderungen im Sinne einer Pigmentverschiebung bestanden (Braunverfärbung, Atrophie blanche), ob eventuell ein Ekzem zu beobachten war und ob bereits ein florides oder abgeheiltes Ulkus bestand. Desweiteren wurde dokumentiert, ob die Fußpulse palpabel waren. Am Ende der klinischen Untersuchung wurde der Beinumfang am Ober- und Unterschenkel im Liegen gemessen. Die Umfangsregistrierung erfolgte dabei jeweils 10 cm unterhalb des unteren Patellarandes und 15 cm oberhalb des oberen Patellarandes.

- Beurteilung der Ergebnisse:

Der Befund des äußeren Status wurde für jeden einzelnen Patienten mittels eines Punktesystem quantifiziert. Das Bewertungssystem wurde Score venöser Dysfunktion genannt. Die Wichtung der einzelnen Befunde erfolgte in Anlehnung an das von Widmer et.al. verwendete Punktesystem [102]. Dabei erhielt sowohl das kranke Bein als auch das gesunde Bein eine Gesamtpunktzahl. Für die einzelnen Kriterien wurden gewichtete Punkte vergeben. In Tabelle 2.2.5.1. sind die Kriterien und ihre entsprechende Punktzahl aufgelistet:

Score venöser Dysfunktion	
Kriterium	Punktzahl
V.saphena magna-Insuffizienz Oberschenkel	1
V.saphena magna-Insuffizienz Unterschenkel	1
V.saphena parva-Insuffizienz	1
Perforans-Insuffizienz	1
Astvarikosis Oberschenkel	1
Astvarikosis Unterschenkel	1
Besenreiservarikosis	1
Ödem	3
Umfangvermehrung (≥ 3 cm)	3
Pigmentverschiebung	4
Ekzem	4
Ulkus	9
Maximale Gesamtpunktzahl	30

Tabelle 2.2.5.1.

Ebenfalls wurde eine Einteilung in CVI-Stadien 0-III nach Widmer [103] vorgenommen (Tabelle 2.2.5.2.). Auch Franzeck et. al. verwendeten diese Einteilung bei der Durchführung der Zürich-Studie [28].

CVI Stadien	
0	Keine Hautveränderung, kein Ödem und keine Umfangvermehrung > 3 cm
I	Geringe Hautveränderung oder Ödem oder Umfangvermehrung > 3 cm
II	Pigmentverschiebung mit Ödem und/oder Ekzem und/oder Umfangvermehrung > 3 cm
III	Florides oder abgeheiltes Ulkus

Tabelle 2.2.5.2.

Weiterhin wurde eine Einteilung des postthrombotischen Syndroms in Anlehnung an den Score des PTS nach Brandjes et. al. [14] durchgeführt. Hierbei wurde zwischen einem leichten bis mäßigem PTS und einem schweren PTS unterschieden. In die Beurteilung gingen subjektive Beschwerden wie Schwellungsneigung und Schmerz ein, sowie objektive Befunde wie Pigmentverschiebung, Umfangvermehrung am Unterschenkel, Venektasie und venöses Ulkus (Tabelle 2.2.5.3.)

Score des PTS in Anlehnung an Brandjes et al. [14]			
Leichtes bis mäßiges PTS (≥ 2 Punkte mit mindestens einem objektiven Kriterium)			
Subjektives Kriterium	Punktzahl	Objektives Kriterium	Punktzahl
Schmerz	1	Pigmentverschiebung	1
Schwellung	1	Venektasie	1
		Umfangvermehrung ≥ 1 cm	1
Schweres PTS (≥ 4 Punkte)			
Schmerz	1	Umfangvermehrung ≥ 1 cm	1
Schwellung	1	Pigmentverschiebung, Venektasie	1
Beeinträchtigung der Aktivität	1	Venöses Ulkus	4

Tabelle 2.2.5.3.

3. Ergebnisse

3.1. Strukturmerkmale der Therapiegruppen

3.1.1. Patientenanzahl

Der Therapievergleich erfolgte in der Studie zwischen einer Heparin-Gruppe und einer Streptokinase-Gruppe, die beide jeweils 16 Patienten umfaßten .

3.1.2. Thrombosejahr

Die Thrombose ereignete sich in beiden Gruppen zwischen den Jahren 1987-1991 (Abb.3.1.2.1.).

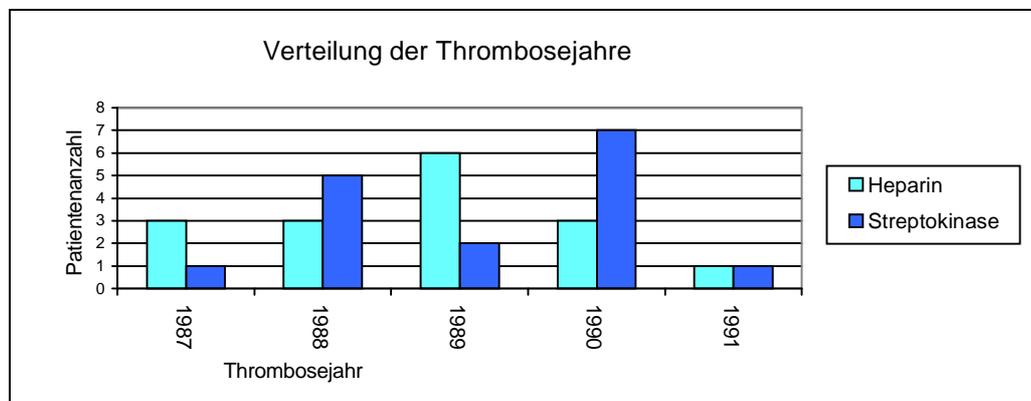


Abb. 3.1.2.1.: Die Graphik zeigt die Verteilung der Thrombosejahre der Patienten in beiden Therapiegruppen..

Die Nachuntersuchung erfolgte in beiden Therapiegruppen zwischen dem 4.-8. Jahr nach der Thrombose, in der Heparin-Gruppe nach durchschnittlich 6,3 Jahren und in der Streptokinase-Gruppe nach durchschnittlich 5,9 Jahren. Der Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen war nicht signifikant.

3.1.3. Patientenalter

Das Alter der mit Heparin therapierten Patienten lag zwischen 46 - 82 Jahren, das der mit Streptokinase therapierten Patienten zwischen 27-75 Jahren (Abb.3.1.3.1.).

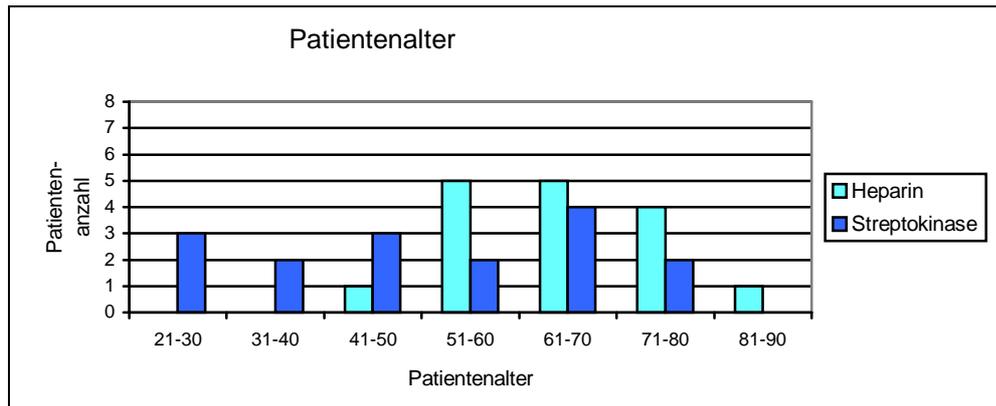


Abb. 3.1.3.1.: Die Abbildung zeigt die Altersverteilung in beiden Therapiegruppen.

Der Mittelwert des Patientenalter lag in der Heparin-Gruppe bei 63,3 Jahren und in der Streptokinase-Gruppe bei 51,6 Jahren, der Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,026$). Dieser Unterschied resultiert vermutlich dadurch, daß bei älteren Patienten generell eine Lysetherapie aufgrund Kontraindikationen häufiger nicht durchgeführt wurde.

3.1.4. Verhältnis Männer/Frauen

Das Verhältnis Frauen/Männer betrug in der Heparin-Gruppe 5/11 und in der Streptokinase-Gruppe 7/9.

3.1.5. betroffene Seite

Die Thrombose betraf in der Streptokinase-Gruppe das linke Bein häufiger als das rechte Bein, das Verhältnis betrug 11/5. In der Heparin-Gruppe waren die Thrombosen gleichverteilt auf beide Beine im Verhältnis 8/8.

3.1.6. Thromboselokalisation

Aufgrund der angewandten matched pairs Methode bestand im Hinblick auf die Thromboselokalisation in beiden Therapiegruppen Gleichverteilung. Beide Gruppen hatten die gleiche Anzahl an 2-, 3- u. 4-Etagen-Thrombosen. Abbildung 3.1.6.1. zeigt die Verteilungen der Thromboseformen anhand der Etageinteilung für jede Therapiegruppe.

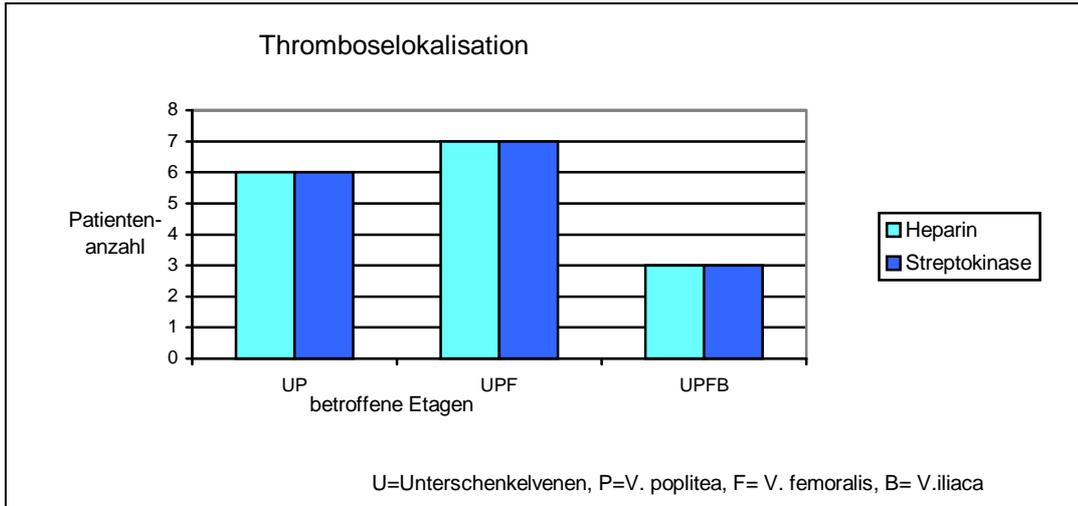


Abb.3.1.6.1.: Die Abbildung zeigt die betroffenen Etagen bei den einzelnen Thrombosen in beiden Therapiegruppen.

3.1.7. Marder-Score vor Therapie

Mit Hilfe des Marder-Scores wurde die morphologische Ausdehnung der Thrombose bewertet. Die Verteilung der Marder-Score-Werte ist für jede Therapiegruppe aus Abb.3.1.7.1. ersichtlich.

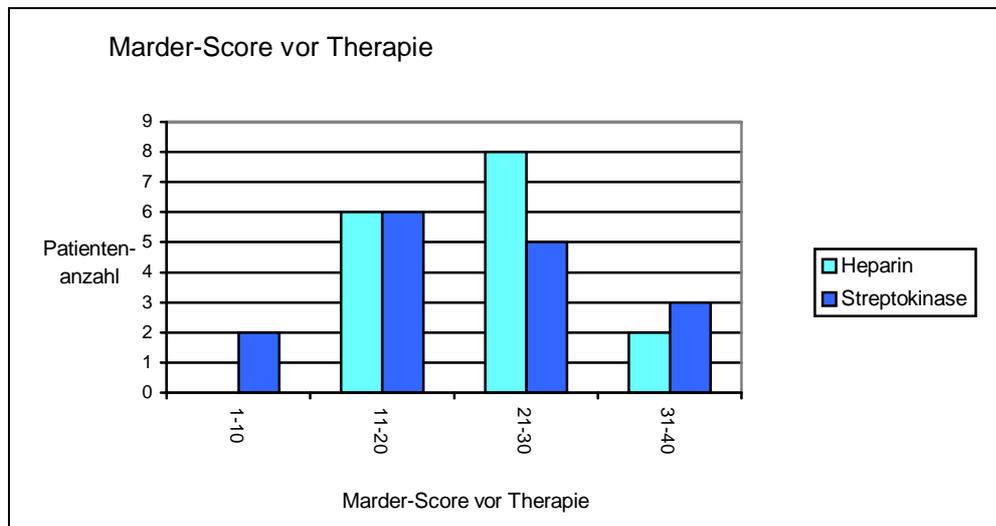


Abb.3.1.7.1: Die Abbildung zeigt die Verteilung des Marder-Scores der einzelnen Thrombosen in beiden Therapiegruppen.

Der Mittelwert des Marder-Scores betrug in der Heparin-Gruppe 22,6 Punkte und in der Streptokinase-Gruppe 22,4 Punkte.

Den Zusammenhang zwischen Thromboselokalisation und Marder-Score veranschaulicht Abb 3.1.7.2.

Die 2 Etagenthrombosen hatten einen Marder-Score von 3 bis 18 Punkten, die 3-Etagenthrombosen einen Marder-Score von 17 bis 30 Punkten und die 4-Etagenthrombosen einen Marder-Score von 30 bis 40 Punkten . Der errechnete Spearman`sche Korrelationskoeffizient betrug 0,9082 und verdeutlichte den direkten Zusammenhang zwischen Marder-Score und Thromboseausdehnung.

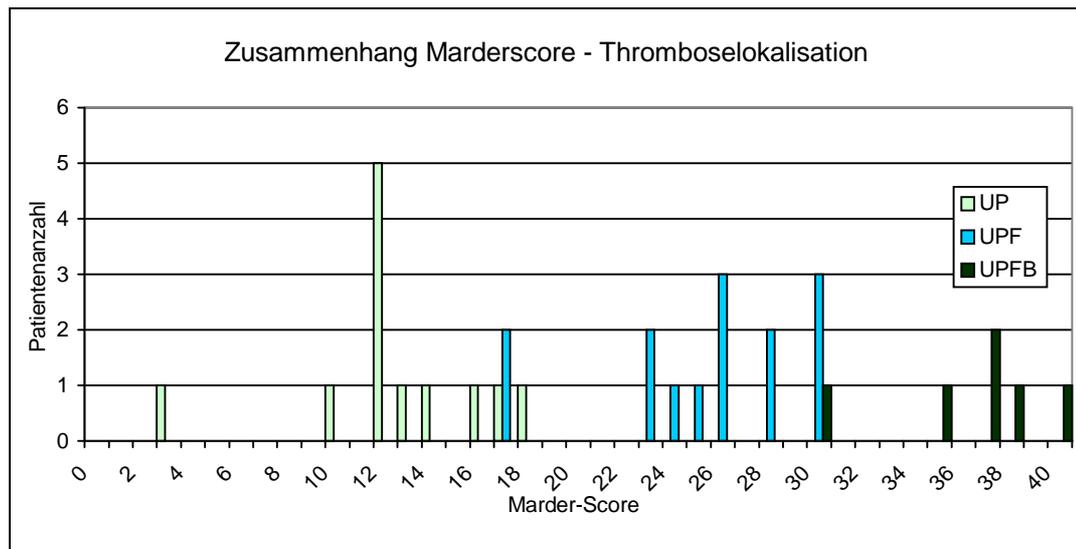


Abb.3.1.7.2.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Thromboselokalisation und Marder-Score

3.1.8. Thrombosealter bei Therapiebeginn

Die Verteilung des Thrombosealters bei Therapiebeginn in jeder Gruppe ist aus Abb.3.1.8.1. ersichtlich.

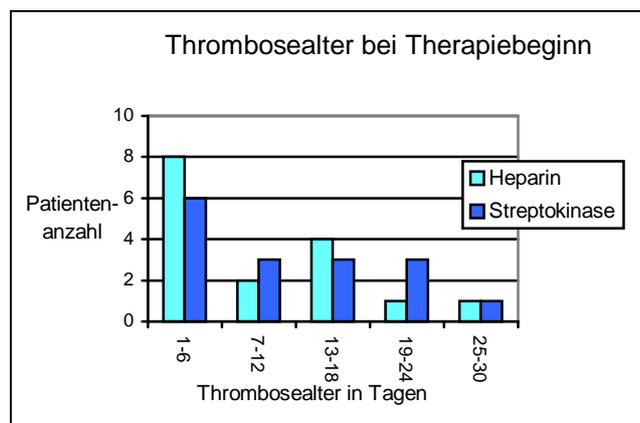


Abb.3.1.8.1.: Die Abbildung zeigt die Verteilung des Thrombosealters bei Therapiebeginn in beiden Therapiegruppen.

Der Mittelwert für das Thrombosealter bei Therapiebeginn lag in der Heparin-Gruppe bei 9,6 Tagen und in der Streptokinase-Gruppe bei 10,6 Tagen, der Unterschied war nicht signifikant.

Den Zusammenhang zwischen Thrombosealter und Thrombosealter zeigt Abbildung 3.1.8.2.. Hierbei wird ersichtlich, daß Patienten mit 2- Etagenthrombosen in der Regel eine kürzere Beschwerdedauer bei Diagnosestellung angaben. Eine Beschwerdedauer von 7 Tagen oder weniger gaben bei 2-Etagenthrombosen 7 von 12 Patienten (58%) an, bei 3-Etagenthrombosen waren es 5 von 14 Patienten (36%) und bei 4-Etagenthrombosen 2 von 6 Patienten (33%). Somit geht ausgeprägten Thrombosen in der Regel ein längeres Beschwerdeintervall voran.

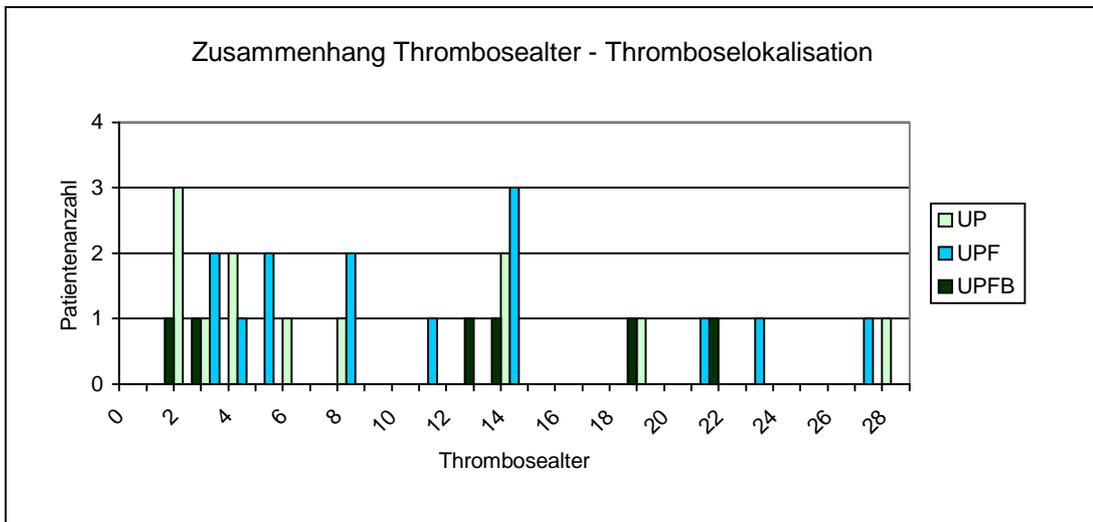


Abb.3.1.8.2.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Thrombosealter und Thromboselokalisation.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Strukturmerkmale der beiden Therapiegruppen zeigt noch einmal die Tabelle 3.1.8.3.

Strukturmerkmal	HeparinGruppe	StreptokinaseGruppe
Patientenanzahl	16	16
Thrombose zurückliegend (Jahre)	6,3	5,9
Altersdurchschnitt (Jahre)	*63,3	*51,6
Verhältnis w/m	5/11	7/9
Verhältnis li/re	8/8	11/5
Mittelwert Marder-Score vor Therapie	22,6	22,4
Mittelwert Thrombosealter	9,6	10,6
*=signifikanter Unterschied		

Tabelle 3.1.8.3: Die Tabelle zeigt die wichtigsten Strukturmerkmale im Gruppenvergleich.

3.2. Beurteilung des Therapieerfolges anhand der Kontrollphlebographien

Um den Therapieerfolg nachträglich beurteilen zu können, wurden die Phlebographiaufnahmen vor Therapiebeginn mit den Kontrollphlebographien, die am Ende der Therapie angefertigt worden waren, verglichen.

3.2.1. Beurteilung anhand Marder-Score

Die Beurteilung erfolgte zum einen durch den Vergleich der Marder-Score-Werte. In Abb.3.2.1.1. wird der Therapieerfolg in beiden Gruppen anhand der Marder-Score-Verbesserung nach Therapieende dargestellt.

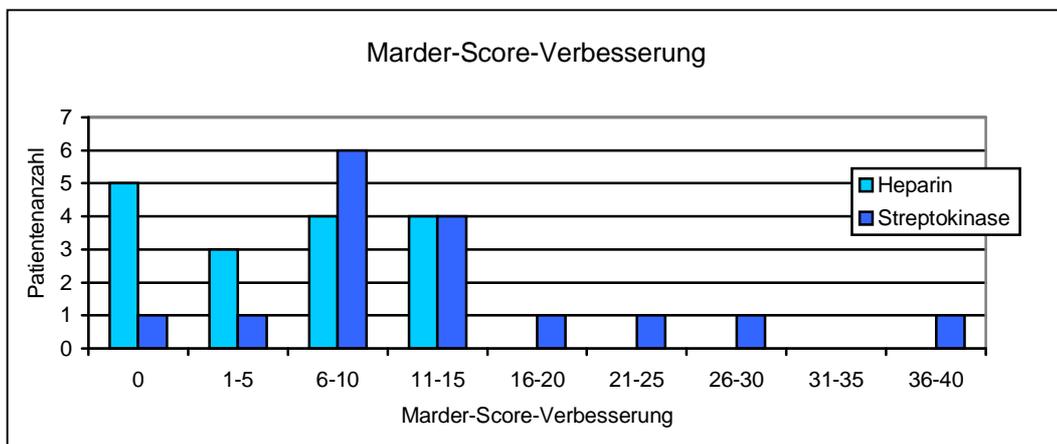


Abb. 3.2.1.1.: Die Abbildung zeigt den Therapieerfolg anhand der Marder-Score-Verbesserung in der Kontrollphlebographie.

Die Streptokinasetherapie konnte Phleboscoringverbesserungen von bis zu 37 Punkten erreichen, während die Heparintherapie lediglich Verbesserungen bis zu 13 Punkten erreichte. Außerdem ist ersichtlich, daß es bei 5 Patienten der Heparintherapie zu keiner Verbesserung des Befundes unter Therapie kam. Dies trat bei der Streptokinasetherapie bei nur einem Patienten auf.

Die Heparintherapie erreichte eine durchschnittliche Verbesserung des Marder-Scores um 5,1 Punkte, die Streptokinasetherapie um 12,4 Punkte (Abb.3.2.1.2). Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,012$).

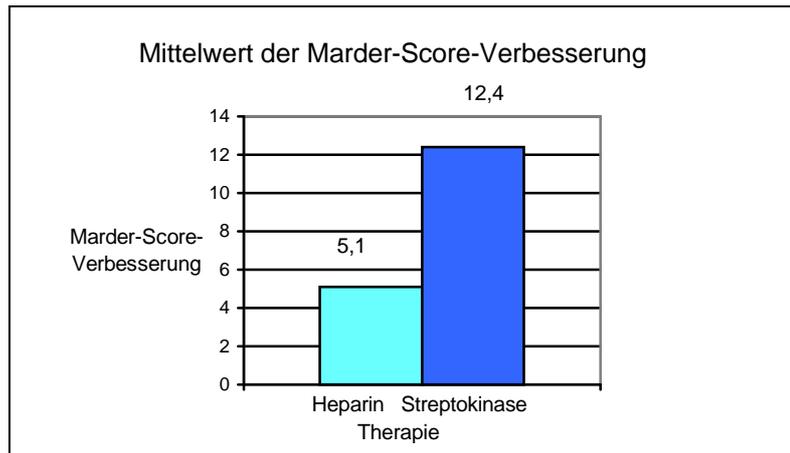


Abb.3.2.1.2.: Die Abbildung zeigt für beide Therapiegruppen den Mittelwert der Marder-Score Verbesserung nach Therapie.

