

Institut für Röntgendiagnostik der Technischen Universität München,  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Rummeny)  
Abteilung für Interventionelle Radiologie  
(Leiter: Univ.-Prof. Dr. H. Berger)

**ENDOVASKULÄRE FIBRINOLYSE THERAPIE IN  
KOMBINATION MIT MECHANISCHEN VERFAHREN ZUR  
REKANALISATION AKUTER UND SUBAKUTER,  
ARTERIELLER, PERIPHERER GEFÄSSVERSCHLÜSSE**

Heinz-Peter Engels

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Univ.-Prof. Dr. H. Berger  
2. Univ.-Prof. Dr. P.C. Maurer

Die Dissertation wurde am 11.12.2001 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.01.2002 angenommen.

**Meinen Eltern und meiner Großmutter**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1. Allgemeiner und historischer Überblick</b>	<b>6</b>
<b>1.2. Problemstellung</b>	<b>8</b>
<b>2. Material und Methoden.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Patientenkollektiv</b>	<b>9</b>
<b>2.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung</b>	<b>9</b>
<b>2.1.2. Risikofaktoren</b>	<b>10</b>
<b>2.1.3. Verschlußbeschreibung</b>	<b>11</b>
<b>2.2. Voruntersuchung</b>	<b>13</b>
<b>2.2.1. Anamnese und klinische Untersuchungsparameter</b>	<b>13</b>
<b>2.2.2. Apparative Untersuchung</b>	<b>15</b>
<b>2.3. Material</b>	<b>16</b>
<b>2.3.1. Führungsdrähte und Katheter</b>	<b>16</b>
<b>2.3.2. Medikation und Pharmakokinetik</b>	<b>17</b>
<b>2.3.2.1. rtPA</b>	<b>19</b>
<b>2.3.2.2. Urokinase (UK)</b>	<b>19</b>
<b>2.4. Methodik</b>	<b>20</b>
<b>2.4.1. Punktionstechnik/Zugangsplanung</b>	<b>20</b>
<b>2.4.2. Fibrinolyse</b>	<b>21</b>
<b>2.4.2.1. Konventionelle intraarterielle Fibrinolysetherapie</b>	<b>21</b>
<b>2.4.2.2. Mechanisch unterstützte Spray-Fibrinolyse</b>	<b>22</b>
<b>2.4.2.3. Durchführung der Fibrinolysetherapie</b>	<b>23</b>
<b>2.4.2.4. Erfolg der Intervention</b>	<b>23</b>
<b>2.4.2.5. Dosierung</b>	<b>23</b>
<b>2.4.4. Reverschlußprophylaxe</b>	<b>23</b>
<b>2.5. Weiterführende Behandlungsmethoden</b>	<b>24</b>
<b>2.5.1. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und Stentimplantation</b>	<b>24</b>
<b>2.5.2. Aspirationsthrombektomie (PAT)</b>	<b>25</b>
<b>2.5.3. Hydrodynamische Thrombektomieverfahren</b>	<b>26</b>
<b>2.6. Statistische Methoden</b>	<b>27</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1. Verschlußalter und AVK-Stadien nach Fontaine</b>	<b>28</b>
<b>3.2. Lage, Länge und Art des Gefäßverschlusses</b>	<b>29</b>
<b>3.3. Thrombolysezeit</b>	<b>31</b>
<b>3.4. Medikamentenvergleich</b>	<b>31</b>
<b>3.5. Punktionstechnik</b>	<b>32</b>
<b>3.6. Lysekatheter</b>	<b>32</b>
<b>3.7. Lokale Thrombolyse und additive Verfahren</b>	<b>36</b>
<b>3.8. Komplikationen</b>	<b>40</b>
<b>3.9. Alters- und Geschlechterverteilung</b>	<b>42</b>
<b>3.10. Risikofaktoren</b>	<b>43</b>
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1. Therapieergebnisse</b>	<b>46</b>
<b>4.2. Einflußfaktoren auf die Therapie</b>	<b>53</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>57</b>
<b>6. Liste der verwendeten Akronyme .....</b>	<b>60</b>
<b>7. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>61</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Boxplot: Alters- und Geschlechterverteilung.....	9
Abbildung 2: Aufteilung der Risikofaktoren (RF) .....	10
Abbildung 3: Anzahl der einzelnen Risikofaktoren (RF).....	11
Abbildung 4: Verteilung der Verschlusslänge.....	11
Abbildung 5: Verteilung der klinische Symptome .....	13
Abbildung 6: Verteilung der Symptombdauer.....	14
Abbildung 7: Stadieneinteilung nach Fontaine.....	14
Abbildung 8: Verteilung nach Verschlussarten durch klinische Untersuchung.....	15
Abbildung 9: verschiedene Führungsdrähte .....	16
Abbildung 10: Mehrlochkatheter mit definiertem Segment mehrerer, verschieden angeordneter Seitenlöcher.....	17
Abbildung 11: Mehrlochkatheter mit 10cm langem, röntgendicht markiertem Spraylysesegment.....	17
Abbildung 12: Schema der lokalen und systemischen Fibrinolyse .....	18
Abbildung 13: Punktionstechnik nach Seldinger-Technik .....	20
Abbildung 14: Antegrade Punktion der A.femoralis communis und Sondierung der A.femoralis superficialis.....	21
Abbildung 15: Schematische Darstellung einer konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse über einen im proximalen Thrombus platzierten Endlochkatheter.....	22
Abbildung 16: Schematische Darstellung einer intraarteriellen Sprayfibrinolyse.....	22
Abbildung 17: Stenose in der linken A. poplitea nach erfolgreicher primärer Fibrinolyse- therapie, die Ballon-Dilatation und das Ergebnis nach erfolgreicher PTA.....	24
Abbildung 18: Implantation eines Palmaz-Iliacal-Stentes bei verbliebener Reststenose.....	25
Abbildung 19: Lyseinduzierte distale Embolie in der A.tib. ant. und Ergebnis nach erfolgreicher Aspiratiosthrombektomie (PAT).....	25
Abbildung 20: Distales Ende des 2-lumigen Hydrolyser <sup>®</sup> -Katheters (Fa. Cordis). .....	26
Abbildung 21: Schematische Darstellung des 2-lumigen Hydrolyser <sup>®</sup> -Katheters (Fa. Cordis)...	26
Abbildung 22: Venturieffekt bei einem OASIS-Katheter .....	27
Abbildung 23: Therapieerfolg korreliert mit verwendetem Medikament.....	31
Abbildung 24: Therapieerfolg korreliert mit verschiedenen Applikationsarten.....	32
Abbildung 25: Therapieerfolg korreliert mit Verschlusslänge bei verschiedenen Applikationsarten.....	33
Abbildung 26: Thrombolysezeit korreliert mit Verschlusslänge bei verschiedenen Applikationsarten.....	34
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der verschiedenen Lysetechniken .....	35
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der verschiedenen Lysetechniken bei Bypassverschlüssen über 21cm.....	36
Abbildung 29: Erfolg der einzelnen weiterführenden Behandlungen .....	37
Abbildung 30: Erfolg aller weiterführenden Behandlungen .....	38
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Therapiekombinationen gegenüber konventionelle Lysetherapie .....	39
Abbildung 32: Altersgruppenverteilung .....	42