Damit zeigte die Streptokinasetherapie eine mehr als doppelt so hohe Score-Verbesserung als die Heparintherapie.

3.2.2. Beurteilung anhand Etagenveränderung

Um sich ein genaueres Bild von dem Therapieerfolg machen zu können, ist eine Betrachtung sinnvoll, die den Therapieerfolg anhand von eröffneten Venenabschnitten darstellt. Ausgehend von der Vorstellung, das Beinvenensystem in 4 Etagen einteilen zu können, kann man einen Therapievergleich durchführen, indem man die Anzahl der unter Therapie freigewordenen Etagen darstellt. Die graphische Umsetzung dieses Vergleichs zeigt die Abb.3.2.2.1. .

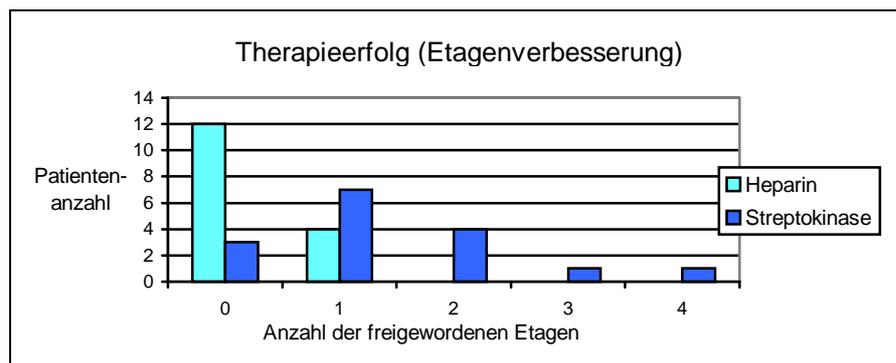


Abb.3.2.2.1.: Die Abbildung zeigt den Therapieerfolg anhand der Anzahl freigewordenen Etagen im Therapievergleich.

Aus der obenstehenden Abbildung wird ersichtlich, daß die Streptokinasetherapie in 2 Fällen eine Reduzierung der Thromboselokalisation um 3 bzw. 4 Etagen bewirkte, während in der Heparintherapie das beste Ergebnis eine Änderung um 1 Etage bei vier Patienten war.

Weiterhin sieht man, daß unter Heparintherapie bei 12 Patienten keine Etageröffnung erreicht werden konnte, unter Streptokinastherapie war dies nur bei 3 Patienten der Fall.

3.2.3. Beurteilung anhand Lyseerfolg

Den Therapieerfolg kann man weiterhin klassifizieren, indem man eine Einteilung in kompletten und partiellen Lyseerfolg vornimmt. In der Abbildung 3.2.3.1. ist die grafische Umsetzung dieser Einteilung. Demnach zeigte sich in der Heparingruppe bei 75% kein Therapieerfolg und bei 25% eine partielle Lyse, in der Streptokinasegruppe zeigte sich nur bei 6% der Patienten kein Therapieerfolg, 75 % der Patienten zeigten eine partielle Lyse, bei 19% der Patienten konnte eine komplette Auflösung erzielt werden.

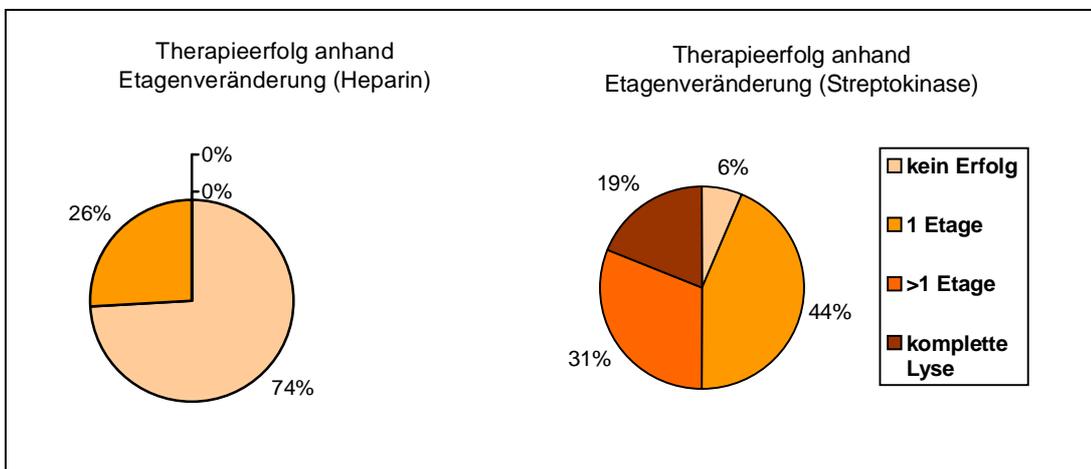


Abb.3.2.3.1.: Die Abbildung zeigt den Lyseerfolg in beiden Therapiegruppen.

3.2.4. Beurteilung anhand prozentualer Verbesserung

Betrachtet man den Marder-Score vor und nach Therapie kann man die prozentuale Verbesserung des Scores angeben. Abb. 3.2.4.1. zeigt die grafische Umsetzung. Hierbei wird deutlich, daß es eine 100 % Lyse nur in der Streptokinasegruppe bei einem Patienten gab. Somit hatte nur ein Patient der vorher erwähnten 3 Patienten (19%) mit kompletter Lyse eine Reduzierung des Marder-Scores auf 0 Punkte. Die anderen beiden Patienten hatten noch kleinere Thrombusreste in den Venen, die nur einen Bruchteil der betroffenen Etage einnahmen.

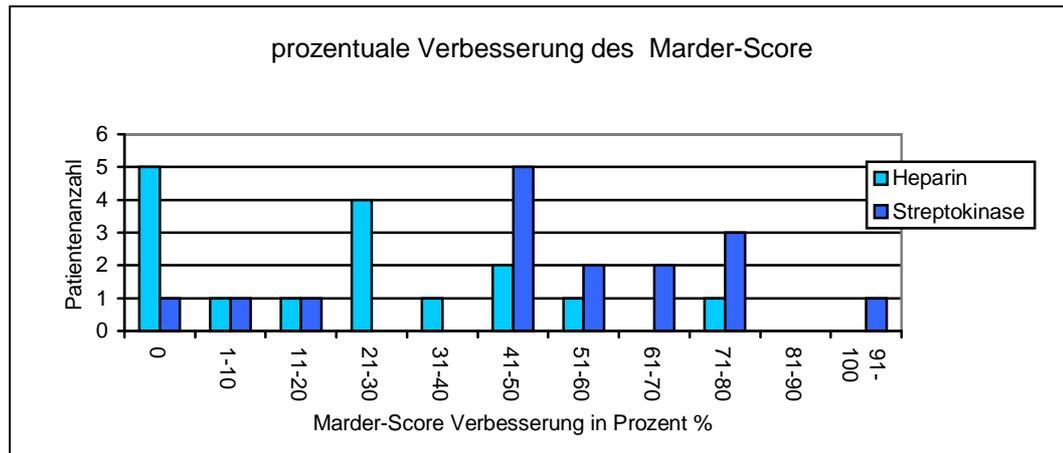


Abb.3.2.4.1...: Die Abbildung zeigt die prozentuale Verbesserung des Marder-Scores nach Therapie in beiden Therapiegruppen.

3.2.5. Zusammenhang zwischen Lyseerfolg und Thrombosealter

Den Zusammenhang zwischen Lyseerfolg und Thrombosealter zeigt die Abbildung 3.2.5.1.. Hierbei wurde die prozentuale Verbesserung des Marder-Scores gegen das Thrombosealter aufgetragen. Auffällig ist die Tatsache, daß in der Streptokinasegruppe auch ältere Thrombosen teilweise einen guten Lyseerfolg zeigten. Ebenfalls zeigt sich bei relativ frischen Thrombosen teilweise ein eher schlechtes Lyseergebnis. Der Spearman`sche Korrelationskoeffizient von 0,36 (Signifikanzniveau 0,171) in diesem Zusammenhang verdeutlicht, daß der Lyseerfolg nicht immer abhängig vom Thrombosealter war.

In der Heparingruppe zeigt sich auch keine rechnerische Korrelation zwischen Thrombosealter und Lyseerfolg (Korrelationskoeffizient 0,1371, Signifikanzniveau 0,613), man gewinnt jedoch aus Abb. 3.2.5.1. den Eindruck, daß ein sehr guter Lyseerfolg gerade bei frischeren Thrombosen möglich war.

Der Mittelwert der prozentualen Verbesserung für Thrombosen mit einem Thrombosealter bis zu 7 Tagen betrug in der Heparingruppe 25%, in der Streptokinasegruppe 49%. Für Thrombosen, die älter als 7 Tage waren betrug der Mittelwert der prozentualen Verbesserung in der Heparingruppe ebenfalls 25% und in der Streptokinasegruppe 54,4%. Somit hat die Lysetherapie rechnerisch sogar eher bessere Lyseerfolge bei älteren Thrombosen, jedoch sind die Unterschiede nicht signifikant.

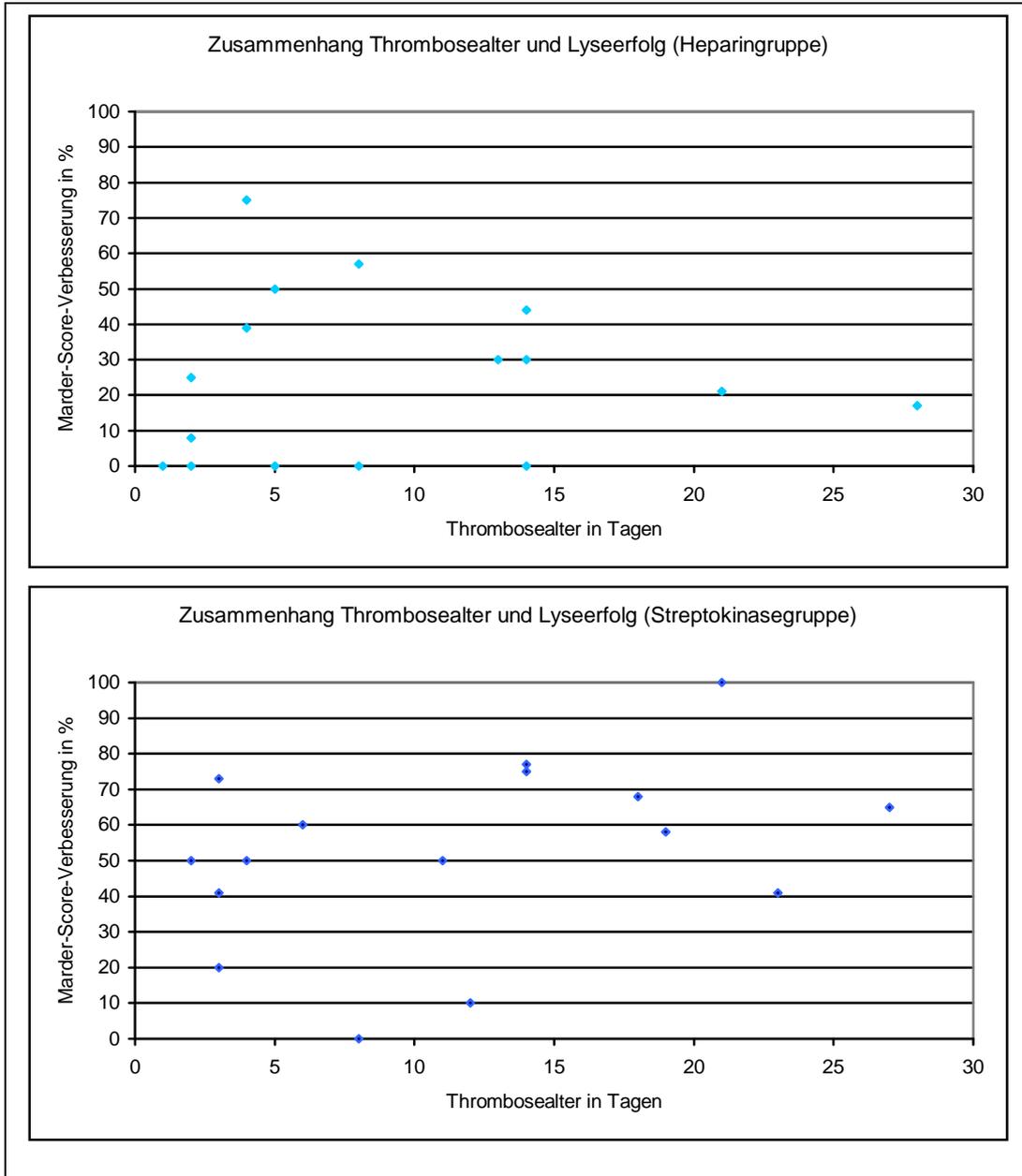


Abb.3.2.5.1.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Thrombosealter und Lyseerfolg in beiden Therapiegruppen.

3.3. Ergebnisse der Nachuntersuchung

3.3.1. Patientenbefragung

Subjektive Beschwerden

Bei der Patientenbefragung gaben in der HeparinGruppe 10 Patienten (63%) subjektive Beschwerden in Form von Schwellneigung und/oder Spannungsschmerz am erkrankten Bein an, in der StreptokinaseGruppe gaben 9 Patienten (56%) subjektive Beschwerden an (Abb.3.3.1.1.).

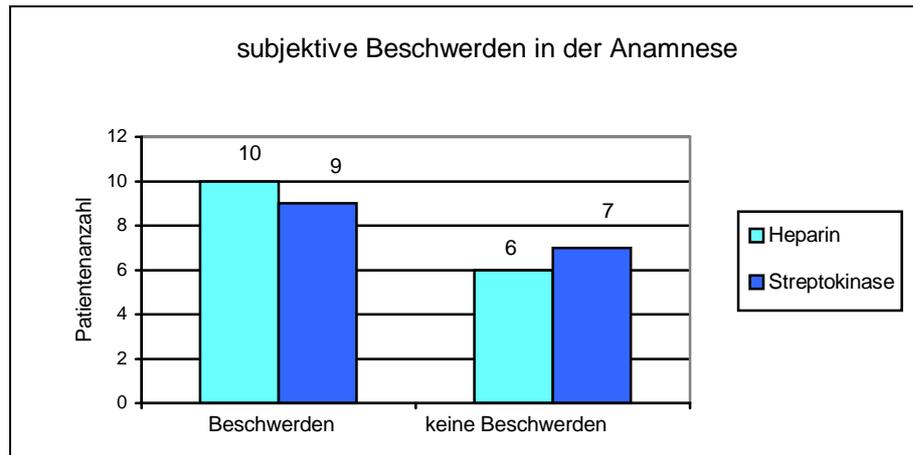


Abb.3.3.1.1.: Die Abbildung zeigt die Angabe von subjektiven Beschwerden in beiden Therapiegruppen.

In der Heparin-Gruppe gaben 8 Patienten Schmerzen an, von diesen hatten 6 Patienten ebenfalls eine Schwellneigung, 2 Patienten hatten eine isolierte Schwellneigung. In der Streptokinase-Gruppe gaben 3 Patienten Schmerzen an, alle hatten auch eine Schwellneigung. 6 Patienten gaben eine isolierte Schwellneigung an. Es zeigte sich der Trend, daß in der Streptokinase-Gruppe weniger Patienten Schmerzen angaben ($p=0,0628$).

Den Zusammenhang zwischen Thromboseausdehnung und subjektiven Beschwerden veranschaulicht die Abb. 3.3.1.2. Bei den 2- und 3- Etagenthrombosen gaben in der Heparin- und in der Streptokinase-Gruppe jeweils 4 von 6 Patienten (67%) bzw. 4 von 7 Patienten (57%) subjektive Beschwerden an, lediglich bei den 4-Etagenthrombosen bestand ein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen, in der Streptokinase-Gruppe gab nur 1 Patient von den 3 Patienten (33%) subjektive Beschwerden an, während in der Heparin-Gruppe 2 Patienten (66%) über subjektive Beschwerden klagten. Der Patient der Streptokinase-Gruppe mit den subjektiven Beschwerden zeigte eine prozentuale Verbesserung des Marder-Scores um 68% nach Therapie, die anderen beiden Patienten ohne Beschwerden zeigten eine Verbesserung von 10% bzw. 100%.

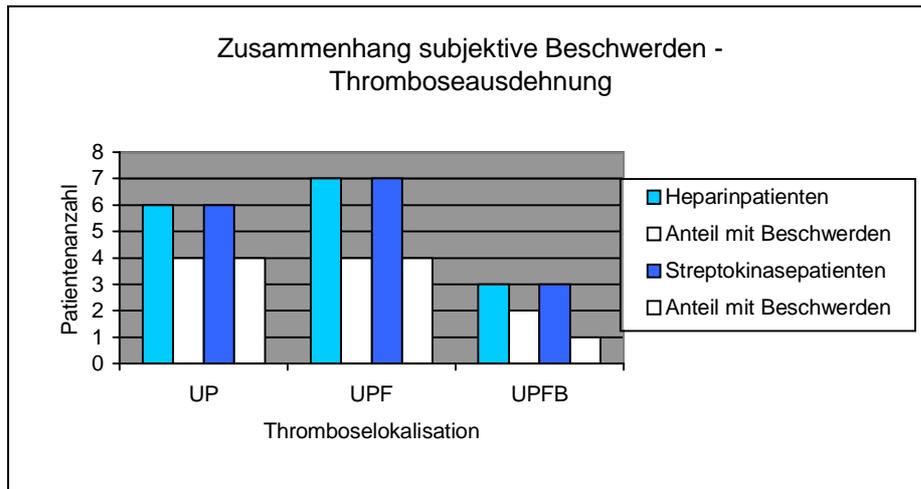


Abb.3.3.1.2.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Thromboseausdehnung und Angabe von subjektiven Beschwerden.

Vergleicht man die Thromboseausdehnung nach Therapie mit den subjektiven Beschwerden (Abb. 3.3.1.3.), so gaben von den 13 Patienten mit verbliebener Thrombose im Unterschenkel 10 Patienten (77%) Beschwerden an, bei verbliebenen Veränderungen bis in die V.poplitea gaben von den 5 Patienten 2 Patienten (40%) Beschwerden an, bei Veränderungen bis in die V.femoralis gaben von 9 Patienten 5 (56%) Beschwerden an, bei Veränderungen bis in die V.iliaca gab von 3 Patienten einer (33%) Beschwerden an. Ebenfalls gab der Patient mit Thrombusresten in der V.poplitea und der V.femoralis Beschwerden an. Vergleicht man die Patienten mit Beschwerden mit den Patienten ohne Beschwerden im Hinblick auf den Marder-Score vor Therapie ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in beiden Therapiegruppen, ebenfalls ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Hinblick auf den Marder-Score nach Therapie in beiden Therapiegruppen.

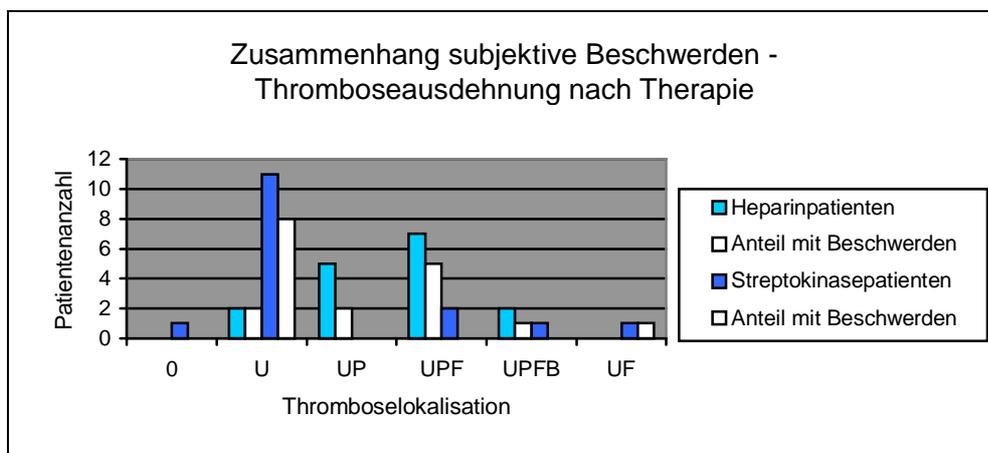


Abb.3.3.1.3.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen subjektiven Beschwerden und Thromboseausdehnung nach Therapie..

Die Abb. 3.3.1.4. zeigt die Mittelwerte für den Marder-Score vor Therapie bzw. Marder-Score nach Therapie getrennt für Patienten mit bzw. ohne Beschwerden für beide Therapiegruppen.

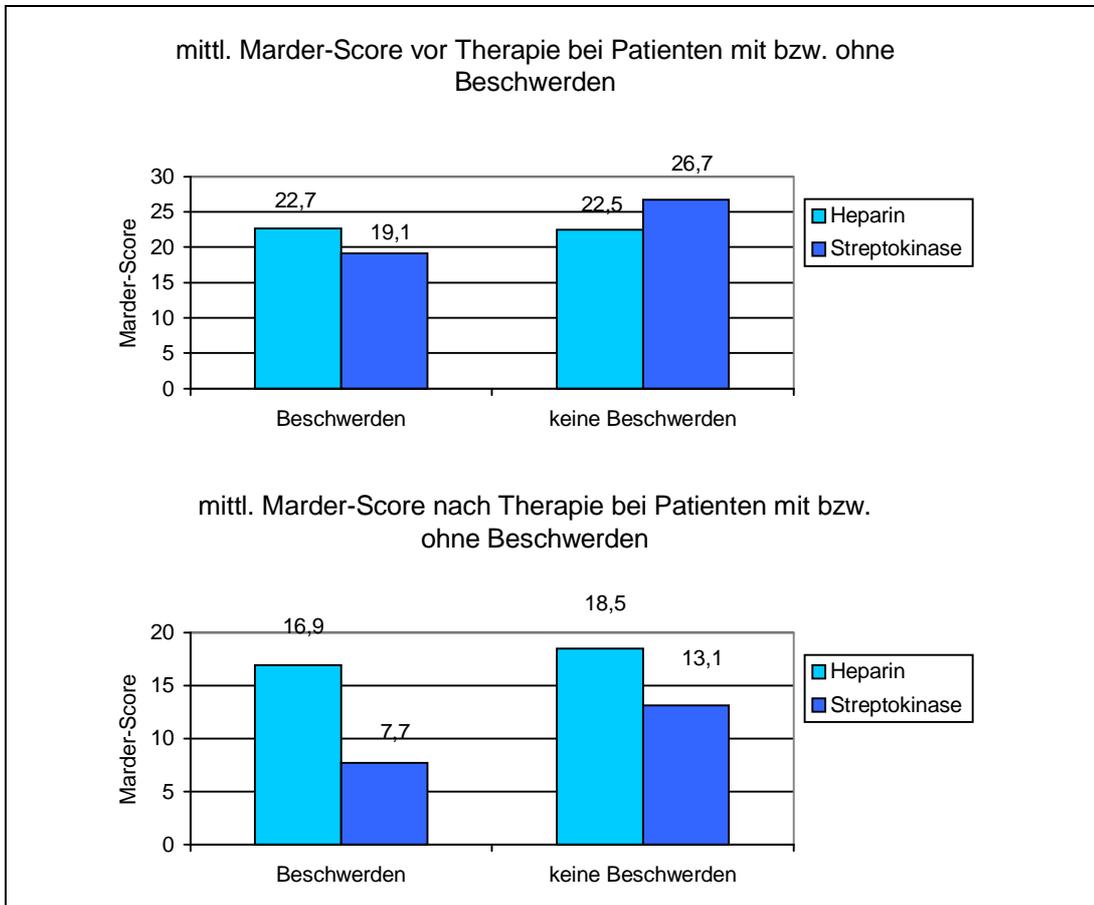


Abb.3.3.1.4.: Die Abbildung zeigt die Mittelwerte des Marder-Scores vor bzw. nach Therapie für Patienten mit bzw. ohne Beschwerden.

Hierbei ist auffällig, daß Patienten mit Beschwerden in beiden Therapiegruppen einen besseren mittleren Marder-Score nach Therapie hatten. Jedoch bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Beschwerden im Vergleich zu Patienten ohne Beschwerden im Hinblick auf den Marder-Score nach Therapie ($p=0,388$).

Regelmäßige Kompression

Das Ergebnis der Patientenbefragung im Hinblick auf das regelmäßige Tragen von Kompressionsstrümpfen ist aus Abbildung 3.3.1.5. ersichtlich.