Tabelle 1: Verschlußort.....	12
Tabelle 2: Dosisschema .....	23
Tabelle 3: Primäre Rekanalisationsrate korreliert mit Stadieneinteilung nach Fontaine.....	28
Tabelle 4: Medikamentendosis korreliert mit Stadieneinteilung nach Fontaine .....	29
Tabelle 5: Therapieerfolg korreliert mit Lage und Länge des Gefäßverschlusses .....	30
Tabelle 6: Medikamentendosis bei konventioneller und Spray-Fibrinolyse.....	36
Tabelle 7: Medikamentendosis bei Anwendung additiver Verfahren .....	39
Tabelle 8: Klinisch relevante Komplikationen und Behandlungsmaßnahmen .....	40
Tabelle 9: Komplikationen in Abhängigkeit von der Medikamentendosis .....	41
Tabelle 10: Therapieerfolg nach Altersgruppen .....	42
Tabelle 11: Therapieerfolg nach einzelnen Risikofaktoren .....	43
Tabelle 12: Therapieerfolg nach Anzahl der Risikofaktoren .....	44
Tabelle 13: Rekanalisationsraten für UK und rtPA.....	46
Tabelle 14: Thrombolysezeit bei UK- und rtPA-Thrombolyse .....	47
Tabelle 15: Komplikationsraten bei UK- und rtPA-Thrombolyse .....	48
Tabelle 16: Rekanalisationsraten für konventionelle und Spray-Fibrinolyse.....	50
Tabelle 17: Komplikationsrate für konventionelle und Spray-Fibrinolyse .....	51
Tabelle 18: Rekanalisationsraten für Bypass- und originäre Gefäßverschlüsse.....	54
Tabelle 19: Rekanalisationsraten nach Lokalisation des Gefäßverschlusses .....	55

## **1. Einleitung**

### **1.1. Allgemeiner und historischer Überblick**

Die Arteriosklerose spielt sich klinisch vorwiegend an den zerebralen, koronaren und peripheren Arterien ab. Durch häufiges Auftreten und durch den großen Anteil sowohl an Morbidität als auch an Mortalität zivilisierter Bevölkerung geriet die Arteriosklerose in einen der Brennpunkte moderner Forschung. Eine monoätiologische Betrachtungsweise wird den komplexen pathogenetischen Vorgängen der Arteriosklerose nicht gerecht. Es existiert eine Vielzahl von endogenen und exogenen Risikofaktoren. Die wichtigsten Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Hyperurikämie, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchinhalation und Adipositas (15, 64, 73).

Zur wissenschaftlich noch nicht gesicherten Pathogenese der Arteriosklerose existieren einige theoretische Ansätze. Nach der Infiltrationstheorie oder nach der Perfusionstheorie bewirken Veränderungen des Gefäßinhaltes (Druckveränderungen, Wirbelveränderungen, Hyperlipidämie, usw.) Läsionen des Endothels. Dies führt zu einer gesteigerten Materialinfiltration der Gefäßwand. Dadurch wird eine metabolische und zelluläre Reaktion der Gefäßwand hervorgerufen. Diese Reaktion können Intimaödem, Synthesesteigerung saurer Mukopolysaccheride, Ausfällung von Lipoproteinen, Fibrinogen oder Albumin sein. Außerdem kann es zur Proliferation von Muskel- und Bindegewebszellen mit gesteigerter Kollagen- und Elastinsynthese kommen. Die Endstadien gehen von einer zunehmenden Lipidose über Nekrosen, Ulzerationen bis hin zur Verkalkung der Gefäße.

Ein zweiter theoretischer Ansatz geht davon aus, daß primäre Veränderungen der Intima oder des Endothelfilms mit Ablagerungen von Thrombozyten und Fibrin eine Bindegewebsproliferation auslösen. Es entstehen sklerotische Beete als organisierte parietale Thromben. Sekundäre Veränderungen sind dann wieder Lipidose der Gefäßwand usw.

Möglicherweise ist die Arteriosklerose als Folge einer primären krankhaften Veränderung der Gefäßwand zu sehen. Hypertonie und Hyperlipidämie können den Prozeß noch verstärken. Die intimalen Myozyten bzw. Bindegewebszellen proliferieren aus unbekannter Ursache und bilden vermehrt kollagene Fasern und Mukopolysaccheride sowie Lipide.

Nach neueren Erkenntnissen wird in der Pathogenese der Wechselwirkung zwischen Thrombozyten und der Gefäßwand eine maßgebliche Rolle beigemessen. Die Thrombozyten werden auch als „hyperaktiv“ bezeichnet. Eine mögliche Prävention könnte evtl. auch Frühstadien der Arteriosklerose zurückbilden.

Die Therapie der Komplikationen der Arteriosklerose, der Gefäßstenose oder dem Gefäßverschluß, basiert heute auf drei Säulen. Neben der konservativen, medikamentösen Therapie und den chirurgischen Behandlungskonzepten (59) haben sich in den letzten Jahren minimal-invasive Therapieverfahren etabliert. Alle Therapieformen sind nur symptombezogen und greifen nicht an der Ursache der Arteriosklerose an.