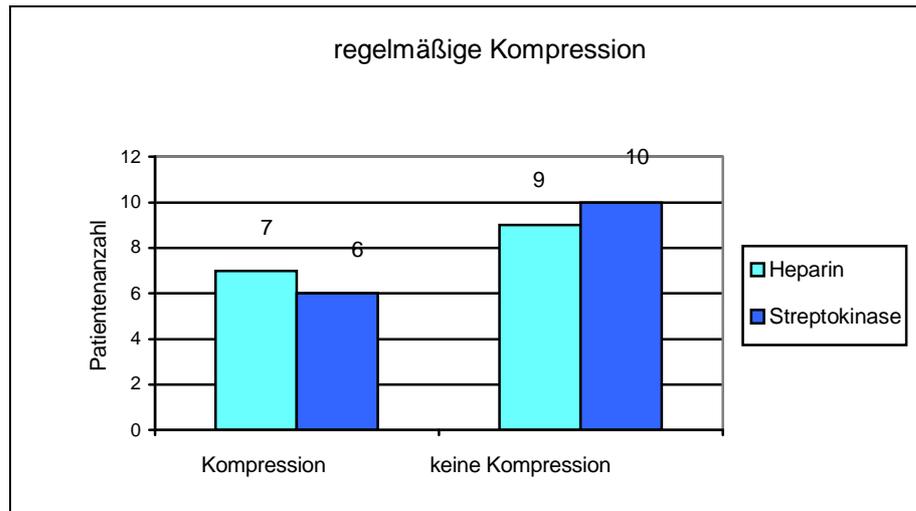


Abb.3.3.1.5.: Die Abbildung zeigt den Anteil der Patienten, die regelmäßig Kompressionsstrümpfe trugen.

Aus der Abbildung ist zu ersehen, daß 7 Patienten der Heparin-Gruppe (44%) und 6 Patienten der Streptokinase-Gruppe (38%) angaben, regelmäßig Kompressionsstrümpfe zu tragen. Von den 7 Patienten der Heparin-Gruppe gaben 5 Patienten subjektive Beschwerden an, von den 6 Patienten der Streptokinase-Gruppe 2 Patienten. 5 von 9 Patienten der Heparin-Gruppe, die keine Kompression durchführten, hatten subjektive Beschwerden. Von den 10 Patienten der Streptokinase-Gruppe, die keine Kompression durchführten, hatten 7 Patienten Beschwerden. Demnach gaben 53,8 % der Patienten, die regelmäßig Kompressionsstrümpfe trugen, Beschwerden an. Demgegenüber gaben 63,2% der Patienten, die keine Kompression durchführten, Beschwerden an. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,60$).

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Thromboseausdehnung und dem regelmäßigen Tragen von Kompressionsstrümpfen, so zeigt sich, daß bei Patienten, die regelmäßig eine Kompressionstherapie durchführten, der Anteil an ausgedehnteren Thrombosen größer war. (Abb.3.3.1.6.)

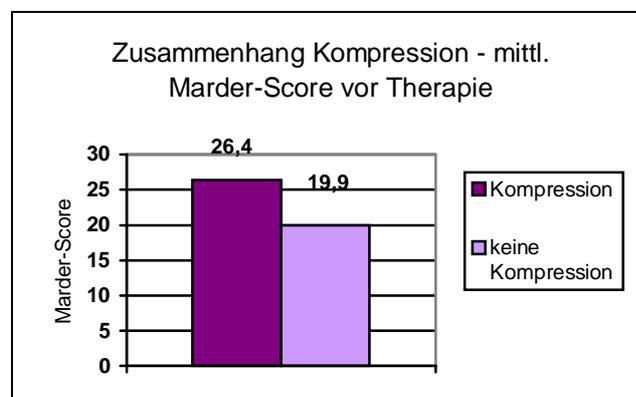


Abb.3.3.1.6.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen regelmäßiger Kompression und Thromboseausdehnung.

Der durchschnittliche Marder-Score vor Therapie war bei Patienten, die eine regelmäßige Kompression durchführten 26,4 Punkte, bei Patienten, die keine Therapie durchführten, betrug er 19,9 Punkte. Der Unterschied verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau ($p=0,059$).

3.3.2. äußerer venöser Status (CVI Stadien, Score venöser Dysfunktion, Score nach Brandjes et al.)

Die Beurteilung erfolgte zum einen durch die Einteilung der Patienten in die CVI Stadien 0-III. Wie aus Abb. 3.3.2.1. ersichtlich wird, zeigten in der Heparin-Gruppe 5/16 (31 %) keine Veränderungen im Sinne einer CVI. Ebenfalls 5 von 16 Patienten (31%) zeigten ein Stadium I, 4 von 16 Patienten (25%) ein Stadium II und 2 von 16 Patienten (12%) ein Stadium III. In der Streptokinase-Gruppe hatten 9 von 16 Patienten (56%) keine Veränderungen am erkrankten Bein, 5 von 16 Patienten (31,3%) zeigten ein Stadium I, 2 von 16 Patienten (12%) ein Stadium II und ein Patient (6%) wies ein Stadium III auf.

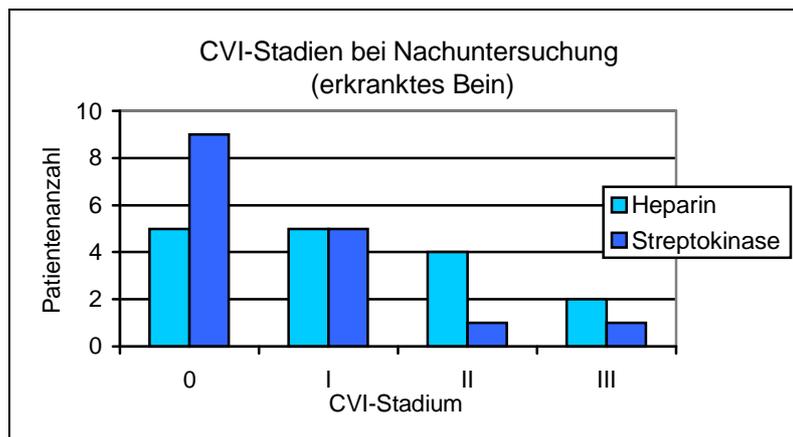


Abb.3.3.2.1.: Die Abbildung zeigt die CVI-Stadien am erkrankten Bein in beiden Therapiegruppen.

Es bestand global kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen im Hinblick auf die CVI-Entwicklung ($p=0,111$), jedoch zeigte die Streptokinase-Gruppe den Trend zu besseren Spätergebnissen.

Betrachtet man die Ergebnisse anhand des Score des PTS nach Brandjes et. al.[14], so zeigten 5 Patienten (31%) der Streptokinase-Gruppe im Vergleich zu 6 Patienten (37,5%) der Heparin-Gruppe ein leichtes bis mäßiges PTS. 2 Patienten der Streptokinase-Gruppe (13 %) und 4 Patienten (25%) der Heparin-Gruppe zeigten ein schweres PTS. 9 Patienten (56%) der Streptokinase-Gruppe und 6 Patienten (37,5%) der Heparin-Gruppe zeigten keine Veränderungen im Sinne eines PTS. Der Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen war nicht signifikant ($p=0,259$).

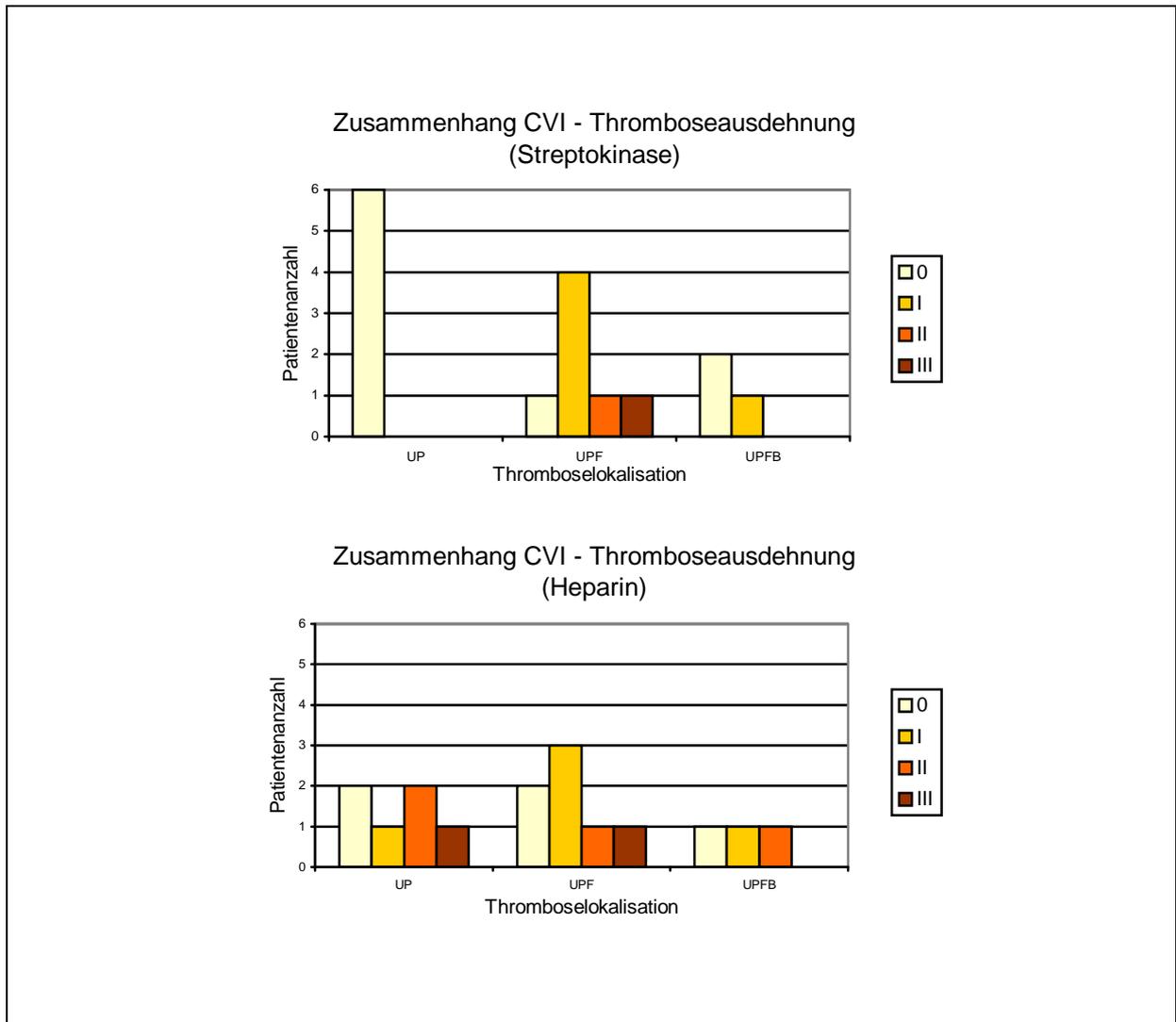


Abb.3.3.2.2.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen CVI-Veränderungen und Thromboseausdehnung.

Betrachtet man die einzelnen Thromboselokalisationen im Hinblick auf die Entwicklung einer CVI (Abb. 3.3.2.2.), so fällt auf, daß die Streptokinasegruppe bei jeder Thromboselokalisation ein besseres Ergebnis zeigte. Bei den 2-Etagenthrombosen entwickelte in der Streptokinasegruppe sogar keiner der 6 Patienten eine CVI. In der Heparingruppe zeigten von den 6 Patienten mit 2-Etagenthrombosen jeweils 2 Patienten (33%) keine Veränderungen im Sinne einer CVI bzw. ein CVI Stadium II am erkrankten Bein, jeweils 1 Patient (17%) zeigte ein Stadium I bzw. III. Bei den 2-Etagenthrombosen war der Unterschied zugunsten der Streptokinasegruppe signifikant ($p=0.043$). Bei den 3-Etagenthrombosen zeigte sich kein signifikant besseres Spätergebnis ($p=0,218$), ebenfalls nicht bei den 4-Etagenthrombosen ($p=0,374$). Jedoch muss hierbei die kleine Fallzahl von jeweils nur 10 Patienten mit 3-u.4-Etagenthrombosen in beiden Therapiegruppen berücksichtigt werden.

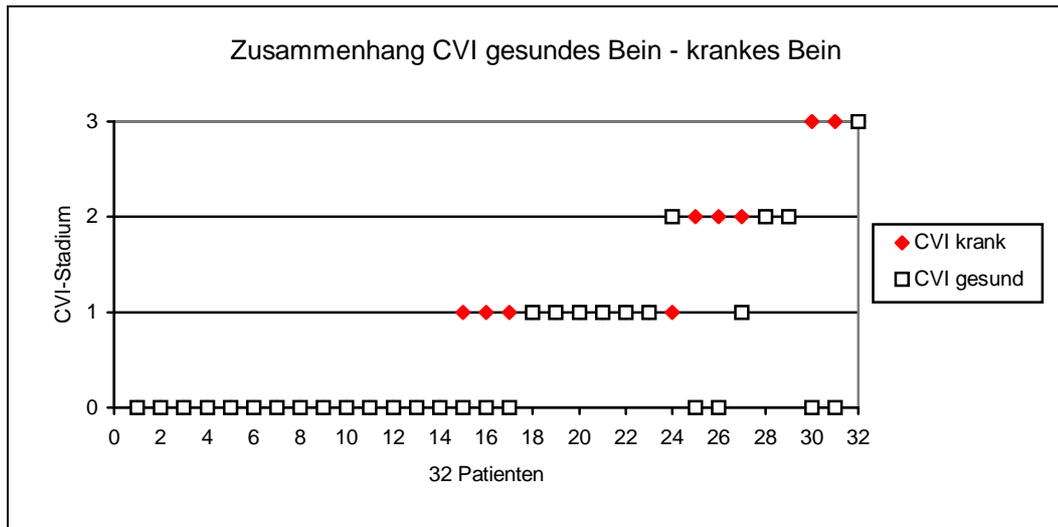


Abb.3.3.2.3.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen CVI-Veränderungen am erkrankten und gesunden Bein.

Auffallend war, daß am gesunden Bein sehr häufig auch Veränderungen im Sinne einer CVI vorhanden waren. Abb. 3.3.2.3. zeigt den Zusammenhang zwischen erkranktem und gesundem Bein.

Es wird ersichtlich, daß nur 8 Studienpatienten (25%) (5 der Heparin-Gruppe/ 3 der Streptokinase-Gruppe) einen schlechteren Status am erkrankten Bein hatten. Ein schlechterer Status am gesunden Bein kam bei einem Patienten in der Heparin-Gruppe vor.

Aus Abb. 3.3.2.4. wird die Verteilung des Score venöser Dysfunktion (SvD) am erkrankten Bein in beiden Therapiegruppen ersichtlich.

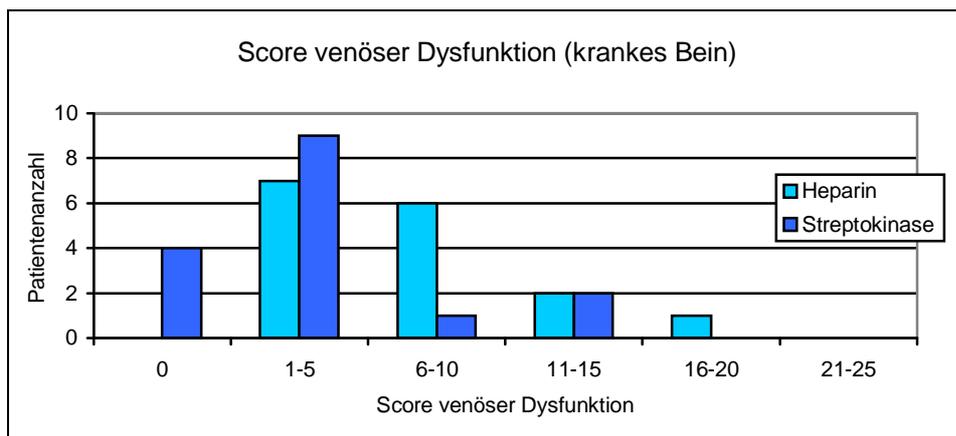


Abb.3.3.2.4.: Die Abbildung zeigt die Verteilung des SvD in beiden Therapiegruppen.

Der Mittelwert des SvD lag am erkrankten Bein bei 7,0 Punkten in der Heparin-Gruppe und bei 4,0 Punkten in der Streptokinase-Gruppe. Der Mittelwert des SvD am gesunden Bein lag bei 4,75 Punkten in der Heparin-Gruppe und bei 2,6 Punkten in der Streptokinase-Gruppe. Der Trend ist zu erkennen, daß erwartungsgemäß am erkrankten Bein ein schlechterer Status bestand, die statistische Überprüfung zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,132$ bzw. $p=0,131$). Auch getrennt für die einzelnen Thromboselokalisationen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen erkranktem und gesundem Bein in den einzelnen Therapiegruppen. Ebenfalls war der Unterschied zwischen Heparin-Gruppe und Streptokinase-Gruppe im Hinblick auf den SvD am gesunden Bein nicht signifikant ($p=0,212$).

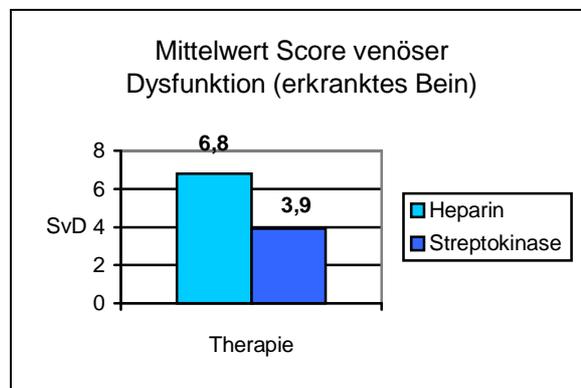


Abb.3.3.2.5.: Die Abbildung zeigt den Mittelwert des Score venöser Dysfunktion am erkrankten Bein..

Der Mittelwert des SvD lag in der Heparin-Gruppe bei 6,8 Punkten, in der Streptokinase-Gruppe bei 3,9 Punkten. Der globale Unterschied war auch hier statistisch nicht signifikant ($p=0,113$) (Abb. 3.3.2.5.)

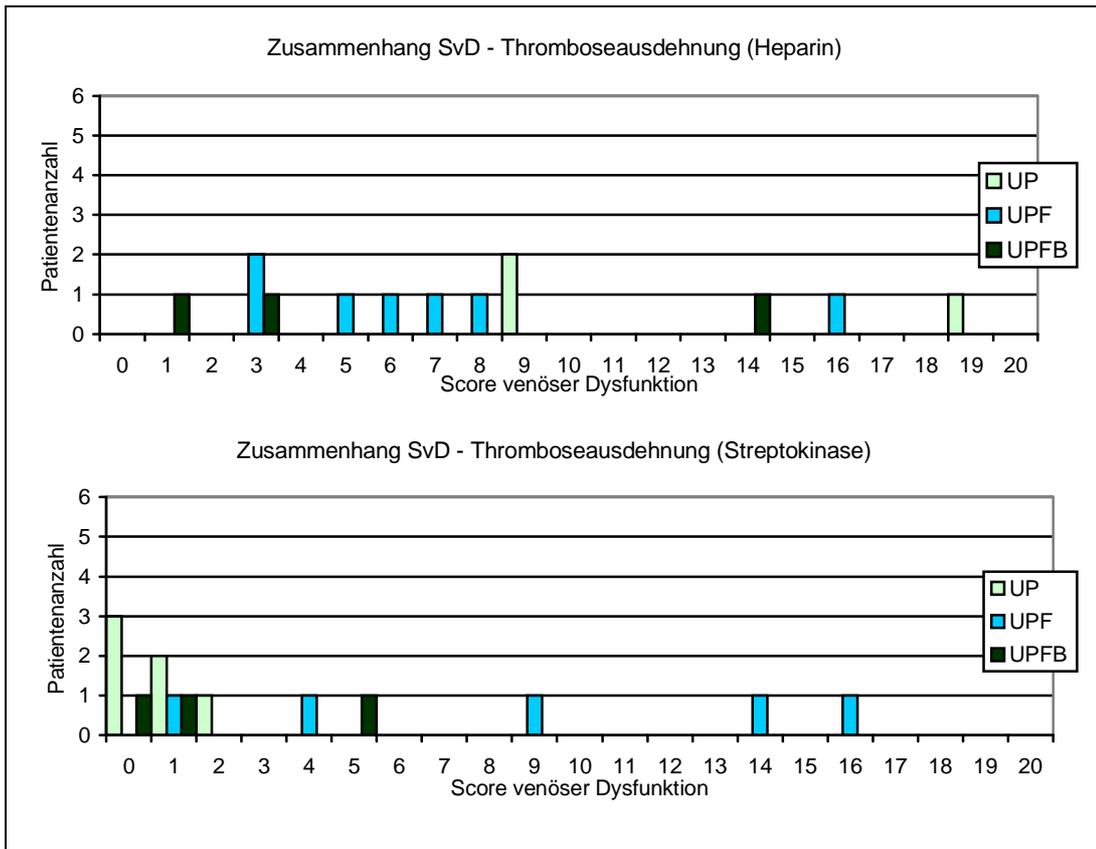


Abb.3.3.2.6.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen SvD und Thromboseausdehnung.

Betrachtet man auch hier die verschiedenen Thromboselokalisationen (Abb. 3.3.2.6.), so zeigt sich wieder bei den 2-Etagenthrombosen ein statistisch signifikantes besseres Ergebnis in der Streptokinasegruppe bei den Spätergebnissen ($p=0,046$). Bei den 3- und 4-Etagenthrombosen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen ($p=0,755/p=0,407$).

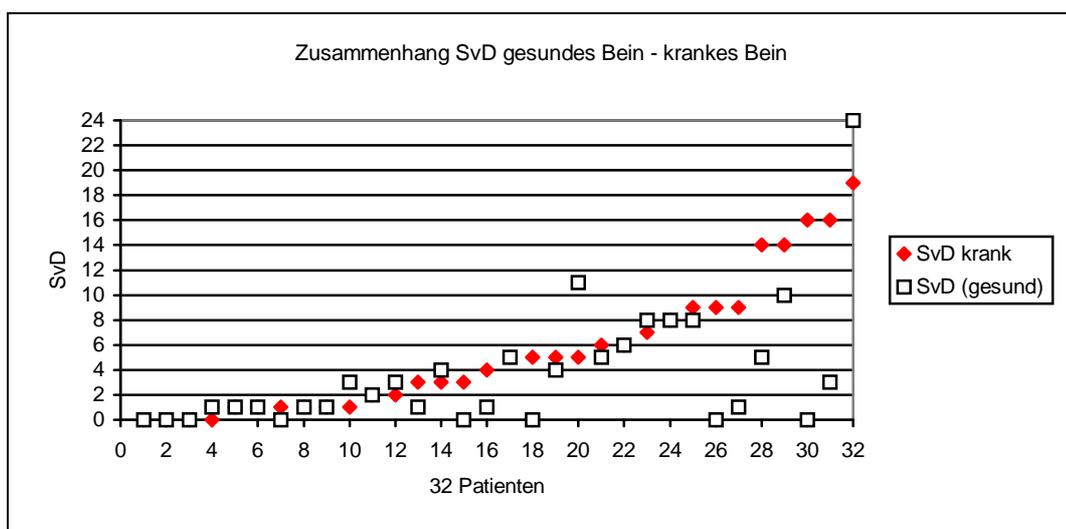


Abb.3.3.2.7.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen SvD am erkrankten und am gesunden Bein.

Den Zusammenhang zwischen SvD am erkrankten Bein und am gesunden Bein zeigt Abb.3.3.2.7..

Bei 4 Patienten (25%) der Heparin-Gruppe lag der Score der venösen Dysfunktion am gesunden Bein höher als am erkrankten. Bei 3 Patienten (18,8%) der Streptokinase-Gruppe war dies ebenfalls der Fall. 8 Patienten der Heparin-Gruppe hatten am erkrankten Bein einen höheren Score (50%) und 6 Patienten der Streptokinase-Gruppe (37,5%). Den gleichen Score am erkrankten und am gesunden Bein wiesen 4 Patienten (25%) der Heparin-Gruppe und 7 Patienten (43,8%) der Streptokinase-Gruppe auf.

Den Zusammenhang zwischen CVI-Stadien und SvD am erkrankten Bein zeigt Abb. 3.3.2.8..