1933 beschrieb Tillett (82) zum ersten Mal die fibrinolytischen Eigenschaften von Streptokinase (SK), die er aus  $\beta$ -haemolisierenden Streptokokkenkulturen gewonnen hatte. Johnson (43) veröffentlichte 1959 erste erfolgreiche Ergebnisse einer systemische Fibrinolysetherapie mit Streptokinase bei akuten arteriellen Gefäßverschlüssen. Anfang der sechziger Jahre konnten Rossolleck (67) und Gottlob (31) bei in-vitro-Analysen zeigen, daß Streptokinase auch bei operativ gewonnenen älteren Thromben wirkt. Ende der sechziger Jahre wurden Arbeiten mit ersten erfolgreichen systemischen Thrombolysetherapien älterer Gefäßverschlüsse von Ehringer (27) und Schoop (70) publiziert. Die lokale intraarterielle Katheterlyse mit einer niedrigen Medikamentendosis (low-dose) wird durch die Arbeiten von Dotter (23) und Hess (37) in den siebziger Jahren erstmals beschrieben. 1980 berichtet Fiessinger (29) über die erste Fibrinolysetherapie mit dem Medikament Urokinase (UK). Hess (38) veröffentlicht 1982 erste Therapieergebnisse mit einer fraktionierten low-dose-Bolus-Injektion direkt in den Thrombus. Bei dem Vergleich von SK und UK beschreibt Breda (13) 1987 weniger allergische Nebenwirkungen und eine höhere Rekanalisationsrate bei der Verwendung von UK. Mitte der achtziger Jahre berichtet Risius (65) über erste Therapieergebnisse mit dem Fibrinolytikum rtPA (recombinated tissue plasminogen activator). In den Arbeiten von Meyerovitz (52), Hess (36), Krause (46), Graor (32), Schweizer (71) und in der STILE-Studie (81) wurden rtPA und UK verglichen. 1989 berichtet Bookstein (10) erstmalig über die Puls-Spray-Lyse, eine Weiterentwicklung der kontinuierlichen Fibrinolysetherapie. Es wurden wiederholt klinische Studien durchgeführt, welche die Vorteile dieser neuen Applikationsform (2, 3, 10, 14, 44, 56, 66, 79, 86, 89, 90) beschrieben.

Neben der fibrinolytischen Therapie wurden auch mechanische Verfahren zur Behandlung peripherer arterieller Verschlüsse und Stenosen entwickelt. Dotter (22) berichtete 1964 erstmals über die perkutane Rekanalisation peripherer arterieller Gefäßverschlüsse mittels koaxial übereinander geschobener Katheter unterschiedlicher Größe. Durch Arbeiten von Zeitler (91) und vor allem Grünzig (33) wurde diese Technik zu der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) modifiziert.

Die PTA ist heute das Standardverfahren zur Beseitigung von Gefäßstenosen. 1984 berichtet Sniderman (74) erstmals über die perkutane Aspirationsthrombektomie und 1993 stellt Reekers (62) Therapieergebnisse mit einem hydrodynamische Thrombektomieverfahren vor. In den letzten 15 Jahren wurden noch andere minimal-invasive Therapieverfahren wie die Plaqueablation durch Laserenergie oder die Thrombendarterektomie mittels rotierender Katheter entwickelt.

## **1.2. Problemstellung**

In der vorliegenden Arbeit wurden bei Patienten mit akuten (max. 120h) oder subakuten peripheren arteriellen Gefäßverschlüssen die therapeutischen Ergebnisse der Fibrinolytika Urokinase und recombinated tissue plasminogen activator (rtPA) verglichen und Vorteile verschiedener Therapiekombinationen analysiert. Hierfür waren die primäre Rekanalisationsrate, die Thrombolysezeit und die verabreichte Medikamentendosis ausschlaggebend. Es wurde auch die Auswirkung verschiedener Einflußfaktoren auf das Therapieergebnis wie Patientenalter, Risikofaktoren, Alter und Art der Gefäßverschlüsse, usw. untersucht.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patientenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum von Januar 1996 bis August 1998 wurden 90 akute und subakute arterielle Gefäßverschlüsse der Becken-Bein-Strombahn bei 70 Patienten durch eine endovaskuläre Fibrinolysetherapie behandelt. In 29 Fällen lag ein peripherer Bypassverschluß vor. Die klinischen Daten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten erfaßt und analysiert.

#### 2.1.1. Alters- und Geschlechterverteilung

Unter den 90 Behandlungsfällen waren 38 Frauen (42,2%) und 52 Männer (57,8%). Das Alter lag bei den weiblichen Patienten zwischen 37 und 86 Jahren (Mittelwert: 70,92 Jahre, Standardabweichung: 10,54), bei den 52 Männern zwischen 38 und 93 Jahren (Mittelwert: 59,73 Jahre, Standardabweichung: 12,73).

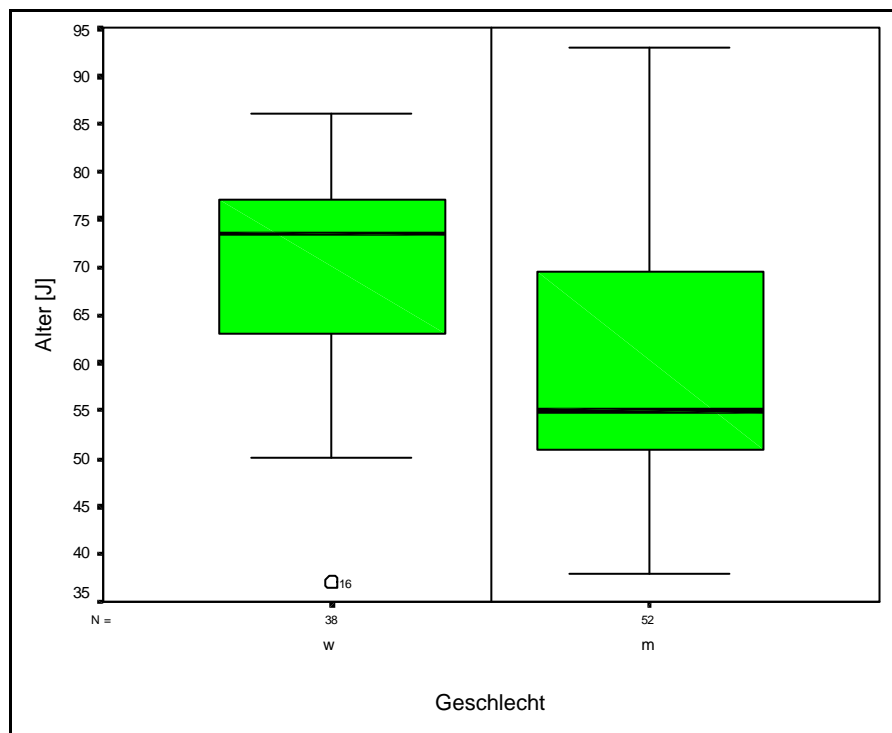


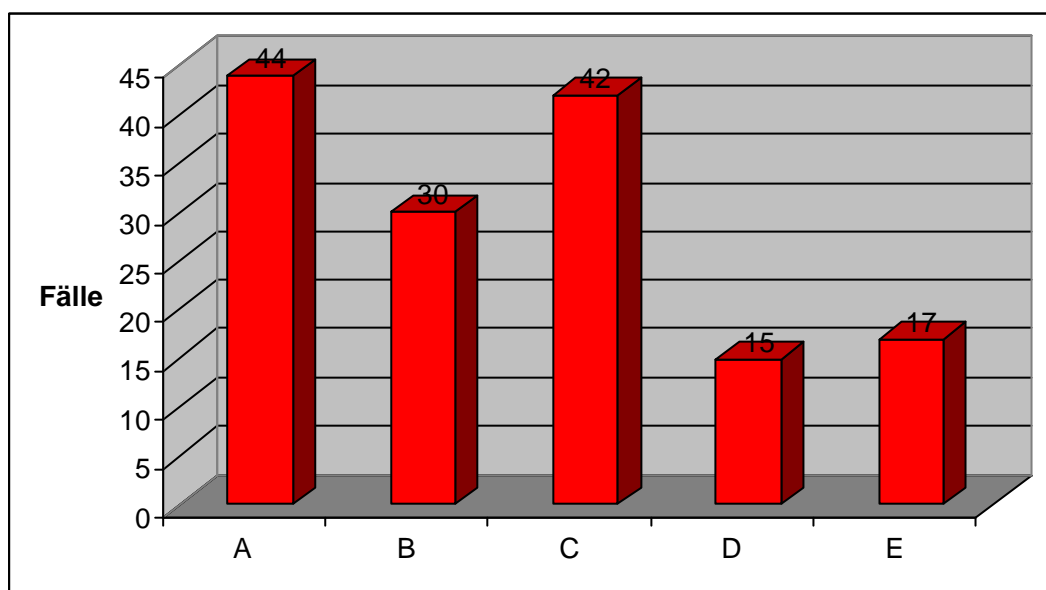
Abbildung 1: Boxplot: Alters- und Geschlechterverteilung

### 2.1.2. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas wurden erfaßt und die Anzahl der Risikofaktoren pro Patienten errechnet.

Bei 2 Patienten (2,2%) waren keinerlei Angaben über Risikofaktoren dokumentiert. 10 Patienten (11,4%) hatten keinen der oben genannten Risikofaktoren.

Nikotinabusus lag bei 44 Patienten (50%) vor. An Fettstoffwechselstörungen waren 30 Patienten (34,1%) erkrankt. Eine arterielle Hypertonie lag bei 42 Patienten (47,7%), Diabetes mellitus bei 15 Behandelten (17%) vor. 17 Patienten (19,3%) litten an Adipositas.



A	Nikotinabusus
B	Fettstoffwechselstörungen
C	arterielle Hypertonie
D	Diabetes mellitus
E	Adipositas

Abbildung 2: Aufteilung der Risikofaktoren (RF) (Mehrfachnennung möglich)

Die größte Gruppe (n=31; 35,2%) hatte einen Risikofaktor. Bei 29 (33,0%) behandelten Patienten traten zwei, bei 14 (15,9%) drei und bei 4 (4,5%) vier Risikofaktoren auf. Es wurden 10 Behandlungen bei Patienten ohne Risikofaktoren durchgeführt (11,1%).

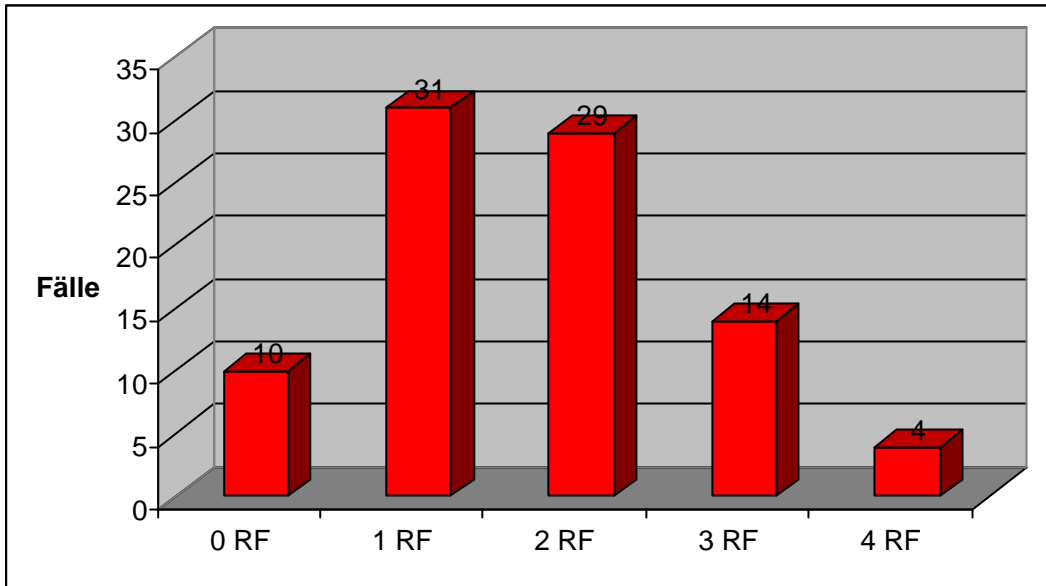


Abbildung 3: Anzahl der einzelnen Risikofaktoren (RF)

### 2.1.3. Verschlußbeschreibung

Die Länge der Bypassverschlüsse bewegte sich zwischen 15cm und 35cm. (Mittelwert: 27,1cm, Standardabweichung 4,92). Bei Gefäßverschlüssen in originären Gefäßen lag die Verschlusslänge zwischen 2cm und 20cm (Mittelwert: 8,57cm, Standardabweichung 4,12). Im Gesamtkollektiv lag die Verschlusslänge zwischen 2cm und 35cm (Mittelwert: 14,54cm; Standardabweichung: 9,74; Median 10,0cm).