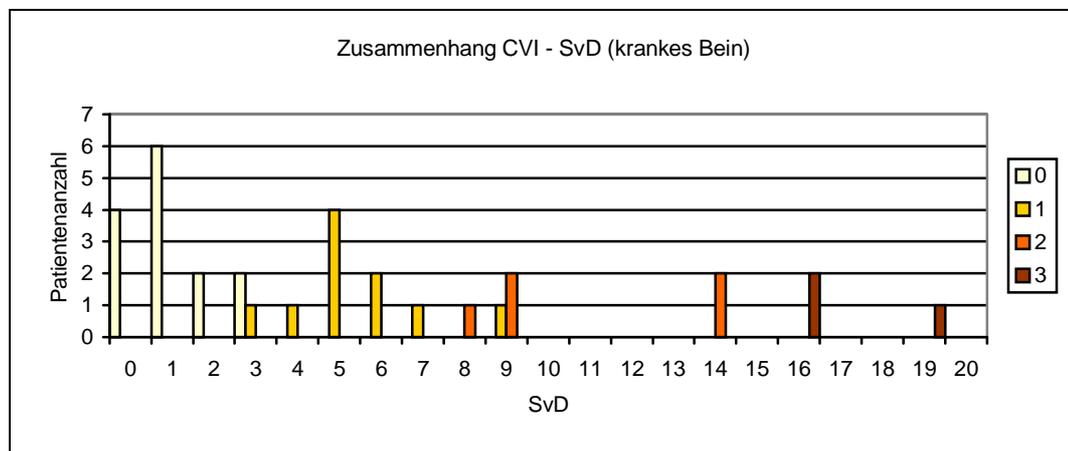


Abb.3.3.2.8.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen CVI-Veränderungen und SvD.

Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen SvD und CVI-Stadium (Spearman'scher Korrelationskoeffizient 0,9320). Dies belegt die Validität des verwendeten Score venöser Dysfunktion.

Aus Abb. 3.3.2.9. wird der Zusammenhang zwischen CVI und subjektiven Beschwerden deutlich. Von den 14 Patienten, die keine Veränderungen im Sinne einer CVI aufwiesen, hatten 7 Beschwerden (50%). Von 10 Patienten mit Stadium I hatten 5 Patienten Beschwerden (50%), von 5 Patienten im Stadium II hatten 4 Beschwerden (80%) und alle 3 Patienten mit Stadium III berichteten über Beschwerden (100%).

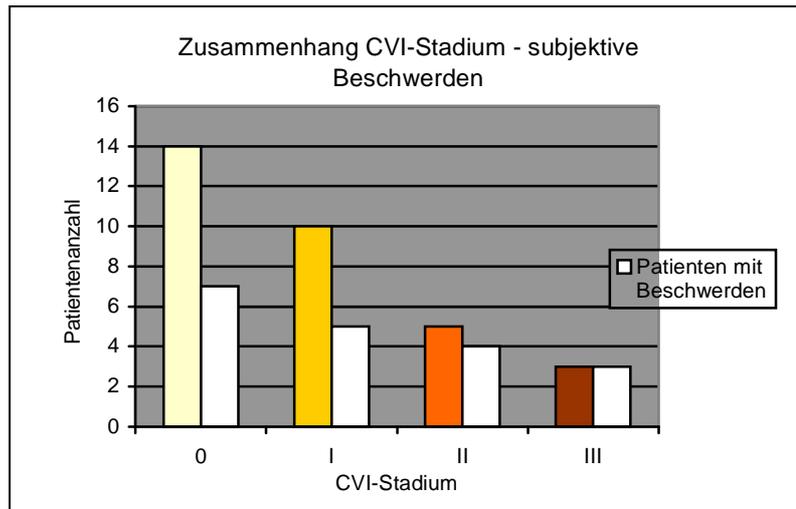


Abb.3.3.2.9.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen CVI – Veränderungen und subjektiven Beschwerden.

Abb. 3.3.2.10. zeigt noch einmal den Zusammenhang zwischen SvD und subjektiven Beschwerden.

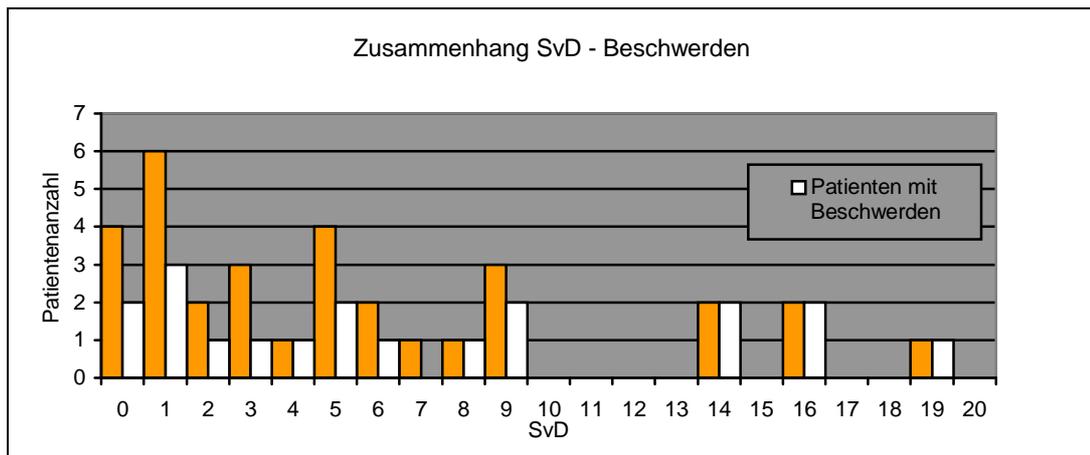


Abb.3.3.2.10.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen SvD und subjektiven Beschwerden.

Der Mittelwert des SvD bei Patienten ohne Beschwerden betrug 3,3 Punkte, bei Patienten mit Beschwerden betrug er 7,0 Punkte (Abb.3.3.2.11.) Bei der statistischen Überprüfung zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei dem SvD bei Patienten mit bzw. ohne Beschwerden ($p=0,03$). Patienten mit Beschwerden hatten somit einen schlechteren SvD.

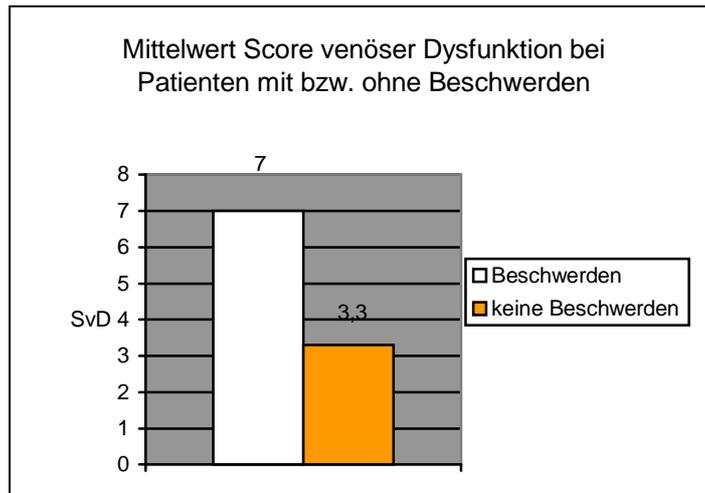


Abb.3.3.2.11.: Die Abbildung zeigt den Mittelwert des SvD bei Patienten mit bzw. ohne Beschwerden.

Aus Abbildung 3.3.2.12. wird der Zusammenhang zwischen CVI Veränderungen und Kompression deutlich. 6 von 14 Patienten (42,9%), die keine Veränderungen zeigten, trugen Kompressionsstrümpfe. 5 von 10 Patienten (50 %) mit CVI Stadium I trugen Kompressionsstrümpfe und 2 von 5 Patienten (40%) mit CVI-Stadium II. Alle 3 Patienten mit CVI-Stadium III trugen keine Kompressionsstrümpfe.

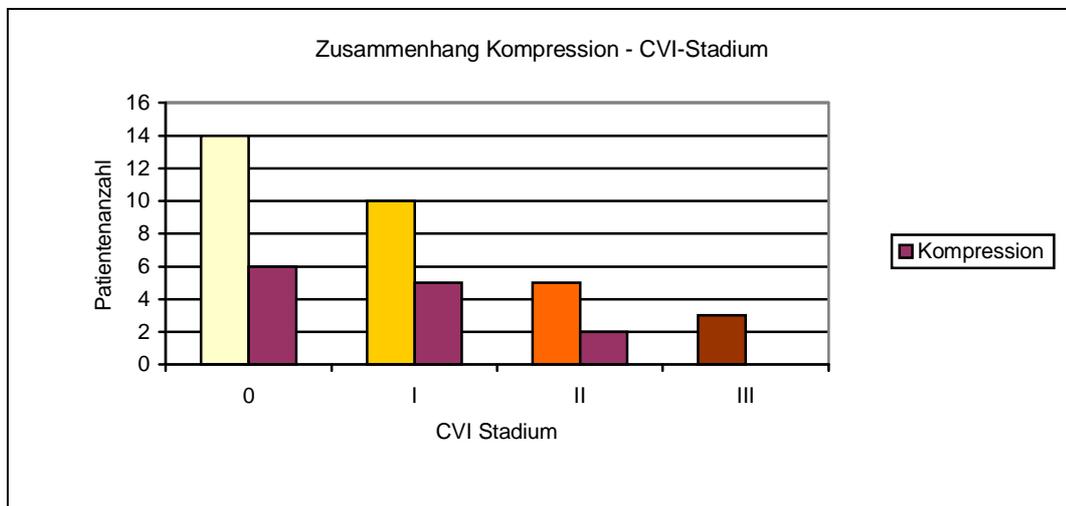


Abb.3.3.2.12.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen CVI-Veränderungen und Kompression.

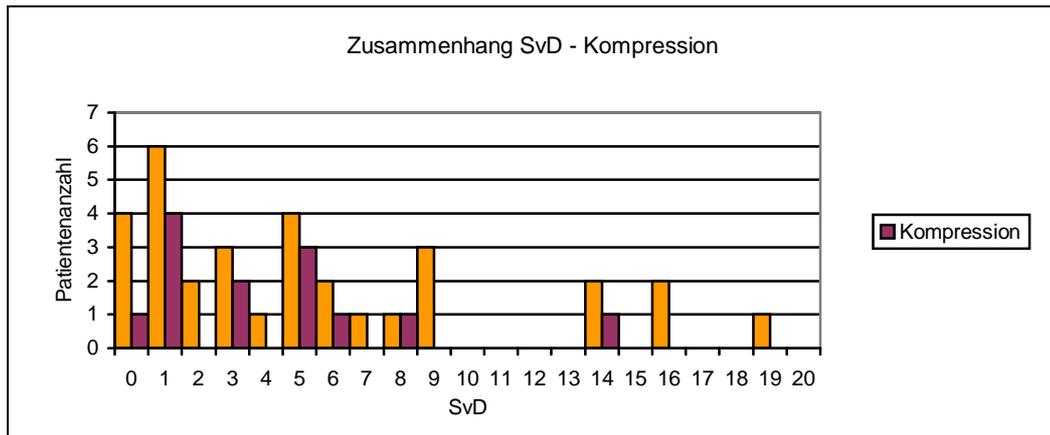


Abb.3.3.2.13.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen SvD und Kompression.

3.3.3 Ergebnis der Doppler-Ultraschall-Untersuchung

Eine Refluxbestimmung erfolgte über der V.iliaca (4) und der V.poplitea (2). Die Verteilung der Refluxergebnisse in beiden Therapiegruppen wird aus der Abbildung 3.3.3.1. deutlich.

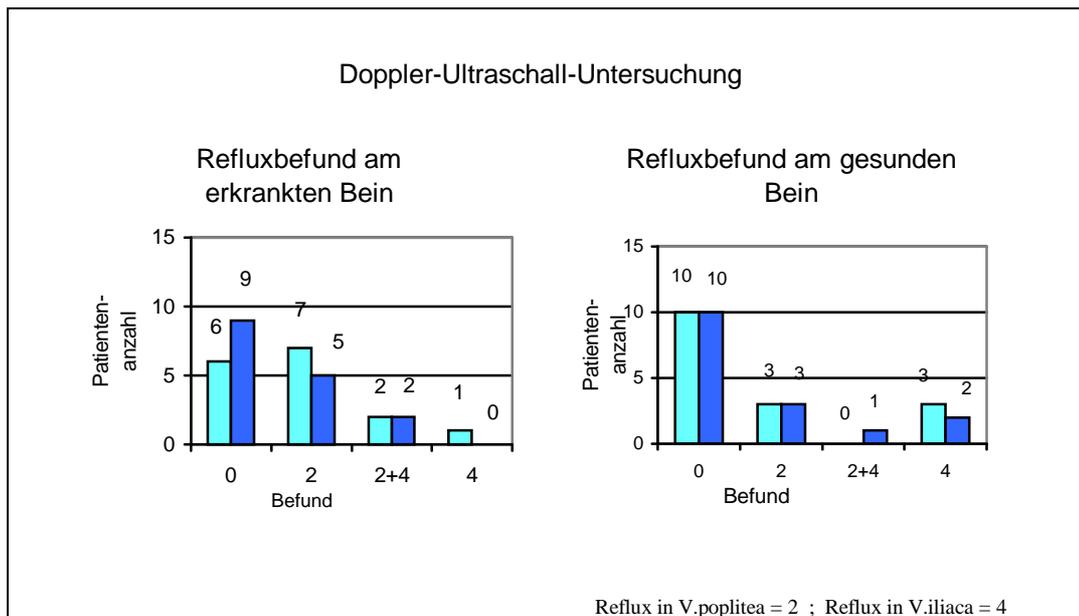


Abb.3.3.3.1.: Die Abbildung zeigt den Refluxbefund in der Doppler-Ultraschall-Untersuchung in beiden Therapiegruppen.

Betrachtet man alle 32 Studienpatienten, so wird wie bei den FKDS-Ergebnissen deutlich, daß vor allem ein Reflux über der V. poplitea am erkrankten Bein häufiger vorkam. So hatten von den 32 Studienpatienten 16 Patienten (50%) am erkrankten Bein einen Reflux in der V.poplitea, während 7 Patienten diesen am gesunden Bein aufwiesen. Betrachtet man die Refluxbefunde des erkrankten Beines in den einzelnen Therapiegruppen, so war in der Heparin-Gruppe bei 9 Patienten (56%) ein Reflux in der V.poplitea feststellbar, in der Streptokinase-Gruppe war dies bei

7 Patienten (44%) der Fall. Der Reflux über der Leiste kam bei den 32 Studienpatienten bei 6 Patienten (19%) am gesunden Bein vor und bei 5 Patienten (16%) am erkrankten Bein.

3.3.4. Duplex-Untersuchung

Ergebnis der Refluxbestimmung im FKDS

Auch im FKDS erfolgte eine Refluxbestimmung in der V. iliaca (4) und in der V.poplitea (2). Die Verteilung der Refluxergebnisse in beiden Therapiegruppen wird aus der Abbildung 3.3.4.1. deutlich.

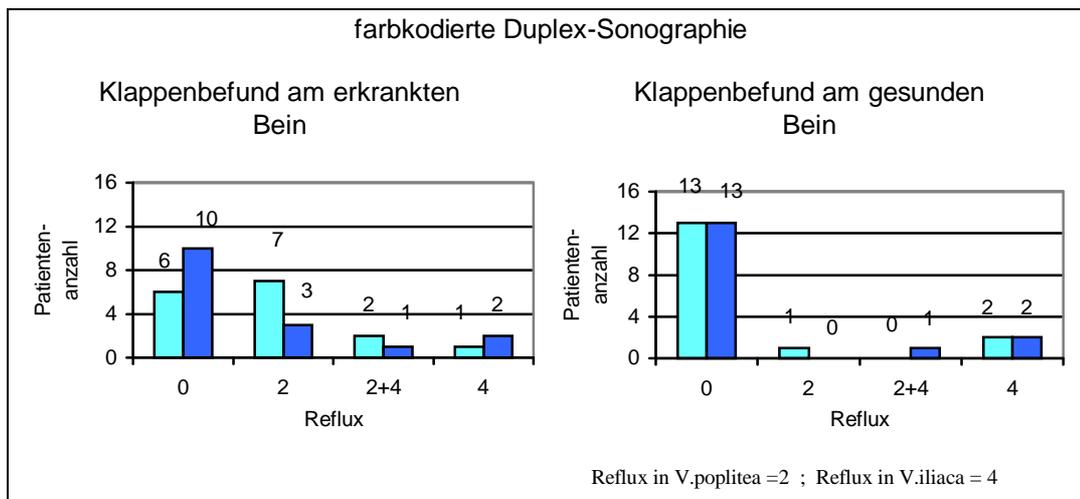


Abb.3.3.4.1.:Die Abbildung zeigt den Klappenbefund im FKDS.in beiden Therapiegruppen.

Bei 13 der insgesamt 32 Studienpatienten (41%) konnte ein Reflux über der V.poplitea am erkrankten Bein festgestellt werden. Am gesunden Bein wiesen nur 2 Patienten (6%) einen Reflux über der V.poplitea auf. In der Heparin-Gruppe wurde bei 9 Patienten (56%) ein Reflux in der V.poplitea festgestellt, in der Streptokinase-Gruppe bei 4 Patienten (25%). Ein Reflux in der V.iliaca konnte bei den 32 Studienpatienten bei 6 Patienten am erkrankten Bein und bei 5 Patienten am gesunden Bein festgestellt werden. Somit besteht keine Häufung des Refluxes am erkrankten Bein im Vergleich zum gesunden Bein.

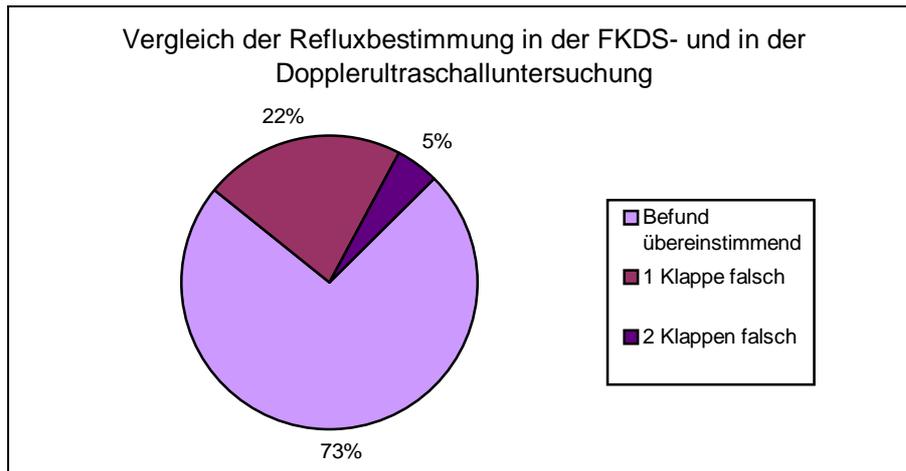


Abb.3.3.4.2.: Die Abbildung zeigt den Vergleich der Ergebnisse der Refluxbestimmung in der FKDS - und in der Doppler-Ultraschalluntersuchung.

Aus der Abbildung wird deutlich, daß bei 73% der Patienten der Befund der Doppler-Ultraschalluntersuchung in der FKDS-Untersuchung bestätigt wurde. Bei 22% der Patienten differierte die Refluxbestimmung über einer Klappe, bei 5% der Patienten über beiden Klappen.

Die Reflux-Bestimmung über der V.poplitea erbrachte in der Doppler-Untersuchung im Vergleich zur Duplex-Untersuchung 17% (11 von 64) falsch positive Befunde und 5% (3 von 64) falsch negative Befunde. Da die Duplex-Untersuchung zuverlässigere Ergebnisse bei der Refluxbeurteilung bietet, werden im Folgenden die Ergebnisse der Duplex-Untersuchung bei Vergleich mit anderen Parametern zugrunde gelegt.

Abb 3.3.4.3. verdeutlicht den Zusammenhang zwischen poplitealem Reflux und Ausprägung einer CVI.

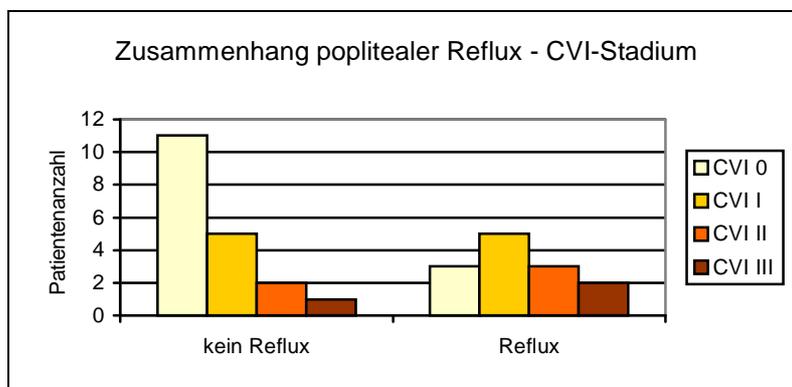


Abb.3.3.4.3.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen CVI - Veränderungen und poplitealem Reflux.

3 von 14 Patienten (21,4 %), die keine Veränderungen im Sinne einer CVI zeigten, hatten einen poplitealen Reflux. Demgegenüber hatten 5 von 10 Patienten (50%) mit CVI I einen Reflux in der V.poplitea. Von den 5 Patienten mit CVI II wiesen 3 Patienten (60%) einen poplitealen Reflux auf. Von den 3 Patienten mit CVI III wiesen 2 Patienten (66,7 %) einen poplitealen Reflux auf. Bei der statistischen Überprüfung zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Spätergebnissen bei vorliegendem poplitealem Reflux im Vergleich zur normalen Klappenfunktion im Hinblick auf den SvD ($p=0,021$) (Abb.3.3.4.4.)

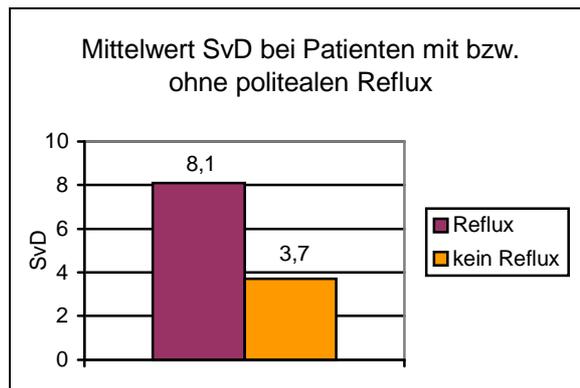


Abb.3.3.4.4.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen CVI-Veränderungen und SvD.

Vergleicht man die Angabe von subjektiven Beschwerden bei Patienten mit Reflux und ohne Reflux in der V.poplitea, zeigt sich daß 9 von 13 Patienten (69,2%) mit Reflux Beschwerden angaben. Demgegenüber gaben 10 von 19 Patienten (52,6%) ohne Reflux Beschwerden an (Abb. 3.3.4.5.). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

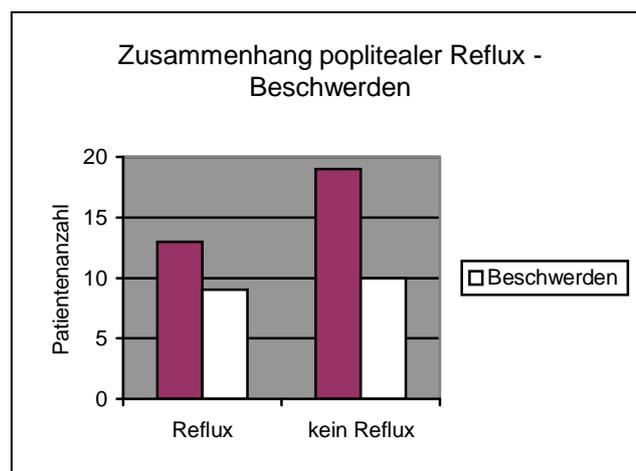


Abb.3.3.4.5.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Reflux und subjektiven Beschwerden.

Den Zusammenhang zwischen poplitealem Reflux und regelmäßiger Kompression verdeutlicht Abb. 3.3.4.6.

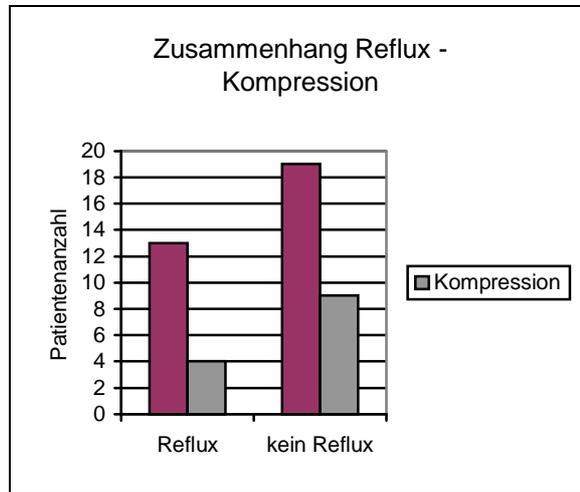


Abb.3.3.4.6.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen poplitealem Reflux und regelmäßiger Kompression.