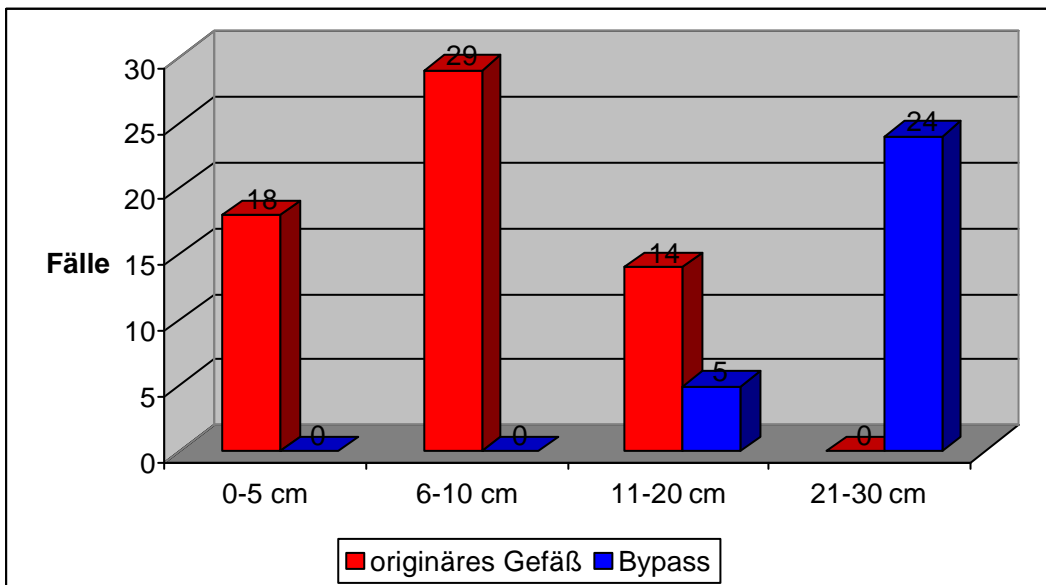


Abbildung 4: Verteilung der Verschlußlänge

Die Häufigkeit der verschiedenen Gefäßsegmente zeigt die nachfolgende Tabelle auf.

Gefäßsegment	Anzahl (n)	Verschlusslänge (Max., Min./ MW/ Standardabweichung)
A. iliaca com.	2	10cm, 4cm / 7cm / 4,24
A. iliaca ext.	5	7cm, 4cm / 5,8cm / 1,3
A. femoralis com.	1	12cm, 12cm / 12cm / –
A. femoralis sup.	25	20cm, 3cm / 10,22cm / 4,17
A. poplitea	20	20cm, 2cm / 8,05cm / 4,31
Trifurcatio	3	6cm, 2cm / 4,33cm / 2,08
A. tibialis ant.	5	10cm, 4cm / 7,6cm / 2,61
fem.-pop-I-Bypass*	21	35cm, 20cm / 28,29cm / 4,15
fem.-pop-II-Bypass**	3	25cm, 15cm / 20cm / 5,0
fem.-pop-III-Bypass***	4	30cm, 22cm / 28cm / 4,0
fem.-crur.-Bypass****	1	20cm, 20cm / 20cm / –
Insgesamt	90	35cm, 2cm / 14,54cm / 9,74

Tabelle 1: Verschlussort

- \* Bypass zwischen Arteria femoralis und Arteria poplitea oberhalb des Kniegelenkspaltes
- \*\* Bypass zwischen Arteria femoralis und Arteria poplitea in der Höhe des Kniegelenkspaltes
- \*\*\* Bypass zwischen Arteria femoralis und Arteria poplitea unterhalb des Kniegelenkspaltes
- \*\*\*\* Bypass zwischen Arteria femoralis und einer cruralen Arterie

Die Verschlussursache von 74 Fällen waren Thrombosen auf dem Boden einer arteriosklerotischen Gefäßläsion. Bei 16 Fällen lag eine Embolie als Ursache für den Gefäßverschluss vor. Die Emboliequelle war in 9 Fällen dokumentiert worden. Ein Bauchortenaneurysma war in 7 Fällen (7,8 %), ein Aneurysma der Arteria iliaca communis bei einem Fall (1,1%) die Emboliequelle. Bei einem weiteren Behandlungsfall kam der Embolus aus dem Herzen. Bei 7 Fällen mit embolischen Verschlussgenese war die Emboliequelle nicht dokumentiert.

## 2.2. Voruntersuchung

Anamneseerhebung, klinische Untersuchung sowie dopplersonographische Untersuchung wurden in den überweisenden Abteilungen des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt.

### 2.2.1. Anamnese und klinische Untersuchungsparameter

Es wurden neben Schmerz und Sensibilitätsstörungen, verändertes Hautkolorit und Temperatur am betroffenen Unterschenkel erfaßt. 77 Patienten (85,6%) hatten Schmerzen, 23 Patienten (25,6%) Sensibilitätsstörungen am betroffenen Bein. Ein verändertes Hautkolorit (leichte Hautblässe oder stark marmorierte Haut) war bei 39 Behandelten (43,3 %) vorhanden. Leichte Hautblässe war bei 26 Behandelten (28,9%) zu sehen. Stark marmorierte Haut trat bei 13 Patienten (14,4%) auf. Bei 52 Patienten (57,8%) war die Temperatur am betroffenen Unterschenkel im Ermessen des klinischen Untersuchers herabgesetzt („kaltes Bein“).

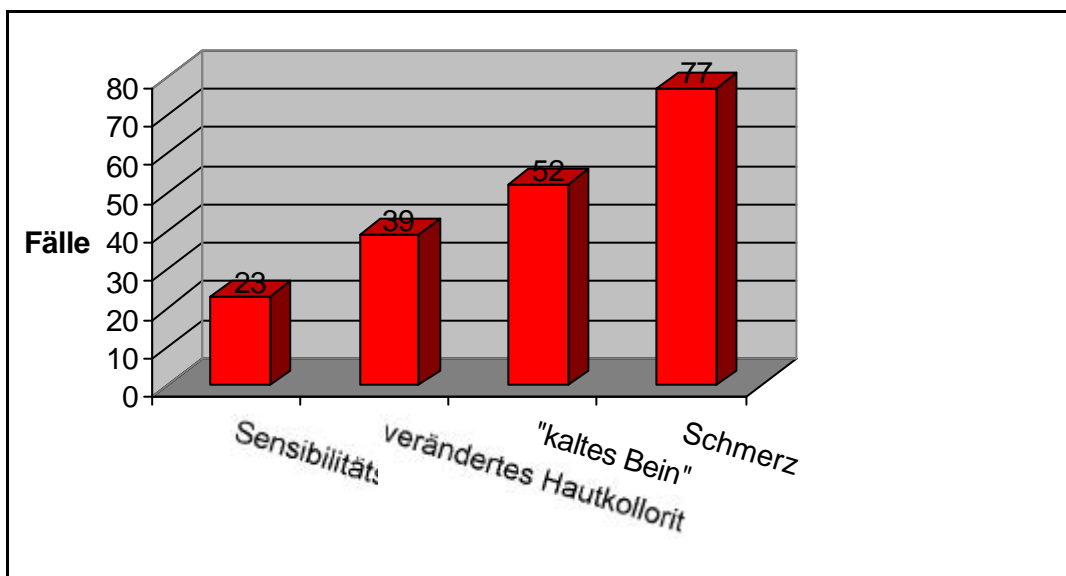


Abbildung 5: Verteilung der klinische Symptome (Mehrfachnennung möglich)

Bezüglich der Symptomdauer wurde zwischen akut eingetretenen Verschlüssen (bis 120h) und subakuten (über 120h) unterschieden. Es wurden 65 (72,2%) akute und 25 (27,8%) subakute Gefäßverschlüsse therapiert.

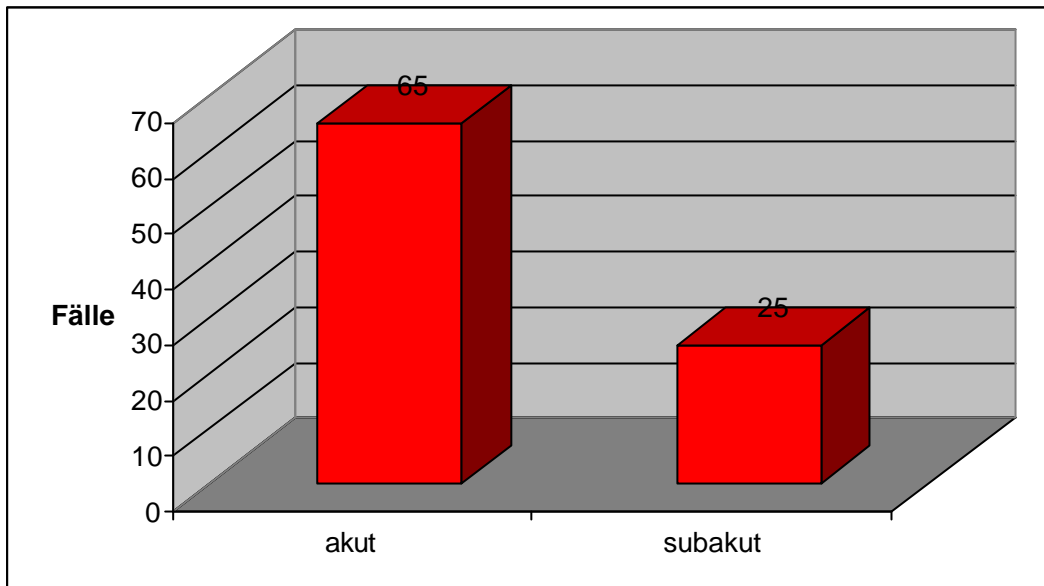


Abbildung 6: Verteilung der Symptombdauer

Um die Daten mit der Literatur vergleichen zu können, wurden die Gefäßverschlüsse in Stadien nach Fontaine differenziert (Abbildung 7), obwohl diese Einteilung für akute Gefäßverschlüsse nicht mehr adäquat ist. Bei 19 Behandlungsfällen waren keinerlei Angaben zu den Stadien nach Fontaine dokumentiert.

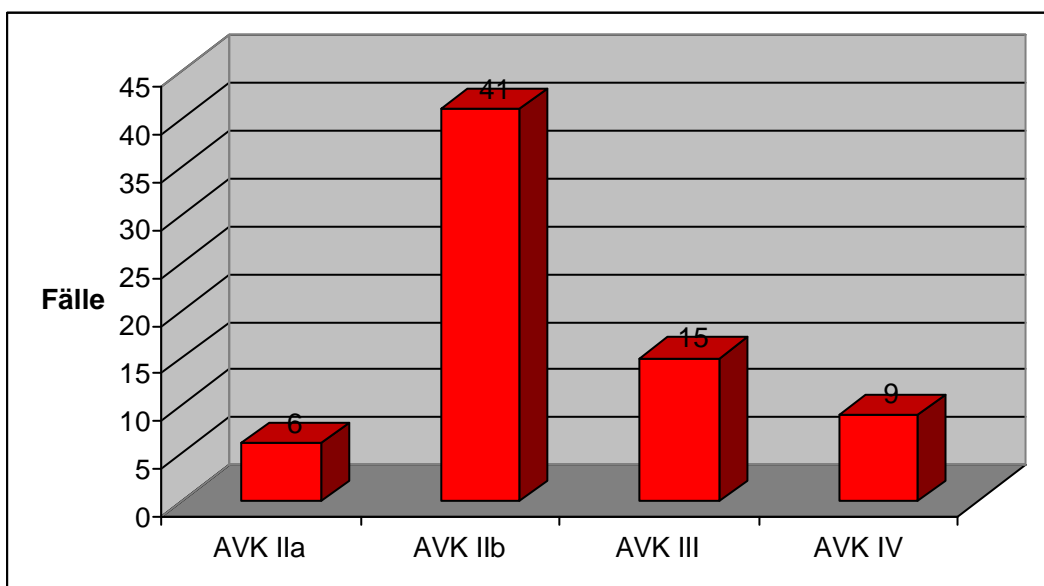


Abbildung 7: Stadieneinteilung nach Fontaine

Am häufigsten befanden sich Patienten im Stadium II b (n=41; 57,7%). Im Stadium AVK IIa waren 6 (8,5%), im Stadium AVK III 15 (21,1%) und im Stadium AVK IV 9 (12,7%) Fälle.

Nach der neuen Klassifikation akuter Gefäßverschlüsse der TASC (80) konnten die Patienten retrospektiv nicht differenziert werden, da die einzelnen Parameter im Studienzeitraum nicht in den Krankenakten dokumentiert wurde.

Die Verschlusshöhe wurde anhand der klinischen Untersuchung in 6 (6,7%) Beckenverschlüsse, 72 (80%) Oberschenkelverschlüsse und 12 (13,3%) Unterschenkelverschlüsse unterteilt.