Von den 13 Patienten mit poplitealem Reflux trugen 4 (30,8%) regelmäßig Kompressionsstrümpfe. Von den 19 Patienten ohne Reflux trugen 9 (47,4%) regelmäßig Kompressionsstrümpfe.

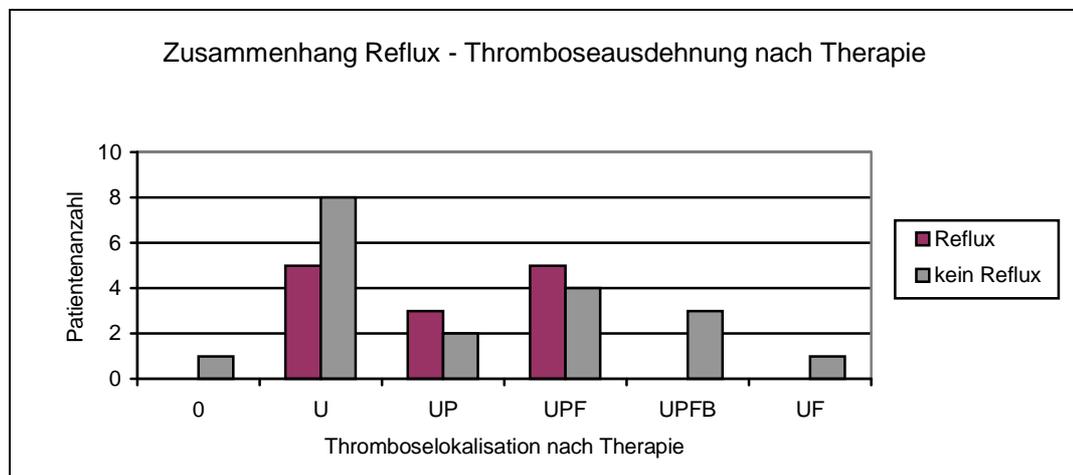


Abb.3.3.4.7.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Reflux und Thromboseausdehnung.

Den Zusammenhang zwischen Reflux und Thromboseausdehnung nach Therapie veranschaulicht Abb. 3.3.4.7.

Von den 15 Patienten, die nach Therapie keine thrombotischen Veränderungen mehr im Bereich der V.poplitea aufwiesen, entwickelten 5 Patienten einen Reflux (33,3%). Von den 17 Patienten, die nach Therapie noch Veränderungen im Bereich der V.poplitea aufwiesen entwickelten 8 Patienten einen Reflux (47,1%). Bei der statistischen Überprüfung ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen verbliebenen Veränderungen im Bereich der V. poplitea und Reflux-Entwicklung.

Abb. 3.3.4.8. zeigt den Zusammenhang zwischen Thrombosealter bei erfolgreicher Lysetherapie im Bereich der V.poplitea und Refluxentwicklung. Dabei zeigt sich, daß die 4 Patienten, die einen Reflux aufwiesen ein mittleres Thrombosealter von 18 Tagen hatten. Die 9 Patienten, die keinen Reflux aufwiesen hatten ein mittleres Thrombosealter von 10 Tagen. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,128$), jedoch zeigt sich der Trend, daß Thrombosen mit höherem Thrombosealter eher eine Refluxentwicklung begünstigen.

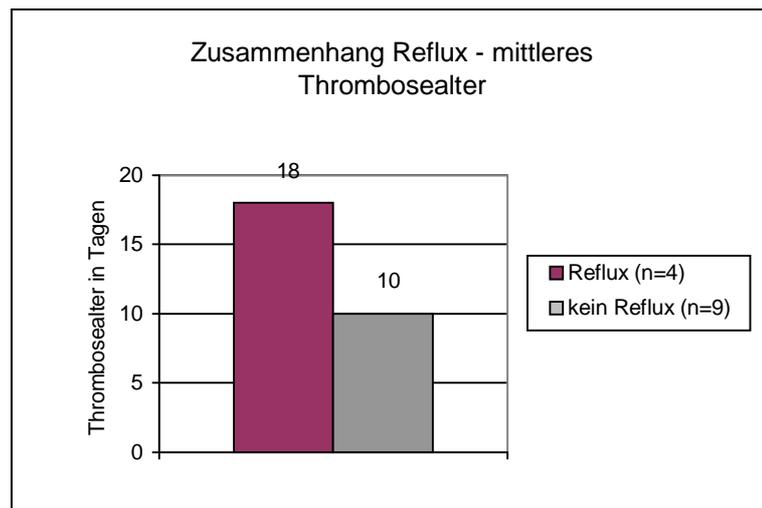


Abb.3.3.4.8.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Thrombosealter und Refluxentwicklung.

Ergebnis der FKDS-Lumenbewertung

Die Bewertung des Gefäßlumens wurde für die drei Gefäße V. iliaca externa, V.femoralis communis/superficialis und V. poplitea durchgeführt. Dabei wurden jeweils Punkte von 0-3 vergeben. Der Wert 0 entsprach einem offenen unauffälligen Gefäß, der Wert 3 wurde bei vollständigem Verschuß des Gefäßes vergeben. Durch Addition der drei Werte eines Beines erhält man die Lumengesamtpunktzahl für das Bein.

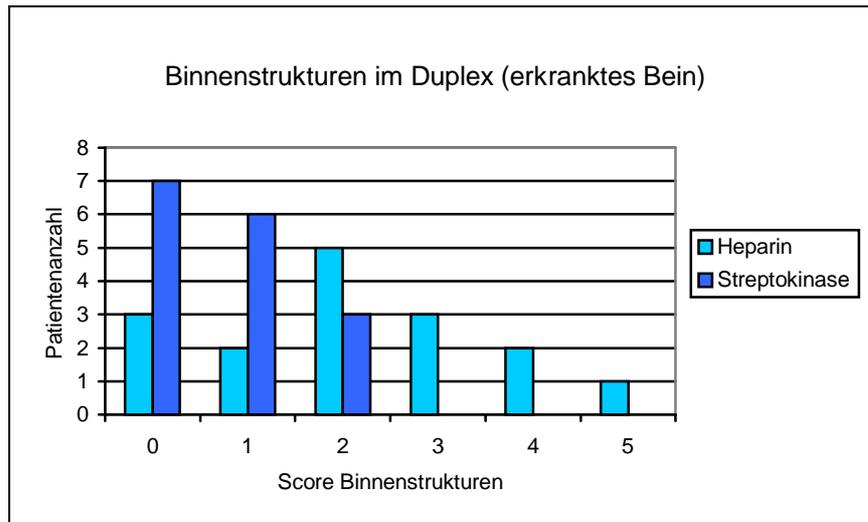


Abb.3.3.4.9.: Die Abbildung zeigt die Verteilung des Lumengesamtscores am erkrankten Bein.

In der Streptokinasegruppe war bei 7 Patienten ein einwandfreies Venensystem darstellbar, in der Heparin-Gruppe zeigten nur 3 Patienten einen einwandfreien Befund. Eine Lumengesamtpunktzahl von 2 Punkten und höher hatten 11 Patienten der Heparin-Gruppe, jedoch nur 3 Patienten der Streptokinase-Gruppe (Abb.3.3.4.9.).

Abb. 3.3.4.10. zeigt die Binnenstrukturen am gesunden Bein. Hierbei wird deutlich, daß fast alle Studienpatienten ein unauffälliges Venensystem am gesunden Bein aufwiesen, lediglich 2 Patienten der Streptokinase-Gruppe hatten leichte Veränderungen mit einem Score von jeweils 1 Punkt.

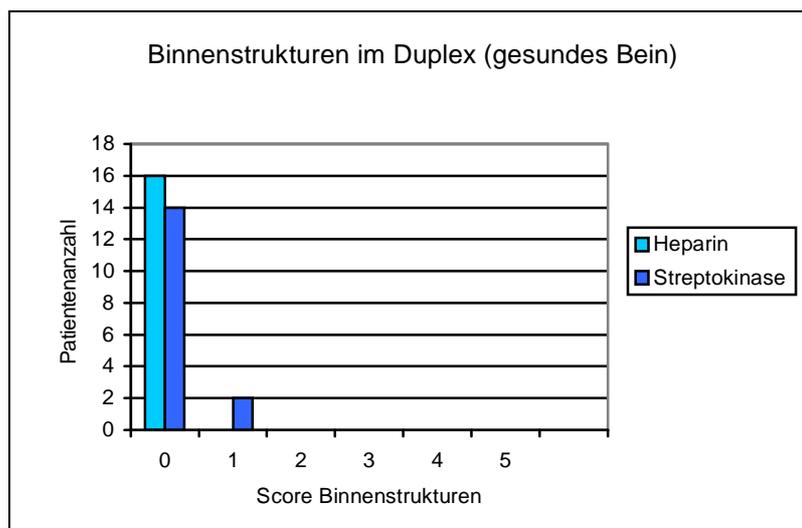


Abb.3.3.4.10.: Die Abbildung zeigt die Verteilung des Lumengesamtscores am gesunden Bein.

Aus Abb. 3.3.4.11. sind die Mittelwerte des Lumengesamtscores dargestellt. Es bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen ($p=0,003$).

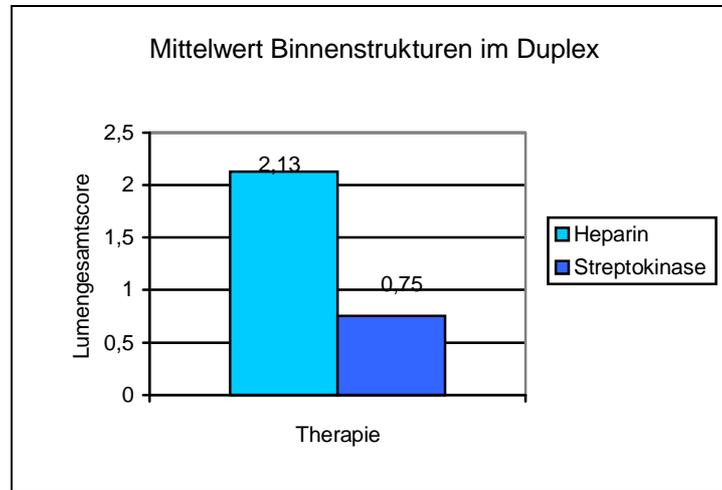


Abb.3.3.4.11.: Die Abbildung zeigt die Mittelwerte des Lumengesamtscore am erkrankten Bein in beiden Therapiegruppen..

Insgesamt zeigte sich bei 3 Patienten der Heparin- und 7 Patienten der Streptokinasegruppe (zusammen 31 %) ein Normalbefund, bei 7 Patienten der Heparin- und 9 Patienten der Streptokinasegruppe (zusammen 50%) zeigten sich leichte Veränderungen bis zu einem Lumengesamtscore von 2 Punkten, bei 3 Patienten der Heparin- (9%) zeigten sich schwere Veränderungen mit einem Gesamtscore von >2 Punkten und bei 3 Patienten der Heparin- (9%) zeigte sich ein Verschluss, wobei hierbei 2 mal die V.femoralis und 1 mal die V.poplitea betroffen war. Einen Normalbefund ohne poplitealen Reflux wiesen 7 Patienten auf (2 Heparin/5Streptokinase), eine vollständige Rekanalisation mit Reflux wiesen 3 Patienten auf (1 Heparin/2 Streptokinase), eine teilweise Rekanalisation ohne Reflux wiesen 11 Patienten auf (4 Heparin und 7 Streptokinase), eine teilweise Rekanalisation mit Reflux wiesen 8 Patienten auf (5 Heparin/3 Streptokinase) und einen Verschluss wiesen 3 Heparinpatienten auf, von denen 2 Patienten einen poplitealen Reflux hatten bei Verschluss der V.femoralis.

Den Zusammenhang zwischen Lumenscore und Thromboseausdehnung zeigt für beide Therapiegruppen getrennt die Abb. 3.3.4.12.

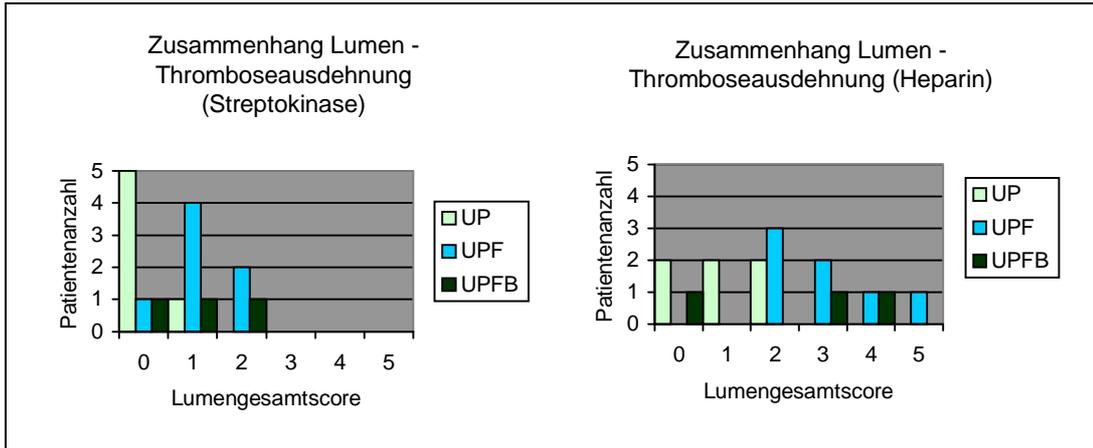


Abb.3.3.4.12.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Thromboseausdehnung und Lumengesamtscore.

Hierbei wird ersichtlich, daß die Binnenstrukturen im Duplex mit der Thromboseausdehnung in Zusammenhang stehen. Unterschenkelthrombosen hatten max. einen Lumengesamtscore von 2 Punkten in der Heparin-Gruppe und von 1 Punkt in der Streptokinase-Gruppe. Oberschenkel- und Beckenthrombosen wiesen Gesamtpunktzahlen von bis zu 5 bzw. 4 Punkten in der Heparin-Gruppe auf und von bis zu 2 Punkten in der Streptokinase-Gruppe.

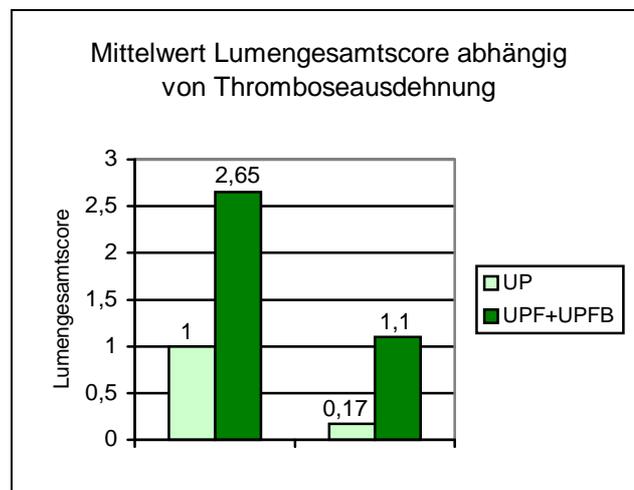


Abb.3.3.4.13.: Die Abbildung zeigt den Mittelwert des Lumengesamtscores für 2-Etagenthrombosen verglichen mit 3- u. 4-Etagenthrombosen.

Aus Abbildung 3.3.4.13. wird der Zusammenhang zwischen Binnenstrukturen und Thromboseausdehnung deutlich. Ausgeprägtere Thrombosen wiesen in der Regel einen höheren Lumengesamtscore auf.

Aus der Abbildung 3.3.4.14. ist ersichtlich, wie der äußere Status der CVI in Zusammenhang steht mit Binnenstrukturen in der Duplex-Untersuchung.

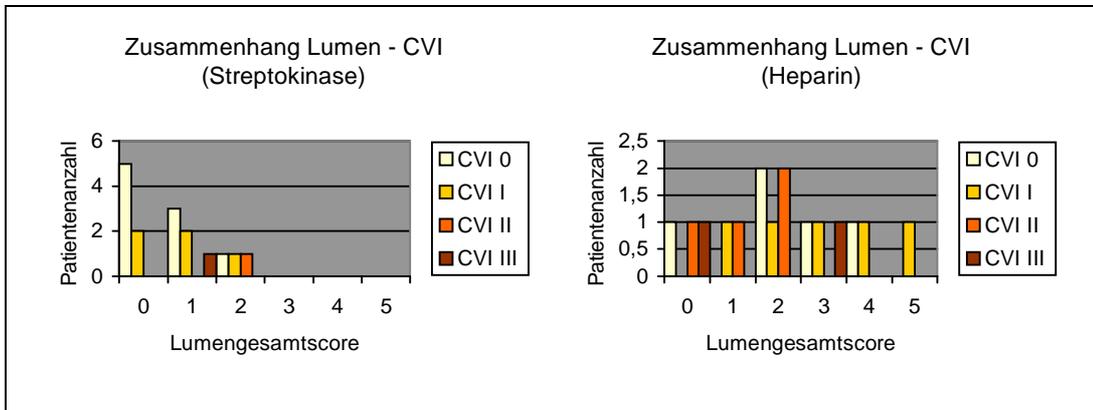


Abb.3.3.4.14.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Lumengesamtscore und CVI-Veränderungen.

In der HeparinGruppe zeigte sich bei einem Patienten, der keine Veränderungen im Sinne einer CVI aufwies, eine Lumengesamtpunktzahl von 4 Punkten. Ebenfalls zeigte ein Patient mit Veränderungen im Sinne einer CVI III ein unauffälliges Venensystem.

In der StreptokinaseGruppe zeigte der Patient mit CVI III eine Lumengesamtpunktzahl von 1 Punkt. Ebenfalls zeigte ein Patient mit unauffälligem äußeren Status eine Lumengesamtpunktzahl von 2 Punkten. Bei Errechnung des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten (0,1460) zeigte sich der fehlende Zusammenhang zwischen Binnenstrukturen im Duplex und CVI-Veränderungen.

Aus Abb. 3.3.4.15. wird der Zusammenhang zwischen Lumengesamtpunktzahl und subjektiven Beschwerden deutlich. Bei der statistischen Überprüfung zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Lumengesamtscore bei Patienten mit Beschwerden im Vergleich zu Patienten ohne Beschwerden.

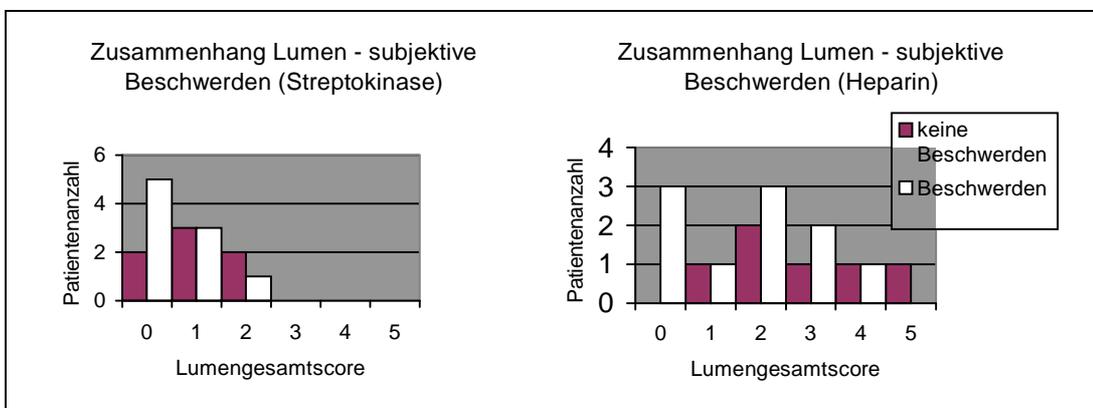


Abb.3.3.4.15.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Lumengesamtscore und subjektiven Beschwerden.

Ob ein Zusammenhang zwischen Binnenstrukturen im Echo und regelmäßiger Kompression besteht, soll Abb. 3.3.4.16. verdeutlichen.

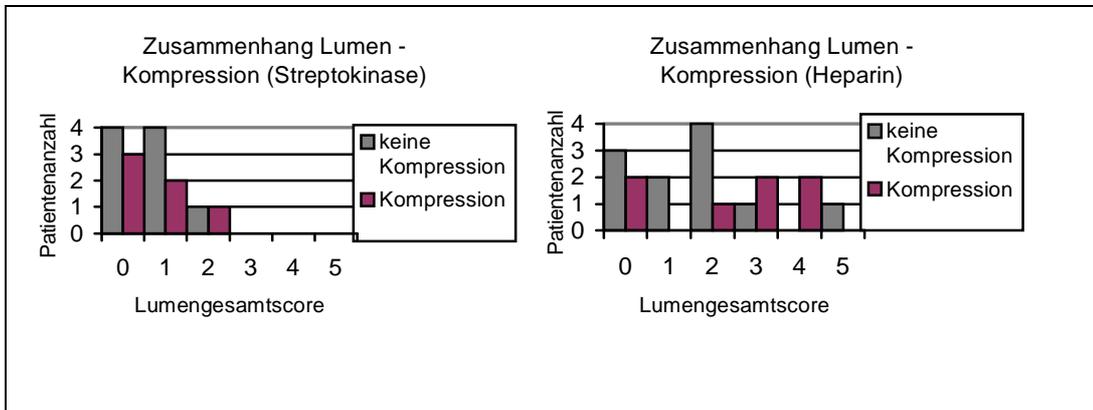


Abb.3.3.4.16.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Lumengesamtscore und regelmäßiger Kompression.

Wie schon aus der Abbildung ersichtlich bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Patienten die eine regelmäßige Kompression durchführten und denen, die keine regelmäßige Kompression durchführten im Hinblick auf den Lumengesamtscore

3.3.5. Plethysmographie

Die venöse Kapazität

Die Mittelwerte der maximalen venösen Kapazität am erkrankten sowie am gesunden Bein sind aus Abbildung 3.3.5.1. für beide Therapiegruppen ersichtlich.

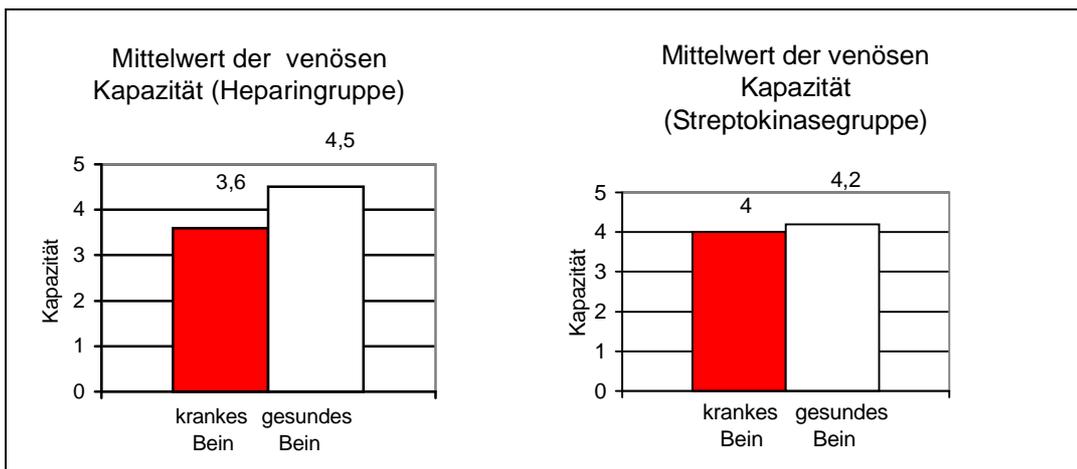


Abb.3.3.5.1.: Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der venösen Kapazität am erkrankten und gesunden Bein in beiden Therapiegruppen.

Der Mittelwert der venösen Kapazität des erkrankten Beines lag in beiden Therapiegruppen unter dem des gesunden Beines. In der Heparin-Gruppe betrug der Mittelwert für das erkrankte Bein 3,6 und für das gesunde Bein 4,5. In der Streptokinase-Gruppe betrug der Mittelwert für das erkrankte Bein 4,0 und für das gesunde Bein 4,2. Der Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen bei der Kapazität des erkrankten Beines war global nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,369$). Es zeigte sich jedoch bei den 4-Etagenthrombosen ein signifikanter Unterschied ($p=0,023$). (Abb 3.3.5.2.)