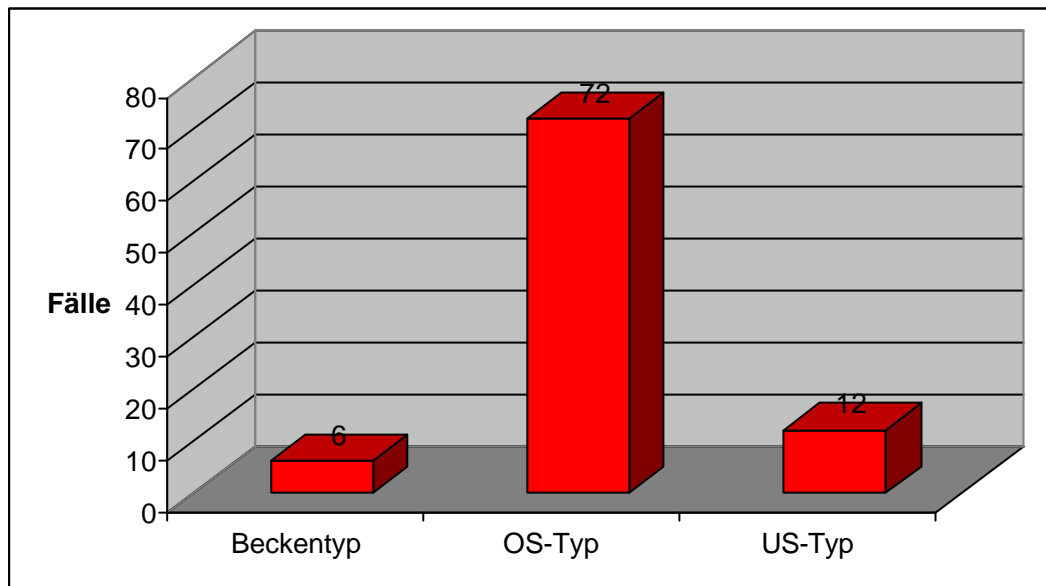


Abbildung 8: Verteilung nach Verschlussarten durch klinische Untersuchung

### 2.2.2. Apparative Untersuchung

Zur Diagnosestellung wurden neben der klinischen Untersuchung eine Dopplersonographie durchgeführt. Zur endgültigen Diagnosesicherung wurde eine intraarterielle Gefäßdarstellung mit Kontrastmittel durch eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) erstellt. Die differentialtherapeutische Entscheidung jedes individuellen Falles wurde interdisziplinär in den Abteilungen für Gefäßchirurgie und Interventionelle Radiologie getroffen.

Die genaue Zugangsplanung und Instrumentenwahl wurde anhand der klinischen Daten und dem Ergebnis der intraarterielle Gefäßdarstellung durchgeführt.

Für die digitale Subtraktionsangiographie standen das Gerät Integris 3000 der Firma Philipps und ein Polytron der Firma Siemens zur Verfügung.

## 2.3. Material

### 2.3.1. Führungsdrähte und Katheter

Es wurden Führungsdrähte mit einer Größe zwischen 0,018 – 0,035 inches verwendet. Normal beschichtete Drähte stammten von der Firma Cook<sup>®</sup>, hydrophil beschichtete von der Firma Terumo<sup>®</sup>.

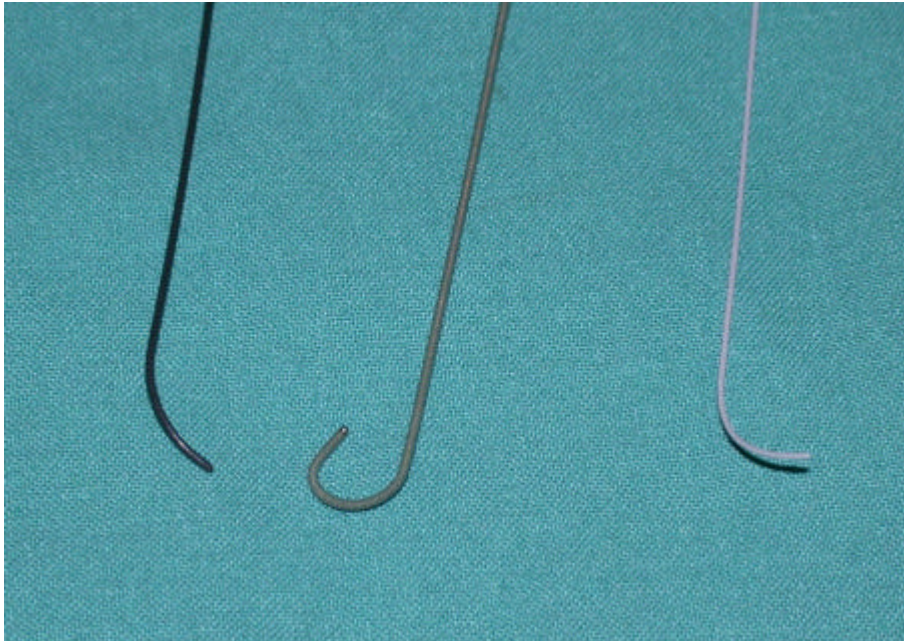


Abbildung 9: verschiedene Führungsdrähte (v.l.n.r.): Radifocus<sup>®</sup> Guide Wire M der Fa. Therumo<sup>®</sup>; Gollmann-Draht der Fa. Cook<sup>®</sup>; Roadrunner<sup>®</sup> PC der Fa. Cook<sup>®</sup>

Für die Fibrinolysetherapie kamen verschiedene Kathetertypen zum Einsatz. Es standen Endloch-Katheter mit verschiedenen Spitzenkonfigurationen in der Größe zwischen 4-6 F zur Verfügung. Mehrloch-Katheter (Abbildung 10; Abbildung 11) haben über ein definiertes Segment mehrere Seitenlöcher, über die das Fibrinolytikum austreten kann. Es wurden Katheter mit Lysesegmenten zwischen 5 und 20cm verwendet. Die Katheter waren von den Firmen Cook<sup>®</sup>, Cordis<sup>®</sup> und Terumo<sup>®</sup>.



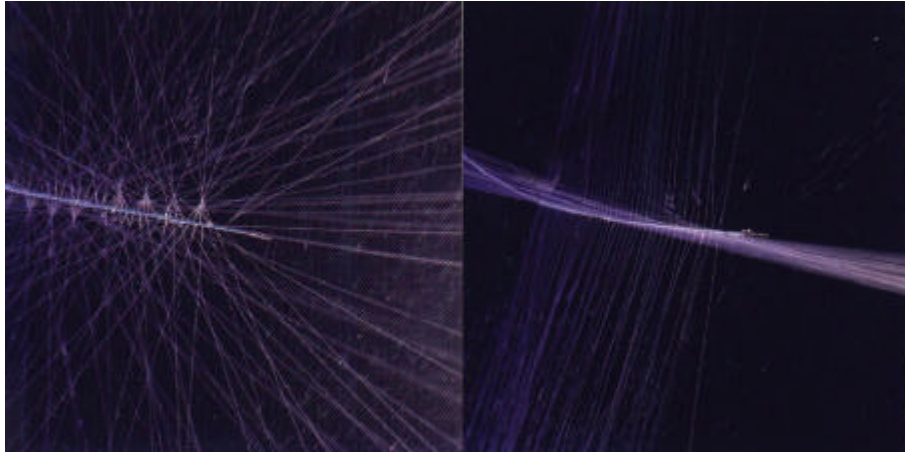


Abbildung 10: Mehrlochkatheter mit definiertem Segment mehrerer, verschieden angeordneter Seitenlöcher (Fa. Merit Medical)



Abbildung 11: Mehrlochkatheter mit 10cm langem, röntgendicht markiertem Spraylysesegment

### **2.3.2. Medikation und Pharmakokinetik**

Für die Fibrinolyseetherapie wurden zwei verschiedene Medikamente verwendet. 43 Behandlungen wurden mit dem Fibrinolytikum Urokinase 100000 HS medac, 47 mit dem Fibrinolytikum Actilyse<sup>®</sup> (Wirkstoff: Alteplase; rtPA) der Firma Boehringer Ingelheim Pharma KG durchgeführt.