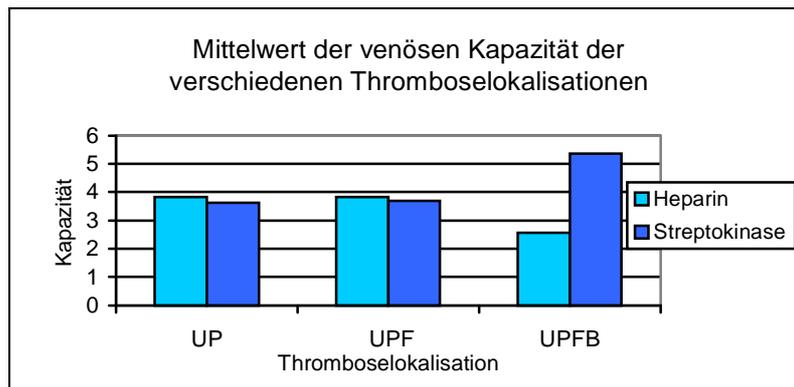


Abb.3.3.5.2.: Die Abbildung zeigt für 2-, 3- und 4-Etagenthrombosen den Mittelwert der venösen Kapazität am erkrankten Bein.

Von besonderem Interesse ist der Unterschied zwischen der venösen Kapazität am erkrankten Bein gegenüber der Kapazität am gesunden Bein. In Abb. 3.3.5.3. ist die Kapazität am erkrankten Bein gegen die Kapazität am gesunden Bein aufgetragen.

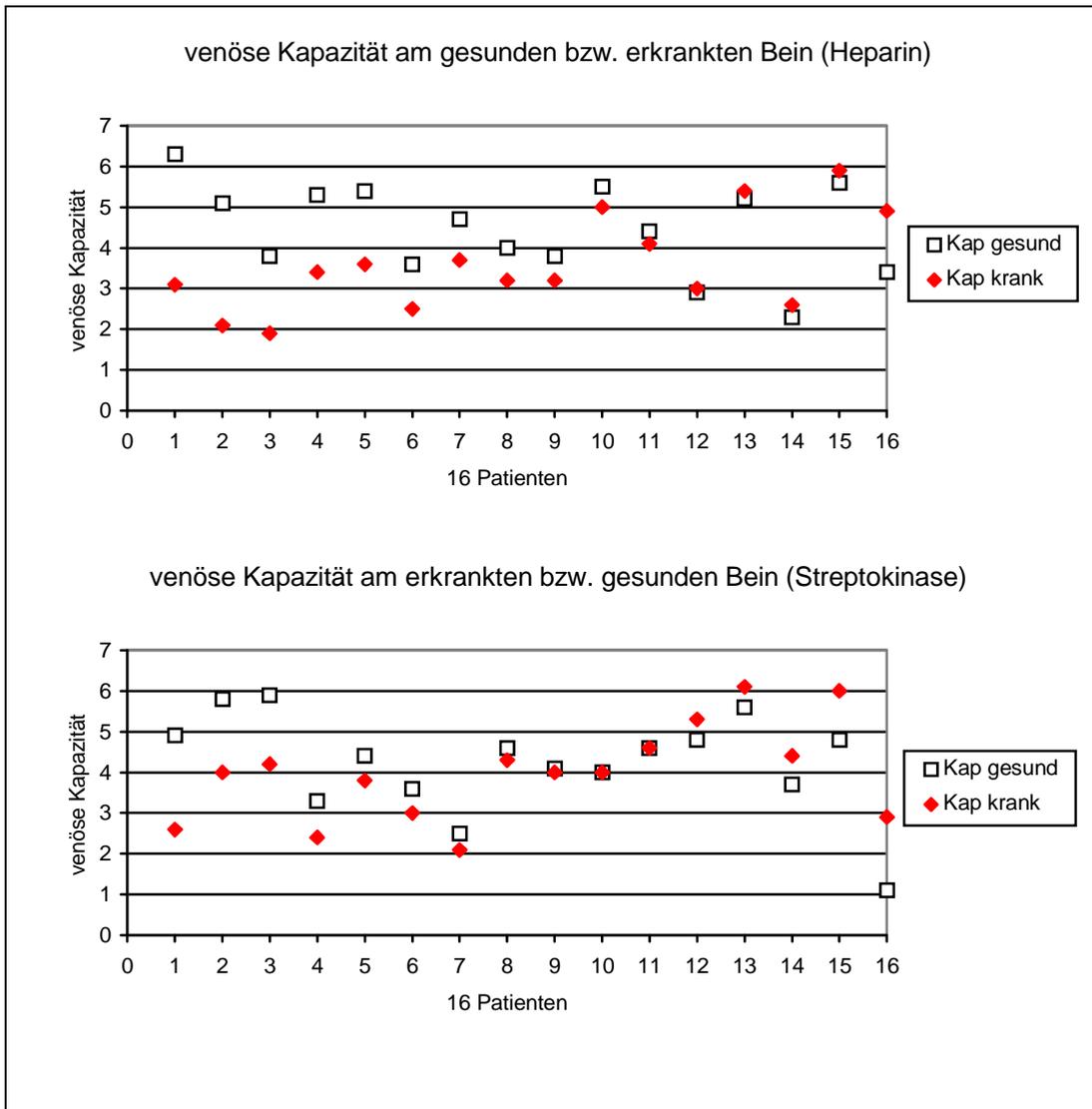


Abb.3.3.5.3.: Die Abbildung zeigt die venöse Kapazität am erkrankten Bein im Vergleich zum gesunden Bein für beide Therapiegruppen.

Es wird deutlich, daß 11 Patienten der Heparin-Gruppe (68,8%) und 9 Patienten der Streptokinase-Gruppe (56,3%) eine verminderte Kapazität am erkrankten Bein hatten. Wenn die Kapazität am gesunden Bein vermindert war, war der Unterschied zum erkrankten Bein in beiden Therapiegruppen nicht stark ausgeprägt. Bei der statistischen Überprüfung zeigte sich, daß der Unterschied zwischen erkranktem und gesunden Bein in der Heparin-Gruppe signifikant war ($p=0,016$), in der Streptokinase-Gruppe konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden ($p=0,374$).

Der venöse Ausstrom

Der Mittelwert des venösen Ausstroms am erkrankten Bein liegt in beiden Gruppen unter dem Mittelwert des gesunden Beines (Abb.3.3.5.4.). Der Ausstrom am erkrankten Bein war in beiden Therapiegruppen nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,580$).

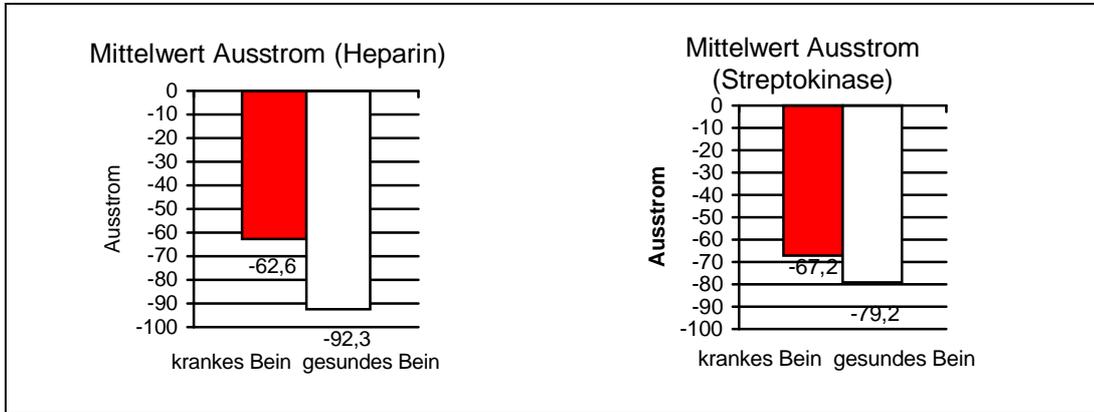


Abb.3.3.5.4.: Die Abbildung zeigt den Mittelwert des venösen Ausstroms am erkrankten und am gesunden Bein für beide Therapiegruppen.

Betrachtet man die verschiedenen Thromboselokalisationen gesondert, so zeigt sich ein signifikantes Ergebnis bei den 4-Etagenthrombosen ($p=0,038$). Abbildung 3.3.5.5. zeigt die Mittelwerte für den venösen Ausstrom nach 2-, 3- und 4-Etagenthrombosen getrennt.

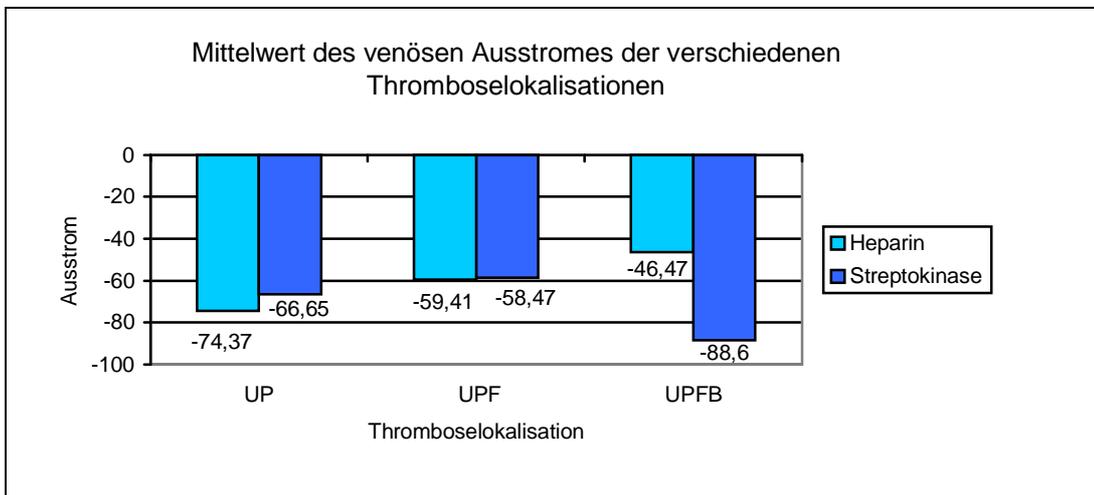


Abb.3.3.5.5.: Die Abbildung zeigt für 2-, 3- und 4-Etagenthrombosen den Mittelwert des venösen Ausstroms am erkrankten Bein.

Die Verteilung der Werte des venösen Ausstroms im Vergleich gesundes Bein zu erkranktem Bein in beiden Therapiegruppen ist aus der Abbildung 3.3.5.6. ersichtlich.

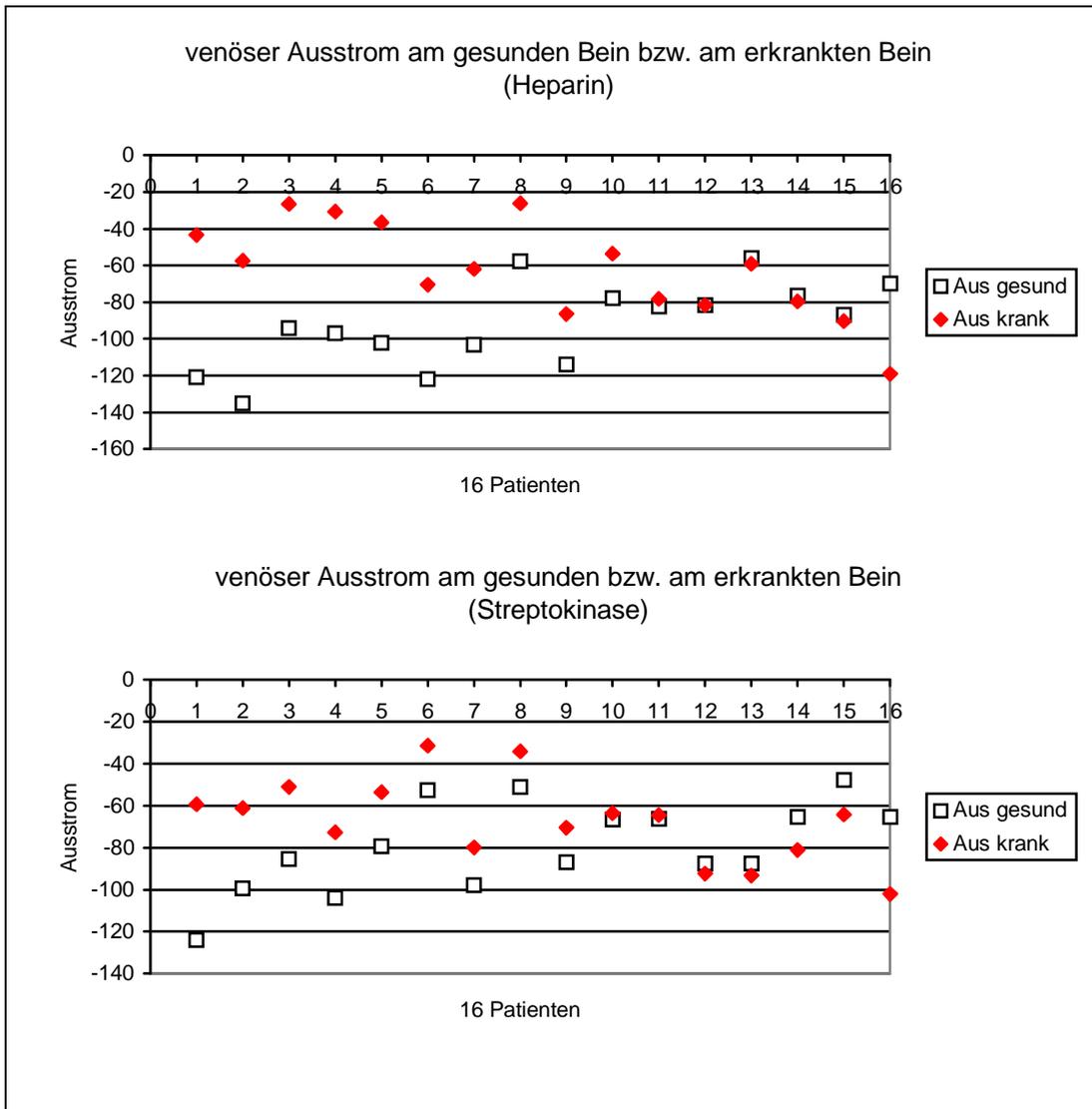


Abb.3.3.5.6.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen venösem Ausstrom am erkrankten Bein und Ausstrom am gesunden Bein in beiden Therapiegruppen.

Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß bei 11 Patienten (68,8%) der Heparin-Gruppe und 11 Patienten der Streptokinase-Gruppe der venöse Ausstrom am erkrankten Bein vermindert war. Wenn der venöse Ausstrom am gesunden Bein vermindert war, handelte es sich in der Regel nur um eine weniger starke Verminderung. Bei der statistischen Überprüfung zeigte sich in der Heparin-Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen dem Ausstrom am erkrankten und gesunden Bein ($p=0,006$). In der Streptokinase-Gruppe wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p=0,075$), aber anhand des p -Wertes ist ein eindeutiger Trend erkennbar.

Abb 3.3.5.7. verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Ausstromsdifferenz und dem SvD.

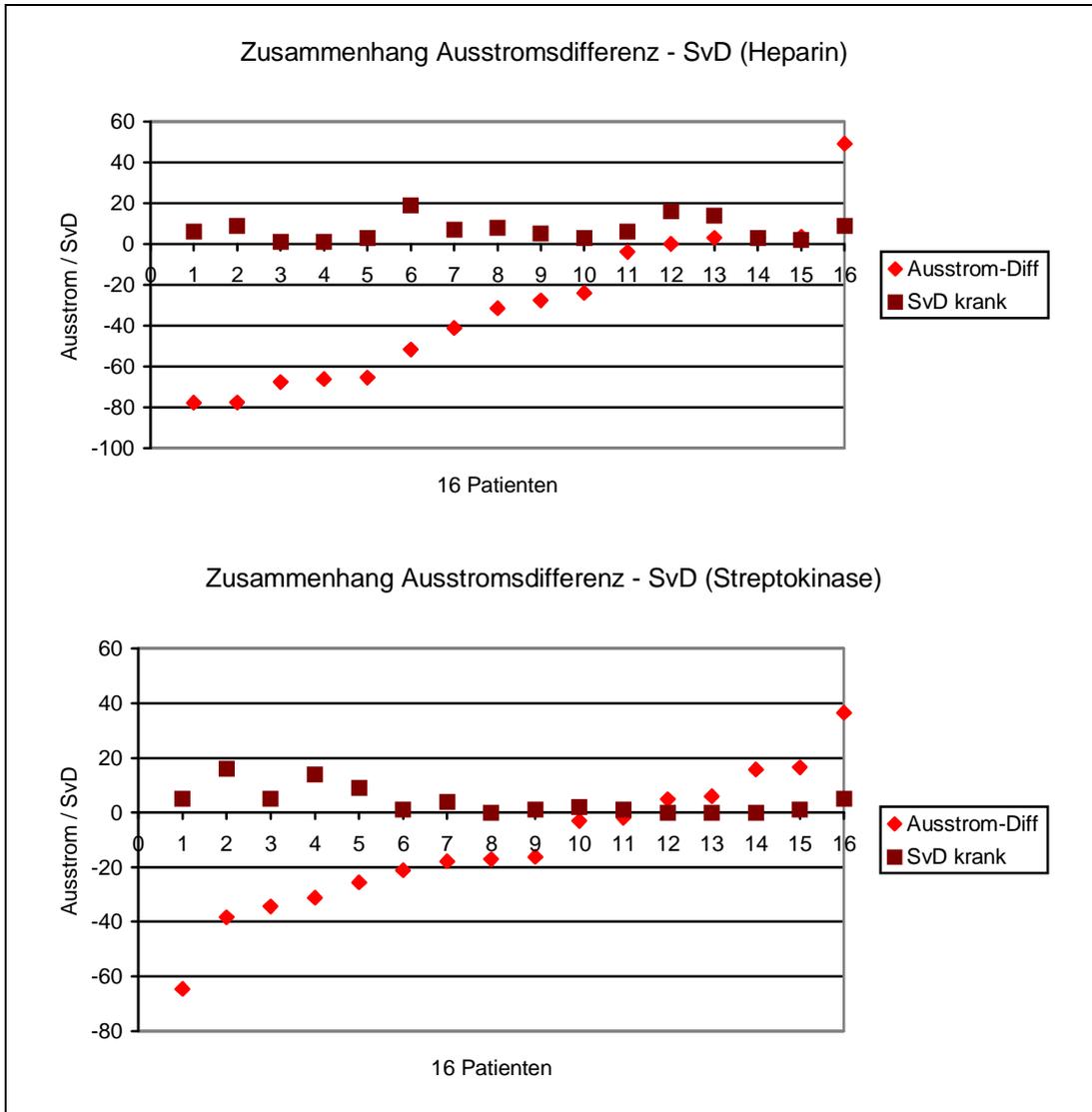


Abb.3.3.5.7.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Ausstromsdifferenz und SvD.

In der Streptokinasegruppe zeigen Patienten mit einem schlechten SvD auch überwiegend schlechte Ausstromswerte. In der HeparinGruppe haben 3 Patienten mit schlechtem SvD einen relativ guten venösen Ausstrom am erkrankten Bein.

Werte des plethysmographischen Zehenstandsversuchs

Die Mittelwerte der Klappenfunktion in beiden Therapiegruppen zeigt die Abbildung 3.3.5.8.

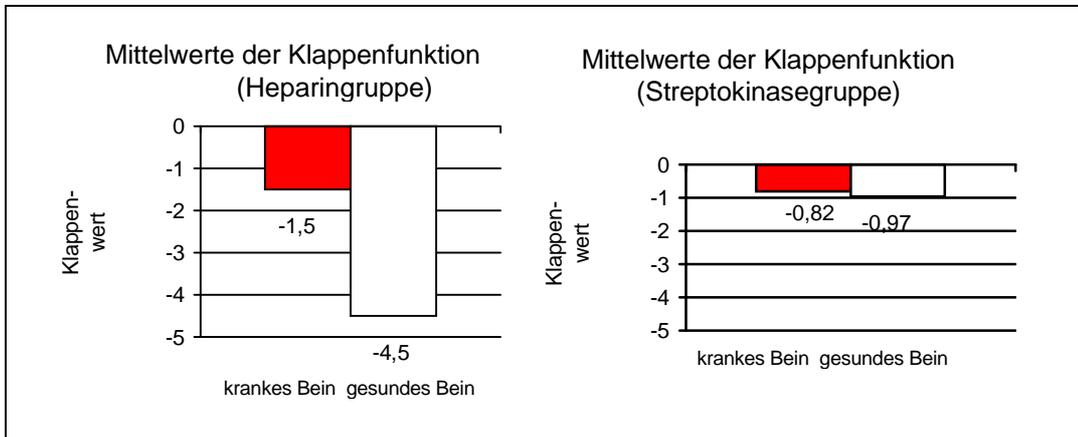


Abb.3.3.5.8.: Die Abbildung zeigt die Mittelwerte der Klappenfunktion am erkrankten und gesunden Bein in beiden Therapiegruppen.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Klappenfunktion am gesunden Bein und Klappenfunktion am erkrankten Bein bestand nur in der Heparin-Gruppe ($p=0,000$).

Die Klappenfunktion am gesunden Bein ist in der Heparin-Gruppe signifikant besser als in der Streptokinase-Gruppe ($p=0,032$). Die Klappenfunktion am erkrankten Bein unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Heparin- und Streptokinase-Gruppe.

Die Verteilung der Werte für die Klappenfunktion am erkrankten sowie am gesunden Bein ist aus Abbildung 3.3.5.9. für beide Therapiegruppen ersichtlich.

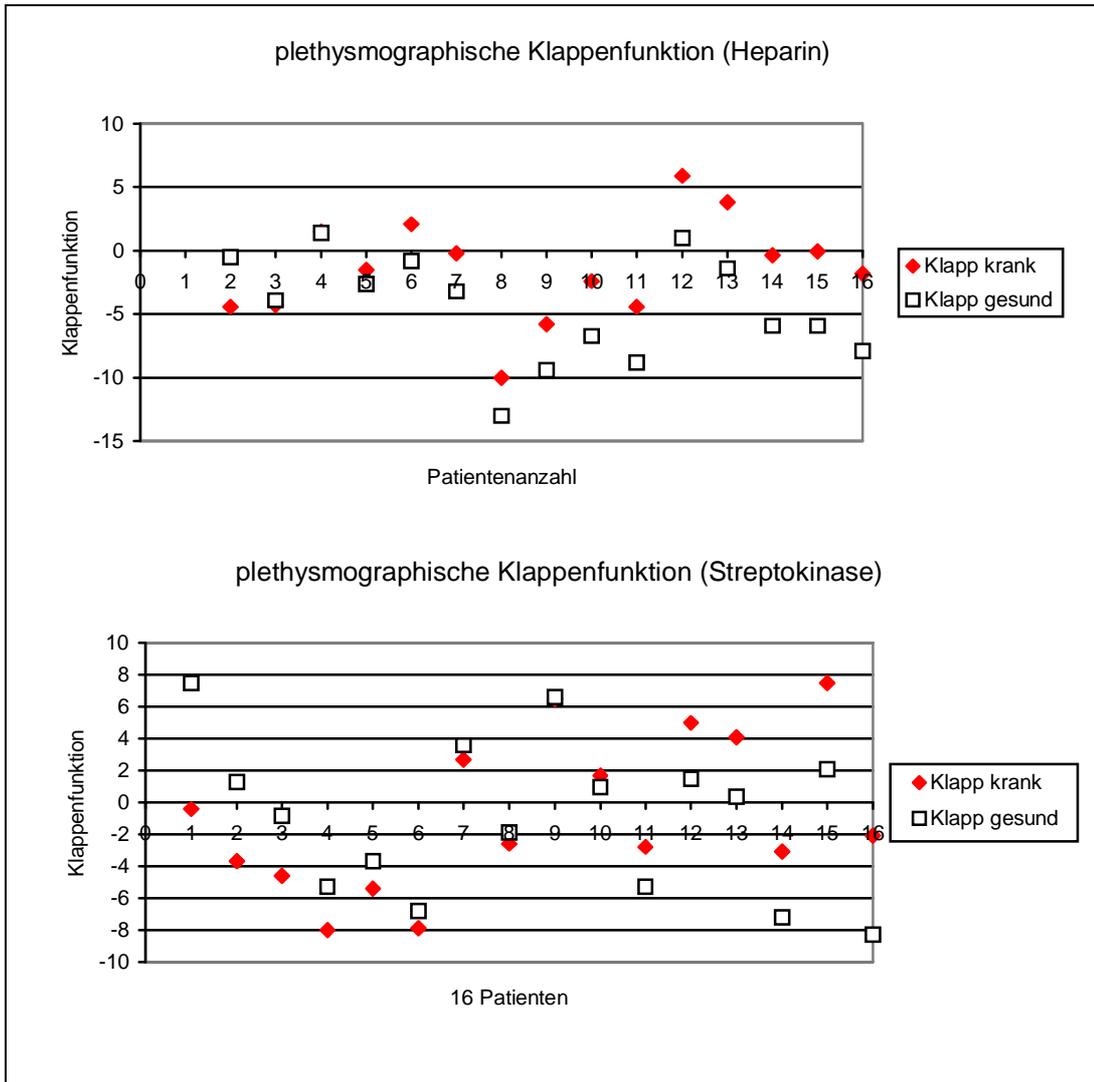


Abb.3.3.5.9.: Die Abbildung zeigt den Zusammenhang zwischen Klappenfunktion am erkrankten Bein und Klappenfunktion am, gesunden Bein in beiden Therapiegruppen.

Aus der Abb. 3.3.5.9. wird deutlich, daß es in der Heparin-Gruppe bei 4 Patienten (25%) am erkrankten Bein zu einer Volumenzunahme kam, die Funktion am gesunden Bein war bei 2 dieser Patienten ebenfalls pathologisch, jedoch war bei diesen Patienten die Funktion am gesunden Bein nicht schlechter. In der Streptokinase-Gruppe kam es bei 6 Patienten (38%) am erkrankten Bein zu einer Volumenzunahme, diese Patienten hatten ebenfalls am gesunden Bein eine pathologische Reaktion, zwei der Patienten hatten am gesunden Bein eine schlechtere Funktion. In der Streptokinase-Gruppe hatten zwei Patienten am gesunden Bein eine pathologische Reaktion, während am erkrankten Bein die Funktion normal war.

4. Diskussion

4.1. Studienmerkmale

Die durchgeführte Studie wies klar definierte Einschlusskriterien auf. Im Vergleich zu anderen durchgeführten Studien wurden insbesondere nur Patienten eingeschlossen, die keine Thrombose in der Vorgeschichte hatten. Ebenfalls wurden Patienten, die ein Thromboserezidiv erlitten hatten, nicht in die Auswertungen mit eingeschlossen. Damit sollte die Vergleichbarkeit der Langzeitergebnisse optimiert werden. Zwar betrug der drop out der in Frage kommenden Patienten 63,5%, jedoch zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen, sodaß die Vergleichbarkeit der nachuntersuchten Patienten nicht gefährdet wurde. Da aus einigen Studien die Abhängigkeit der Spätergebnisse von der Thromboselokalisation bekannt ist [5,21,28,34,66,89,106], wurde bewußt im Sinne einer „matched pairs“- Zuordnung der Therapievergleich an zwei Gruppen gewählt, die eine identische Zusammensetzung aus 2-,3- und 4-Etagenthrombosen zeigten. Spezielle Thromboselokalisationen wurden aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit und der geringen Häufigkeit nicht in die Auswertung miteinbezogen. Eine Einteilung in eine positive (erfolgreiche Lyse) und eine negative Gruppe (Heparintherapie und erfolglose Lyse), die Eichlisberger et al. [21] wählten, erschien nicht sinnvoll. Signifikant bessere Ergebnisse der positiven Gruppe lassen dann keinen Rückschluß auf eine Überlegenheit der Lysetherapie zu, da man bei der Lysetherapie nicht von einem 100% Lyseerfolg ausgehen kann. Außerdem zeigt sich auch unter Heparintherapie bei einigen Patienten eine partielle Auflösung der Thrombose.

Innerhalb der Studie erfolgte eine klare Einteilung des venösen Status in die bekannten CVI-Stadien I-III [28,72,103]. Außerdem wurde zusätzlich zu dieser Einteilung der korrelierende Score venöser Dysfunktion erhoben, der eine genauere Unterteilung erlaubte und durch seine Korrelation mit den CVI-Stadien sehr valide Ergebnisse erbrachte. Zudem wurde der Score des PTS nach Brandjes et al. [14] vergleichend angewandt. Subjektive Beschwerden der Patienten wurden erfaßt, ebenfalls wurde eine regelmäßige Kompressionstherapie dokumentiert. Weiterhin wurde eine funktionelle Untermauerung der Ergebnisse mittels CW-Doppler-Untersuchung, Duplex-Untersuchung und Plethysmographie durchgeführt. Erwähnt werden sollte, daß, wie bei fast allen Studien zu Langzeitergebnissen, die Erfassung des initialen venösen Status fehlt. Aufgrund der retrospektiven Studienanlage war dies nicht möglich.

4.2. Strukturmerkmale der Therapiegruppen

4.2.1. Strukturmerkmale allgemein

Beide Therapiegruppen setzen sich aus der gleichen Anzahl an 2-, 3- und 4-Etagenthrombosen zusammen, der Marder-Score vor Therapie war in beiden Gruppen nahezu identisch. Es bestand kein signifikanter Unterschied in beiden Therapiegruppen im Hinblick auf Thrombosealter, Geschlecht, betroffenes Bein und den Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Erwähnt werden muß jedoch, daß das Patientenalter in der Heparin-Gruppe ($\bar{x}=63,3$ Jahre) signifikant höher lag als in der Streptokinase-Gruppe ($\bar{x}=51,6$ Jahre). Dieser Unterschied resultierte vor allem aus der Tatsache, dass die meisten Patienten über 65 Jahre nicht mehr lysiert wurden und dass bei älteren Patienten häufiger Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie vorlagen.

4.2.2. Zusammenhang Thrombosealter - Thromboseausdehnung

Das Thrombosealter gab Anhaltspunkte über die Thromboselokalisation. Eine Beschwerdedauer von maximal 7 Tagen gaben 58% der Patienten mit 2-Etagenthrombosen an, 36% der Patienten mit 3-Etagenthrombosen und 33% der Patienten mit 4-Etagenthrombosen. Hieraus wird ersichtlich, daß aufgrund des ascendierenden Thrombuswachstum ausgedehnten Thrombosen in der Regel ein längeres Beschwerdeintervall vorangeht.

4.3. Akuter Therapieerfolg

4.3.1. Therapieerfolg allgemein

Die Lysetherapie zeigte einen signifikant besseren Therapieerfolg als die Heparintherapie. Es erfolgte bei 19% eine komplette Auflösung der Thrombose, bei 75% ein partieller Lyseerfolg und bei 6% kein Therapieerfolg. Die Erfolgsrate aus mehreren nicht vergleichenden [44, 45, 57, 65, 80, 89, 92], einigen prospektiv randomisierten vergleichenden Studien [2, 23, 49, 59, 74, 75, 76, 90, 93, 100] und aus Sammelstatistiken [20, 30, 71, 79, 83, 86] liegt für eine komplette Auflösung bei 17-44%, für eine partielle zwischen 20 und 69%. Nach der Sammelstatistik von Goldhaber [30] zeigt Streptokinase eine 3,7 mal höhere Wiedereröffnungsrate als Heparin. Schulman [79] gibt Werte von 29% für eine komplette Wiedereröffnung und 39% für eine partielle Wiedereröffnung für Streptokinase an. Die ultrahochdosierte Streptokinase ergibt keine signifikant besseren Ergebnisse [60]. Somit deckt sich der Therapieerfolg unserer Studie im wesentlichen mit den bekannten Zahlen aus der Literatur. Die Heparintherapie zeigte in unserer Studie bei 25% der Patienten einen partiellen Lyseerfolg. Schulman berichtet unter Heparintherapie von einer partiellen Wiedereröffnung bei 15% der Patienten und von einer kompletten Wiedereröffnung bei 5% [79]. Eine komplette Wiedereröffnung unter Heparintherapie zeigte sich in unserer Studie nicht, der maximale Therapieerfolg war die

Verbesserung um eine Etage unter Heparintherapie. Ansonsten ist der Erfolg der Heparintherapie ähnlich den von Schulman beschriebenen Resultaten.

4.3.2. Zusammenhang Lyseerfolg - Thrombosealter

In der Streptokinasegruppe zeigte sich rechnerisch keine Korrelation zwischen Lyseerfolg und Thrombosealter. Es fiel auf, daß auch bei älteren Thrombosen ein guter Lyseerfolg erzielt werden konnte und daß jüngere Thrombosen teilweise einen schlechten Therapieerfolg zeigten. In der Heparintherapiegruppe bestand ebenfalls keine Korrelation zwischen Thrombosealter und Lyseerfolg, es fiel jedoch auf, daß ein gutes Lyseergebnis gerade bei frischen Thrombosen möglich war. Aufgrund der relativ kleinen Fallzahl sind diese Ergebnisse jedoch von eingeschränkter Aussagekraft. Aus der Literatur ist bekannt, daß die besten Lyseerfolge zu erwarten sind, wenn die Thrombose jünger als 7 Tage ist [92].

4.4. Ergebnisse der Nachuntersuchung

4.4.1. Patientenbefragung

Subjektive Beschwerden

Schmerzen im erkrankten Bein waren in der Streptokinasegruppe seltener, eine Schwellneigung war in beiden Gruppen fast gleichhäufig. Es fand sich in beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Beschwerden bzw. ohne Beschwerden im Hinblick auf die ursprüngliche Thromboseausdehnung, auch die Thromboseausdehnung nach Therapie war bei Patienten mit bzw. ohne Beschwerden nicht signifikant unterschiedlich. Eichlisberger et al. [21] berichteten, daß Patienten mit Lyseerfolg unter Streptokinase (positive Gruppe) bei 3- und 4- Etagenthrombosen weniger subjektive Beschwerden angaben als die Patienten der negativen Gruppe (Patienten mit Heparintherapie und erfolgloser Lyse) . Vergleicht man unsere Studienergebnisse, so gaben bei erfolgreicher Lyse (Etagenverbesserung ≥ 1 Etage) bei 2-Etagenthrombosen 4 von 6 Patienten (66%) Beschwerden an, bei 3-Etagenthrombosen 4 von 5 Patienten (80%) und bei 4-Etagenthrombosen 1 von 2 Patienten (50%). Betrachtet man in diesem Zusammenhang unsere „negative Gruppe“ so gaben bei 2-Etagenthrombosen ebenfalls 4 von 6 Patienten (66%) Beschwerden an, bei 3-Etagenthrombosen 4 von 9 Patienten (44%) und bei 4-Etagenthrombosen 2 von 4 Patienten (50%). Es zeigte sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Lyseerfolg und erfolglose Lyse/Heparintherapie.

Kompressionstherapie

Eine regelmäßige Kompressionsbehandlung führten 41% der Patienten durch. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Heparin – und Streptokinasegruppe. Diese Ergebnisse decken sich mit den Beobachtungen von Eichlisberger [21], der bei einer Nachbeobachtungsdauer von 13 Jahren, das regelmäßige Tragen von Kompressionsstrümpfen bei 44% der Patienten angab. Auch in dieser Studie konnte kein Unterschied zwischen erfolgreicher und nicht erfolgreicher Therapie im Hinblick auf das Tragen von Kompressionsstrümpfen festgestellt werden. Franzeck et al. [27] berichteten, daß bei einer Nachbeobachtungsdauer von 12 Jahren 23% der Patienten noch regelmäßig Kompressionsstrümpfe trugen, jedoch muß beachtet werden, daß in dieser Studie erst Regelmäßigkeit angenommen wurde, wenn die Kompressionsstrümpfe mindestens an 5 Tagen pro Woche tagsüber getragen wurden. Eichlisberger [21] zeigte einen Zusammenhang zwischen Thromboseausdehnung und regelmäßiger Kompression. Auch in unserer Studie zeigte sich der Trend, daß Patienten mit ausgedehnten Thrombosen häufiger eine regelmäßige Kompressionstherapie durchführten, das Signifikanzniveau wurde nur knapp nicht erreicht.

40-50% der Patienten mit den CVI-Stadien 0-II führten eine regelmäßige Kompression durch. Auffällig war die Tatsache, daß alle 3 Patienten mit Veränderungen im Sinne einer CVI III keine regelmäßige Kompression durchführten. Auch in der Studie von Franzeck et al. [28] zeigte sich, daß Patienten mit Stadium CVI III keine regelmäßige Kompression durchführten. Nach Ergebnissen von Büller et al. [16] kann das Tragen von Kompressionsstrümpfen das Auftreten von geringen bis mäßigen und schweren postthrombotischen Veränderungen um 50% verringern. Die Verminderung des transmuralen Kapillardrucks beim Gehen scheint der wichtigste Faktor im Hinblick auf die Ernährungsfunktion des Gefäßsystems zu sein [13].

4.4.2. äußerer venöser Status

Allgemeine Ergebnisse

Von den 32 Patienten zeigten nach durchschnittl. 6,1 Jahren 43,8% keine Veränderungen im Sinne einer CVI, 31,1% zeigten eine CVI Stadium I, 15,6% zeigten ein Stadium II und 9,4 % ein Stadium III. Eichlisberger et al. [21] berichteten 13 Jahre nach Thrombose eine Inzidenz der CVI von 24,5% mit CVI Stadium I, 26,5% mit CVI-Stadium II und 8% mit CVI Stadium III. 41% der Patienten zeigten keine Veränderungen. Es muß jedoch erwähnt werden, daß isolierte Unterschenkelthrombosen, die anerkannt besseren Spätergebnisse zeigen, sowie Thrombosen mit spezieller Lokalisation in der Auswertung bei Eichlisberger et al. mit inbegriffen waren. Franzeck et al. berichteten, daß bei Mehretagenthrombosen nach 12 Jahren 54% der Patienten keine Veränderungen im Sinne einer CVI aufwiesen, 34% der Patienten eine chronisch venösen Insuffizienz Stadium I hatten, 8% der Patienten eine chronisch venösen Insuffizienz im Stadium II zeigten und 4% eine CVI im Stadium III aufwiesen. Die Ergebnisse unserer Studie spiegeln

somit in etwa die Spätergebnisse der zwei großen Studien zur Erfassung der Spätergebnisse wider. Brandjes et. al. [14] berichteten über das Auftreten eines PTS bei ca. 60% der Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose innerhalb 2 Jahren nach Thrombose. In unserer Studie entwickelten in Anlehnung an den Score nach Brandjes et. al. 62,5% der Patienten in der Heparin-Gruppe und 44% der Patienten in der Streptokinase-Gruppe ein PTS. Die Ergebnisse neuerer Studien aus den Vereinigten Staaten [87, 47], Schweden [77,53], Norwegen [38] und Grossbritannien [50] zeigen nur geringe oder keine Symptome bei mehr als 50% der Patienten mit Waden- und Mehretagenthrombosen 3 bis 7 Jahre nach tiefer Beinvenenthrombose. Eichlisberger et al. [21] berichteten, daß die erfolgreiche Lysetherapie signifikant bessere Spätergebnisse nur bei 3- u.4-Etagenthrombosen erbrachte, bei 2-Etagenthrombosen waren die Spätergebnisse nicht signifikant besser. Wir konnten signifikant bessere Spätergebnisse bei 2-Etagenthrombosen bei Lysetherapie zeigen. Bei 3- u. 4-Etagenthrombosen war ein Trend zu besseren Spätergebnissen zu erkennen, es konnte jedoch vermutlich aufgrund der kleinen Patientenzahl kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Heparintherapie gezeigt werden.

Im Gegensatz zu den meisten Studien zu Spätergebnissen nach tiefer Beinvenenthrombose betrachteten wir ebenfalls den äußeren Status am gesunden Bein. Überraschend war die Tatsache, daß auch am gesunden Bein in nicht unerheblichen Maße Veränderungen im Sinne einer chronisch venösen Insuffizienz vorhanden waren. Zwar war der Trend zu erkennen, daß am gesunden Bein der SvD bzw. die Veränderungen im Sinne einer CVI weniger stark ausgeprägt waren, jedoch ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Warum auch am nicht von der Thrombose betroffenen Bein äußere Zeichen einer CVI auftraten, läßt sich nur vermuten. Wahrscheinlich weisen die Patienten eine Prädisposition zur CVI auf und durch die Stase wurde auch die Entstehung der Thrombose begünstigt.

Zusammenhang zwischen Thromboseausdehnung und Kompressionstherapie

Die Patienten , die eine regelmäßige Kompression durchführten, hatten einen höheren mittleren Marder-Score vor Therapie als die Patienten, die keine Kompression durchführten. Der Unterschied verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau ($p=0,059$). Hieraus wird deutlich, dass ausgedehntere Thrombosen häufiger das regelmäßige Tragen von Kompressionsstrümpfen nach sich ziehen.

Zusammenhang zwischen subjektiven Beschwerden und äußerem Status

Es konnte gezeigt werden, daß ein signifikanter Unterschied im äußeren Status bei Patienten mit gegenüber Patienten ohne Beschwerden bestand. Vermutlich spielt hierbei eine wichtige Rolle, daß Patienten mit ausgeprägten sichtbaren Veränderungen im Sinne einer CVI auch eher zur Angabe von Beschwerden tendieren.

Zusammenhang zwischen poplitealem Reflux und äußerem Status

Ein signifikanter Unterschied bestand im Ausmaß der chronisch venösen Veränderungen bei Patienten mit poplitealem Reflux im Gegensatz zu Patienten ohne poplitealen Reflux. Wie auch in der Literatur beschrieben, kommt dem Reflux im Bereich der V. poplitea entscheidende Bedeutung im Hinblick auf Entwicklung eines PTS zu [33]. Theiss et al. [88] beschrieben eine Korrelation zwischen Kontrollphlebografie und Reflux im CW-Doppler. In unserer Studie entwickelten 33,3% der Patienten, die keine Veränderungen im Bereich der V. poplitea nach Therapie aufwiesen, einen Reflux. Demgegenüber entwickelten 47,1% der Patienten mit Veränderungen im Bereich der V. poplitea einen Reflux. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Aus einigen Studien ist bekannt, daß die Fibrinolysetherapie nur bei frischer Thrombose Aussicht auf Klappenerhalt besitzt [19, 79, 92]. In unserer Studie wiesen die Patienten nach erfolgreicher Lysetherapie im Bereich der V. poplitea mit Reflux in der Nachuntersuchung ein mittleres Thrombosealter von 18 Tagen auf, bei Patienten ohne Reflux lag das mittlere Thrombosealter bei 10 Tagen. Es zeigte sich klar der Trend, daß jüngere lysierte Veränderungen im Bereich der V. poplitea weniger zu einem Reflux in diesem Bereich führten. Das Signifikanzniveau konnte jedoch nicht erreicht werden ($p=0,128$).

4.4.3. Farbkodierte Duplex-Sonographie

Binnenstrukturen

Die Heparin-Gruppe zeigte signifikant ausgeprägtere Binnenstrukturen in der Duplex-Sonographie als die Streptokinase-Gruppe. Der Verschuß einer Etage und stark ausgeprägte Binnenstrukturen mit einem Lumengesamtscore von > 2 Punkten kamen nur in der Heparin-Gruppe vor. Insgesamt zeigten 7 Patienten (21,9%) einen Normalbefund, 3 Patienten (9,4%) eine vollständige Rekanalisation mit poplitealem Reflux, 11 Patienten eine teilweise Rekanalisation ohne Reflux (34,4%), 8 Patienten (25%) eine teilweise Rekanalisation mit Reflux und 3 Patienten einen Verschuß (9,4%). Franzeck et al. [28] fanden nach 12 Jahren mittels der CW-Doppler-Untersuchung bei 27 % einen Normalbefund, bei 54% eine vollständige Rekanalisation mit Reflux, bei 15% eine teilweise Rekanalisation mit Reflux und bei 4% eine Obstruktion. Eine teilweise Rekanalisation wurde angenommen, wenn das Dopplersignal nur durch tiefe Atmung moduliert wurde und die Signalverstärkung vermindert war. Da die in unserer Studie durchgeführte Duplex-Untersuchung auch geringe Wandveränderungen darstellt, die hämodynamisch nicht bedeutsam sind, besteht zwischen unseren Ergebnissen und den Ergebnissen von Franzeck in der Gruppe der teilweisen Rekanalisation eine gewisse Diskrepanz. Es konnte gezeigt werden, daß die Binnenstrukturen in der Duplex-Untersuchung abhängig von der ursprünglichen Thromboseausdehnung waren. Man kann gut nachvollziehen, daß ausgeprägtere Thrombosen auch ausgeprägtere Veränderungen nach sich ziehen. Ein

signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Binnenstrukturen bei Patienten mit bzw. ohne Beschwerden konnte nicht gezeigt werden. Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Binnenstrukturen bei Patienten, die eine regelmäßige Kompression durchführten bzw. solche, die keine durchführten. Auch zeigten sich die Veränderungen im Sinne einer chronisch venösen Stauung nicht eindeutig abhängig von dem Lumengesamtscore des erkrankten Beines. Dies bestätigt die allgemeine Meinung, daß die Veränderungen der Venenwand nicht den bedeutenden Einfluß auf die Entwicklung einer CVI haben, wie es der popliteale Reflux hat [33].

4.4.4. Plethysmographie

Venöse Kapazität

Eine Verminderung der venösen Kapazität nach Thrombose tritt durch Wandveränderungen in den Leitvenen auf. In unserer Studie war die venöse Kapazität in der HeparinGruppe am erkrankten Bein signifikant vermindert. In der StreptokinaseGruppe konnte das Signifikanzniveau nicht erreicht werden. Franzeck et al. [28] berichteten, daß die venöse Kapazität am erkrankten Bein ab dem 3.Jahr nach Thrombose nicht mehr signifikant vermindert ist. Dies widerspricht unseren Ergebnisse zumindest in der HeparinGruppe. Jedoch muß erwähnt werden, daß das Patientenkollektiv von Franzeck auch isolierte Wadenvenenthrombosen umfaßte. Die StreptokinaseGruppe zeigte eine signifikant bessere venöse Kapazität am erkrankten Bein bei den 4-Etagenthrombosen, bei den 2- und 3-Etagenthrombosen zeigte sich der Trend einer besseren venösen Kapazität.

Venöser Ausstrom

Der venöse Ausstrom zeigt vergleichbare Resultate wie die venöse Kapazität. Er war ebenfalls in der HeparinGruppe am erkrankten Bein signifikant vermindert. In der StreptokinaseGruppe zeigte sich ein eindeutiger Trend zur Verminderung. Franzeck et al. [28] berichteten, daß der venöse Ausstrom innerhalb der 12-jährigen Nachbeobachtungszeit am erkrankten Bein immer vermindert war. Dies bestätigen unsere Ergebnisse, jedoch signifikant nur in der HeparinGruppe. Da der venöse Ausstrom in Zusammenhang mit der venösen Kapazität steht, sind die Ergebnisse von Franzeck et al., die nur eine Verminderung des Ausstromes und nicht der venösen Kapazität nach 12 Jahren zeigten, nicht ganz stimmig. Unsere Ergebnisse bestätigen den Zusammenhang zwischen Ausstrom und Kapazität. Im Therapievergleich zeigte die StreptokinaseGruppe einen signifikant besseren venösen Ausstrom am erkrankten Bein bei den 4-Etagenthrombosen, bei den 2- und 3-Etagenthrombosen zeigte sich der Trend zu einem besseren venösen Ausstrom.

Plethysmographische Klappenfunktion

In der HeparinGruppe zeigte das erkrankte Bein eine signifikant schlechtere Klappenfunktion als das gesunde Bein. In der StreptokinaseGruppe war dies nicht der Fall. Die Klappenfunktion am

erkrankten Bein unterscheidet sich nicht signifikant zwischen Heparin- und Streptokinasegruppe. Auffällig war, daß die Klappenfunktion am gesunden Bein in der Streptokinasegruppe signifikant schlechter war als in der Heparin-Gruppe ($p=0,032$). Eine Erklärung hierfür fehlt, da in der Duplex-Untersuchung ein Reflux popliteal am gesunden Bein jeweils nur bei einem Patienten der Heparin-Gruppe und einem Patienten in der Streptokinasegruppe vorkam.

Demnach scheinen die plethysmographischen Ergebnisse der Klappenfunktion nicht gut mit den tatsächlich vorliegenden Insuffizienzen zu korrelieren, vielmehr müssen hierbei noch andere Faktoren zugrunde liegen, die eine Umfangsvermehrung der Wade hervorrufen. Daß die Messungen selbst kein konstantes Ergebnis lieferte, ist ebenfalls denkbar.

4.5. Nebenwirkungen der Thrombolyse

Einer thrombolytischen Therapie steht man aufgrund schwerer Blutungskomplikationen allgemein eher zurückhaltend gegenüber. Laut einer Sammelstatistik von 13 randomisierten Studien mit 116 Patienten sind schwere Blutungskomplikationen 2,9 mal häufiger unter Thrombolyse als unter Heparin [30]. 2 tödliche intrazerebrale Blutungen traten bei 549 Patienten im Basler Kollektiv auf [21]. Nach der Sammelstatistik von Schulman kam es zu 0,7% tödlichen intrazerebralen Blutungen bei 1127 Thrombolysierten im Vergleich zu 0,2% bei 2305 Heparinisierten [80]. Jacobsen gab eine Altersabhängigkeit an, schwere Blutungskomplikationen kommen bei über 50-jährigen vor [44]. Eine Makrohämaturie trat unter Thrombolyse bei 10-20% der Patienten auf und zwang zum Studienabbruch [57, 58, 85]. Es fehlt der direkte randomisierte Vergleich zwischen Thrombolyse und Heparin bezüglich der schweren Blutungskomplikationen.

Die allgemeinen Nebenwirkungen der Streptokinasetherapie sind meistens unbedeutend, hierzu zählen Fieber, Krankheitsgefühl und allergische Reaktionen [58, 85]. Das Lungenembolierisiko ist vergleichbar mit dem Risiko unter Heparintherapie. Bei Beckenvenenthrombose ist es möglicherweise leicht erhöht gegenüber der alleinigen Antikoagulation [57, 58, 68, 79, 80, 85].

5. Zusammenfassung

Da wenige Studien über Spätergebnisse nach tiefer Beinvenenthrombose im Therapievergleich zwischen Streptokinase und Heparintherapie vorliegen, die insbesondere das gleiche Patientenkollektiv im Hinblick auf die Thromboselokalisation vergleichen, führten wir eine retrospektive Studie mit 137 Patienten durch. Insgesamt 32 Patienten mit der gleichen Thromboselokalisation wurden am Ende in die Ergebnisauswertung im Sinne einer „matched pairs“-Zuordnung einbezogen. Die Streptokinasetherapie zeigte einen signifikant besseren akuten Therapieerfolg bei der Auflösung der Thrombose. Die klinischen und hämodynamischen Untersuchungen der Spätergebnisse fanden nach durchschnittl. 6,1 Jahren statt. Von den 32 Patienten zeigten nach durchschnittl. 6,1 Jahren 43,8% einen unauffälligen äußeren Status, 31,1% zeigten eine CVI im Stadium I, 15,6 % eine CVI Stadium II und 9,4% hatten ein florides oder abgeheiltes venöses Ulcus. Bei 2-Etagenthrombosen zeigte die Streptokinasegruppe signifikant bessere Spätergebnisse des äußerer venösen Status, bei 3- und 4-Etagenthrombosen war der Trend zu besseren Spätergebnissen zu erkennen.

In der Duplex-Untersuchung zeigte sich der Trend, dass ein Reflux im Bereich der Vena poplitea häufiger in der Heparintherapie vorlag, es wiesen 56,5% der Patienten der Heparintherapie gegenüber 25% der Patienten der Streptokinasegruppe einen poplitealen Reflux auf. Die pathophysiologische Bedeutung des poplitealen Refluxes im Hinblick auf die Entwicklung der CVI wurde deutlich, ebenfalls die Abhängigkeit der Refluxentwicklung nach Lyse im Hinblick auf das Thrombosealter bei Lyse. Die Streptokinasegruppe zeigte signifikant weniger Binnenstrukturen im Bereich der tiefen Venen in der Duplex-Sonographie. Passend hierzu war die plethysmographisch gemessene venöse Kapazität und der venöse Ausstrom am erkrankten Bein nach Heparintherapie signifikant vermindert, nach Streptokinasetherapie war dies nicht der Fall. Bei den 4-Etagenthrombosen zeigte die Streptokinasetherapie eine signifikant bessere venöse Kapazität und einen signifikant besseren Ausstrom am erkrankten Bein gegenüber der Heparintherapie. Die subjektiven Beschwerden der Patienten unterschieden sich in beiden Therapiegruppen etwas, nach Streptokinasetherapie gaben weniger Patienten Schmerzen im betroffenen Bein an, eine Schwellungsneigung wurde in beiden Therapiegruppen etwa gleichhäufig angegeben. Im Hinblick auf das regelmäßige Tragen von Kompressionsstrümpfen bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. In dieser Studie deutete sich eine leichte Überlegenheit der Streptokinasetherapie gegenüber der Heparintherapie im Hinblick auf die Entwicklung eines PTS an. In den apparativen Untersuchungen, bei der Beurteilung des äußeren venösen Status und bei der Angabe von subjektiven Beschwerden war der Trend zu erkennen, daß die Streptokinasetherapie im Vergleich zur Heparintherapie etwas bessere Spätergebnisse lieferte. Eine deutliche Überlegenheit der Streptokinasetherapie zeigte sich jedoch nicht.

6. Ausblick

Wünschenswert wäre eine randomisierte prospektive Studie, die 2-,3- und 4 Etagenthrombosen einschließt. Der Einschluß von speziellen Lokalisationen ist aufgrund des eher seltenen Vorkommens und der schlecht vergleichbaren Folgen eher kritisch zu betrachten. Ebenfalls sollten Rezidivthrombosen nicht in die Studie mit eingeschlossen werden. Die Erfassung des initialen venösen Status muß gewährleistet sein. Studienendpunkt sollten neben dem akuten Therapieerfolg und den Nebenwirkungen der Therapie, die Entwicklung eines PTS nach einem längeren Beobachtungszeitraum sein. Neben der klinischen Beurteilung nach streng definierten PTS-Veränderungen, sollte die Erfassung subjektiver Beschwerden und die Erfassung einer Kompressionstherapie nicht fehlen, ebenso ist es notwendig die Ergebnisse funktionell zu untermauern, eine Duplex-Sonographie sollte nicht fehlen, die Plethysmographie ist ebenfalls wünschenswert.

Eine leichte Überlegenheit der UHSK-Therapie gegenüber der Heparintherapie im Hinblick auf die Entwicklung eines PTS ist zu vermuten, vor allem bei frischen Thrombosen, die noch nicht zu einer Beeinträchtigung der Klappenfunktion geführt haben. Junge Patienten profitieren von der Verhinderung eines PTS aufgrund gewonnener Lebensqualität. Auch sind bei jüngeren Patienten Blutungskomplikationen unter Lysetherapie seltener, so daß man eher zu einer Lysetherapie tendieren würde. Trotzdem sind tödliche Blutungskomplikationen bei einem nicht unbedingt vital bedrohlichen Krankheitsbild bei jüngeren Patienten eine sehr tragische Komplikation. Ob die Lysetherapie in Zukunft weiterhin Bedeutung bei der Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose haben wird, bleibt abzuwarten.

1. Arnesen H, Høisoth A, Ly B: Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis? Follow-up results of a prospective study. *Acta med. scand.* 211 (1982), 65.
2. Arnesen H, Heilo A, Jakobsen E, et al.: A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta med scand* 1978;203:457-63.
3. Barritt DW, Jordon SC: Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1:1309-15.
4. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J: A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287:324-327.
5. Bauer G: A roentgenological and clinical study of the sequels of thrombosis. *Acta chir scand* 1942;86, Suppl. 74,1-110.
6. Bauer G: Thirteen years experience of heparin therapy. In: Koller Th, Merz WR (Hrsg) *Thrombose und Embolie*. Schwabe, Basel
7. Beyth RJ, Conen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995;155:1031-7.
8. Biland L (1987): Zur Epidemiologie der venösen Thromboembolie, *Internist* 28:285-290, 1987
9. Bollinger A, Partsch H: *Initiale Lymphstrombahn*, Thieme 1984, Stuttgart
10. Bollinger A: *Funktionelle Angiologie*. Thieme 1979, Stuttgart
11. Bollinger A: Zur Diagnose und Therapie des postthrombotischen Syndroms. *Internist* 1987;28:344-355.
12. Bourde C, Medvedowsky JP, Jouve A (1955): L'évaluation des séquelles de phlébite après traitement anticoagulant. In: Koller Th, Merz WR (eds) *Thrombose und Embolie: Referate der I.Int.Tagung*, Basel 1954. Schwabe, Basel
13. Brakkee AJM, Kuiper JP: The influence of compressive stockings on the hemodynamics in the lower extremities. *Phlebology* 1988;3:147-153.
14. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis, *Lancet* 1997;349:759-62.
15. Brecht Th: Zur Behandlung postthrombotischer Zustandsbilder, *Therapiewoche* 1993, Nr.33, 86-92
16. Büller HR, Brandjes DPM, ten Cate JW: The post-thrombotic syndrome prevention by graded elastic stockings. *Proceedings of the 20th Congress of the International Union of Angiology, European Chapter, Beaune, France. October 6-8, 1993 (abstr.)*
17. Common HH, Seaman AJ, Rösch J, et al. Deep vein thrombosis treated with streptokinase or heparin: follow-up of a randomized study. *Angiology* 1976, 27:645-54.
18. Crafoord C: Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand* 79:28. 1936

19. Duckert F, Müller G, Nyman D, et al.: Treatment of deep vein thrombosis treated with streptokinase. *Brit Med J* 1975;1:479-81.
20. Ehringer H, Minar E: Die Therapie der akuten Becken-Bein-Venenthrombose. *Internist* 1987; 28:317-35.
21. Eichlisberger R, Widmer MT, Frauchiger B, Widmer LK, Jager K (1994): Spätfolgen der tiefen Venenthrombose: ein 13-Jahres Follow-up von 223 Patienten, *Vasa* 1994; 23(3):234-43
22. Ellerbroek U, Varady Z: Die Bedeutung der Wadenmuskelpumpe für den Venenblutabfluß aus den Beinen. *Phlebol Protokol* 1978;7:165.
23. Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P, et al.: A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: an interim report of a prospective trial. *Brit J Surg* 1979;66:838-43.
24. Fagrell B: Microcirculatory disturbances – the final cause for venous leg ulcers ? *Vasa* 11:101.
25. Fischer H: Venenleiden. Eine repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). Urban&Schwarzenberg 1981, München Wien Baltimore
26. Franke D, Lutze G, Grüngreiff K, et al: Die ultrahochdosierte intermittierende Streptokinasebehandlung der tiefen Venenthrombosen. *Intensivmedizin* 1991;28:110-4.
27. Franzeck UK, Bollinger A, Huch R, Huch A : Transcutaneous oxygen tension and capillary morphologic characteristics and density in patients with chronic venous incompetence. *Circulation* 1984;70:806.
28. Franzeck UK, Schalch I, Jager KA, Schneider E, Grimm J, Bollinger A (1996): Prospective 12-year follow-up study of clinical and hemodynamic sequelae after deep vein thrombosis in low-risk patients (Zurich study), *Circulation* 1996 Jan 1; 93(1): 74-9
29. Gallus A, Jackaman J, Tillet J, Mills W, Wycherley A: Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;II:1293-1296.
30. Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ, et al.: Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep vein venous thrombosis. *AJM* 1984; 76:393-7.
31. Grimm W, Schwieder G, Wagner T: Fibrinolytische Therapie tiefer Venenthrombosen mit Urokinase, ultrahochdosierter Streptokinase und rekombinatem Gewebefibrinogenaktivator. *Med Welt* 1995;46:150-5.
32. Gruber UF, Sturm V, Rem J, Schaub N, Rittmann WW (1975): *Bibl Haematologica* 41:98
33. Habscheid W: Stellenwert der Duplex-Sonographie in der Beinvenendiagnostik, *Dtsch.med.Wschr.* 1998;123:1185-1190.
34. Halse Th: Das postthrombotische Syndrom. *Z.Kreislaufforsch.* 1959;48:782.

35. Heimig T, Martin M, Fiebach BJO, et al.: Lyseblock-Technik . eine neue Methode der fibrinolytischen Behandlung mit Gewebeplasminogen-Aktivator (rt-PA). *Vasa* 1993;39:Suppl:23-8.
36. Heinrich F, Heinrich U. Ergebnisse der Nordbadischen Venen-Lyse-NBVL-Studie. Prospektive phlebographisch kontrollierte randomisierte multizentrische Prüfung der Wirkung von ultrahoch versus konventionell dosierter Streptokinase bei frischen Thrombosen in tiefen Bein- und Becken-Venen. *Med Klin* 1996;91:1-13.
37. Heinz m, Theiss W: Lysetherapie venöser Thrombosen. *Internist(Berlin)* 1996;37:567-73.
38. Heldal M, Seem E, Sandset PM, Abildgaard U: Deep vein thrombosis: a 7-year follow-up study. *J Intern Med* 1993;234:71-75.
39. Hirsh J: Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-74.
40. Hobbs JT: Surgery and sclerotherapy in the treatment of varicose veins, a random trial. *Arch Surg* 109:793.
41. Hull R, Delmore T, Genton E, et al.: Warfarin sodium versus low-dose heparin in the treatment of venous thrombosis. *New Engl J Med* 1979;301:855-8.
42. Hull R, Raskob G, Hirsh J: Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal -vein thrombosis. *New Engl J Med* 1986;315:1109-14.
43. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D: Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-1264.
44. Jacobsen BO: Thrombolytic treatment in venous thromboembolism. IN: Eklöf B, Gjöres JE, Thulesius O, Bergqvist D (eds) *Controversies in the management of venous disorders*. London: Butterworths 1989:116-26.
45. Järvinen P, Aromaa U, Roiha M, et al.: Streptokinase and concomitant oral anticoagulants in the treatment of deep venous thrombosis. *Klein.Wschr* 1978;56:801-4.
46. Johansson L, Nylander G, Hedner U et al.: Comparison of streptokinase with heparin: late results in the treatment of deep venous thrombosis. *Acta Med scand* 1982; 206:93-8.
47. Johnson BE, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr: Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one-to-six-year follow-up. *J Vasc Surg* 1995;21:307-313.
48. Jorpes JE (1955): One hundred years of research on blood coagulation leading to the present day anticoagulation therapy in thrombosis. In: Koller Th, Merz WR (eds) *Thrombose und Embolie: Referate der I.Int.Tagung, Basel 1954*. Schwabe, Basel
49. Kakkar VV, Flanc C, Howe CT, et al.: Treatment of deep vein thrombosis: a trial of heparin, streptokinase and arvin. *Brit Med J* 1969;1:806-10.
50. Kakkar VV, Lawrence MS: Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. *Am J Surg* 1985; 150:54-63.

51. Kriessmann A: Periphere Phlebodynamometrie, Grundlagen, Technik, Leistungsbreite. Vasa 1975, Suppl, 4:1
52. Kriessmann A, Rupp H: Natural course of venous drainage insufficiency in pelvic and leg deep vein thrombosis, Vasa 1977;6:2,124-7.
53. Lagerstedt C, Olsson CG, Fagher B, Norgren I, Tengborn I: Recurrence and late sequelae after first-time deep vein thrombosis: relationship to initial signs. Phlebology 1993;8:62-67.
54. Leizorovicz A, Simonneau G, Decousus H, Boissel JP: Comparison of efficacy and safety of low molecular heparins and unfractionated heparin in initial treatment of deep venous thrombosis: a meta-analysis. Br Med J 1994;309:648-651
55. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J: Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins. A meta-analysis. Arch Intern Med 1995;155:601-607
56. Leu HJ: Spontanrekanalisation thrombotischer Venenverschlüsse in pathologisch-anatomischer Sicht. Zentralbl Phlebol Proktol 1968; 7:52
57. Marbet G, Duckert F. The development of thrombolytic treatment in venous thrombosis. Experiences with SK-based regimens. Vasa 1986;15:359-64
58. Marbet G, Eichlisberger R, Duckert F, et al: Side effects of thrombolytic treatment with porcine plasmin and low dose of streptokinase. Thromb Haemostas 1982;48:196-200.
59. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V et al.: Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy, J.Lab.Clin.Med. 89, 1018-29, 1977
60. Martin M, Fiebach BJO (Hrsg): Die Kurzzeitlyse mit ultrahoher Streptokinase Dosierung zur Behandlung peripherer Arterien- und Venenverschlüsse. Bern: Hans Huber 1988.
61. Martin M: PHLEKO-/PHLEFI-Studien Vasa 1997;49:Suppl:5-39.
62. Martin M: Thrombolytische Therapie venöser Thrombosen. Med Welt 1995; 46:78-86.
63. May R, Kriessmann A: Periphere Venendruckmessung, Thieme 1973, Stuttgart
64. May R, Nissl R (1959): Die Phlebografie der unteren Extremität. Thieme, Stuttgart
65. Minar E, Ehringer H, Marosi L, et al.: Thrombolyse mit Urokinase bei akuter Phlebothrombose. Vasa 1984;13:41-6.
66. Monreal M, Martorell A, Callejas J, et al.: Venographic assessment of deep vein thrombosis and risk of developing post-thrombotic syndrome: a prospective study, J Intern Med 1993;233:233-238.
67. Morawitz P: Thrombose. In: Koch E (Hrsg): Verh Dt Ges Kreisf-Forsch. Steinkopff, Dresden S. 80
68. Ott P, Eldrup E, Oxholm P, et al: Streptokinase therapy in the routine management of deep venous thrombosis in the lower extremities. Acta med scand 1986;219:295-300.
69. Partsch H, Mostbeck A: Constriction of varicose veins and improvement of venous pumping by dihydroerotamine. Vasa 1985; 14:74.

70. Partsch H: Tiefe Beinvenenthrombose – Diagnose und Therapie. *Acta Med Austriaca* 1999, Heft 2, Themenheft:“Thrombose und Embolien“:41-46.
71. Pilger E, Decrinis M, Obernosterer A, et al.: Thrombolysis in deep venous thrombosis. *Vasc Med Rev* 1990;1:167-78.
72. Porter JM, Rutherford RB, Clagett GP, Cranley JJ Jr, O`Donnell TF, Raju S, Zierler RE, Browse N, Nicolaides A: Reporting standards in venous disease. *J Vasc Surg* 1988;8:172-181.
73. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al.: The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
74. Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G:Thrombolytic effect of streptokinase as evaluated by phlebography of deep venous thrombi of the leg. *Acta chir scand* 1970;136:173-80.
75. Robertson BR, Nilsson IM, Nylander G:Value of streptokinase and heparin in treatment of acute deep venous thrombosis: A coded investigation. *Acta chir scand* 1968; 134:203-8
76. Rösch J, Dotter CT, Seaman Aj, et al.: Healing of deep venous thrombosis: venographic findings, in a randomized study comparing streptokinase and heparin. *AJR* 1976; 127:553-8.
77. Schulman S, Granqvist S, Juhlin-Dannfelt A, Lockner D:Long-term sequelae of acute venous thrombosis treated with heparin or low-dose streptokinase. *Acta Med Scand* 1986;219:349-357.
78. Schulman S, Lockner D, Granqvist et al.: A comparative randomized trial of low-dose versus high-dose streptokinase in deep vein-thrombosis of the thigh. *Thromb Haemost* 1984;51:261-5.
79. Schulman S: Treatment of deep vein thrombosis. In:Pharmacological treatment of venous thromboembolism. National board of health and welfare drug information committee, Sweden;1988:71-100.
80. Schulman S:Studies on the medical treatment of deep vein thrombosis. Thesis. *Acta med scand* 1985; Suppl.704.
81. Schwieder G, Grimm W, Siemens HJ, et al. :Intermittent regional therapy is not superior to systemic thrombolysis in deep vein thrombosis – a German multicenter trial. *Thromb Haemost* 1995;74:1240-3.
82. Seed W:Pulmonary Embolism.Part 1 *Vasc Med Rev* 1991;2:71-83.
83. Sidorov J: Streptokinase vs Heparin for deep venous thrombosis. Can lytic therapy be justified ? *Arch Inter Med* 1989; 149:1841-5.
84. Siragusa S, Cosmy B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg G: Low molecular weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996;100:269-277.
85. Six P, Marbet GA, Walter M, et al.:Nebenwirkungen bei verschiedenen Thrombolysenmethoden. In:Neuhaus K, Duckert F (Hrsg) *Blutgerinnung und Antikoagulation* . Stuttgart:Schattauer 1976:111-130.

86. Stehle G, Schettler G.: Review and current status of thrombolytic therapy with streptokinase. Tokai J Exp Clin Med 1986;11:51-66.
87. Strandness DE, Langlois Y, Cramer M, Randlett A, Thiele BI: Long-term sequelae of calf vein thrombosis. JAMA 1983;250:1289-1292.
88. Theiss W: Thrombolysetherapie tiefer Venenthrombosen. Internist(Berlin) 1992;33:225-231.
89. Thiele C, Theiss W, Kurfürst-Seebauer R: Langzeitergebnisse nach fibrinolytischer Behandlung tiefer Venenthrombosen im Becken-Bein-Bereich. VASA 1989;18:48-55.
90. Tibbutt DA, Williams EW, Walker MW, et al.: Controlled trial of ancrod and streptokinase in the treatment of deep vein thrombosis of lower limb. Brit J Haematol 1974; 27:407-14.
91. Tilsner V: Conservative treatment of deep leg thromboses, Dtsch Med Wschr 1980, 105:4,112-13.
92. Trübstein G, Trübstein R, Wilgalis M et al.: Die fibrinolytische Therapie mit Streptokinase und Urokinase bei tiefer Beinvenenthrombose. Med Klin 1986;81:79-84.
93. Tsapogas MJ, Peabody RA, Wu KT, et al.: Controlled study of thrombolytic therapy in deep vein thrombosis. Surgery 1973; 74:973-84.
94. Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J, et al: Tissue plasminogen activator (et-PA) vs. Heparin in deep vein thrombosis. Chest 1990;97:Suppl:172S-5S.
95. van Ramhorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Eikelboom BC (1994): The development of valvular incompetence after deep vein thrombosis: a follow-up study with duplex scanning, J-Vasc-Surg. 1994 Jun; 19(6): 1059-66
96. Verhaeghe R, Besse P, Bounameoux H et al: Multicenter pilot study of the efficacy and safety of systemic rt-PA administration in the treatment of deep vein thrombosis of the lower extremities and/or pelvis. Thromb Res 1989;55:5-11.
97. Verstraete M: Thrombolytic therapy of non-cardiac disorders. Baillière`s Clin Haematol 1995;8:413-24.
98. Virchow R: Die Cellularpathologie - Zwanzig Vorlesungen. Berlin 1858.
99. Virchow R: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin. Frankfurt 1856.
100. Watz R, Savidge GF: Rapid thrombolysis and preservation of valvular venous function in high deep vein thrombosis: a comparative study between streptokinase and heparin therapy. Acta med scand 1979;205:293-8.
101. Weidmann B, Jansen W, Burkhard F, Tauchert M: Lysetherapie bei tiefen Beinvenenthrombosen, Med Klin 1999;94:140-9.
102. Widmer et al. (1985): Zum Schicksal des Patienten mit tiefer Venenthrombose, DMW 1985, 110. Jg., Nr.25, S.993-997
103. Widmer LK, Stähelin HB, Nissen C, da Silva A: Venen-, Arterien-Krankheiten, koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Prospektiv epidemiologische Untersuchung Basle Study I-III, Huber 1981, Bern Stuttgart Wien

104. Widmer LK: The treatment of venous thrombosis: angiological aspects. Sandoz Triangle 1977; 16:47-61.
105. Wuppermann T: Varizen, Ulcus cruris und Thrombose. Springer 1986, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo
106. Zilliakus H: On specific treatment of thrombosis and pulmonary embolism with anticagulants with particular reference to postthrombotic sequelae: Results of 5 years treatment of thrombosis and pulmonary embolism at a series of swedish hospitals during years 1940-1945. Acta med scand 1946; Suppl 171.
107. Zimmermann R, Gürsoy A, Horn A et al: Fibrinolytic therapie of deep vein thrombosis with continous intravenous infusion of a recombinant tissue plasminogen activator, Semin Thromb Hemost 1991;17:48-54.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg

Arnold, Aumüller, Basler, Baum, Engel, Eschenbach, Eschenbach, Feuser, Ganz, Geus, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Happle, Huffmann, Kern, Kleinsasser, Klenk, Kraus, Krieg, Kroll, Lang, Lennartz, Netter, Pohlen, Riedmiller, Schachtschabel, Schäfer, Schmidt, Schulz, Seitz, Thomas, Von Wichert, Zelder;

in Fulda Arps, Bohner, Bonzel, Dölp, Draf, Fassbinder, Haas, Jaspersen, Langohr, Rumpf, Stegmann, Töllner, Wallenfang, Wörsdörfer.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jan André Schmidt-Lucke, der mir das Thema überlassen hat und es mir ermöglicht hat, die vorliegende Arbeit anzufertigen. Ich danke ihm, daß er mir stets als Ansprechpartner zur Seite stand und durch seine engagierte Betreuung maßgeblich an der Fertigstellung der Arbeit beteiligt war.

Ebenso möchte ich den Mitarbeitern der Medizinischen Poliklinik danken, die meinem Anliegen stets mit Freundlichkeit und Unterstützung begegneten.

Danken möchte ich ebenfalls meinen Eltern, meinem verstorbenen Vater Dr. med. Josef Gregor Müller, der für mich im medizinischen Bereich immer ein Vorbild war und mich bei den Anfängen meines Studiums begleitet hat. Ebenso danken möchte ich meiner Mutter, die durch Ihre Unterstützung das Beenden meines Studiums und die Erstellung dieser Arbeit ermöglicht hat.