Im folgenden Schaubild (Abbildung 12) werden die pharmakologischen Angriffspunkte der verschiedenen Medikamente demonstriert.

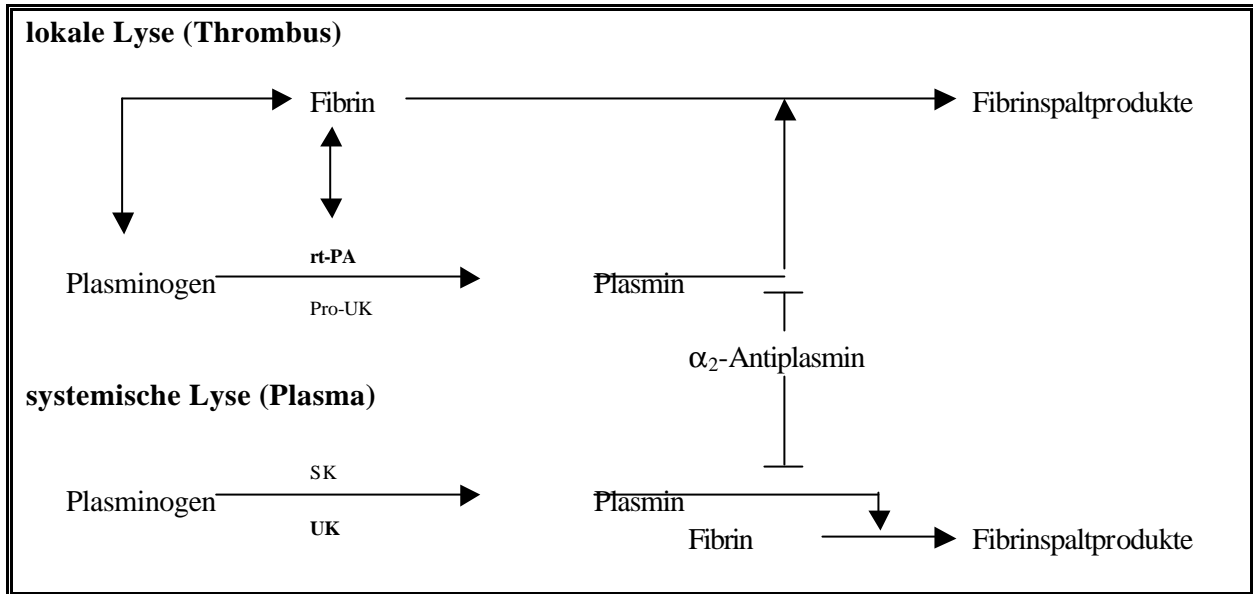


Abbildung 12: Schema der lokalen und systemischen Fibrinolyse

Der Wirkungsmechanismus von Urokinase (UK) und rtPA beruht auf einer Aktivierung des Plasminogens zu Plasmin. Durch das entstandene Plasmin wird das unlösliche Fibrinnetz eines Thrombus in Fibrinspaltprodukte geteilt und der Thrombus somit aufgelöst. Freies Plasmin wird durch den spezifischen Plasmaprotein-Inhibitor  $\alpha_2$ -Antiplasmin mit einer Halbwertszeit von 0,1 Sekunden irreversibel blockiert.

### **2.3.2.1. rtPA**

rtPA (Alteplase, Actilyse®) wird biotechnisch in Säugetierzellkulturen hergestellt. Es entspricht dem im Gewebe und Blut vorkommenden Gewebe-Plasminogen-Aktivator (t-PA).

Da die Plasminaktivierung in Abwesenheit von Fibrin nur in geringem Maße erfolgt, wird ein systemischer Effekt auf Faktoren des Gerinnungs- und Fibrinolyseystems weitestgehend ausgeschlossen (5, 7). Die Affinität von rtPA zu Plasminogen steigt in Anwesenheit von Fibrin um den Faktor 100, wobei rtPA einen Komplex mit Plasminogen auf der Fibrinoberfläche eingeht. Diese Fibrinspezifität begrenzt die fibrinolytische Wirkung von rtPA weitgehend auf das Substrat Fibrin und damit lokal auf den Thrombus (Abbildung 12).

Die Elimination von rtPA erfolgt durch proteolytischen Abbau in der Leber. Dabei beträgt die Halbwertszeit  $4,4 \pm 0,4$  Minuten (69). Eine systemische Wirkung tritt ab einer Maximaldosis von ca. 20mg auf.

### **2.3.2.2. Urokinase (UK)**

Urokinase kann aus menschlichem Urin oder aus menschlichen Nierenzellkulturen gewonnen werden. Nachdem die Gewinnung aus Urin aber sehr kostenintensiv ist, wird heute die Herstellung aus menschlichen Nierenzellkulturen bevorzugt. Die Affinität von Urokinase zu Plasminogen ist von Fibrin unabhängig. Somit hat Urokinase eine systemische, fibrinolytische Wirkung (Abbildung 12).

Urokinase wird durch Metabolisierung in der Leber und Niere abgebaut, die inaktiven Spaltprodukte über die Galle und Niere ausgeschieden. Die Halbwertszeit von Urokinase liegt bei  $12,5 \pm 3,5$  min.

Im Gegensatz zu dem Fibrinolytikum Streptokinase hat Urokinase eine wesentlich geringere antigene Wirkung (5, 13). rtPA hat keine antigene Eigenschaft (5, 28). Allergische Reaktionen auf die verwendeten Fibrinolytika sind somit äußerst selten.

## 2.4. Methodik

### 2.4.1. Punktionstechnik/Zugangsplanung

Bei allen Patienten wurde ein transfemoraler Zugangsweg gewählt. Nach einer Lokalanästhesie wurde die A.femoralis communis punktiert und eine Schleuse in Seldinger-Technik über einen Führungsdraht eingewechselt.

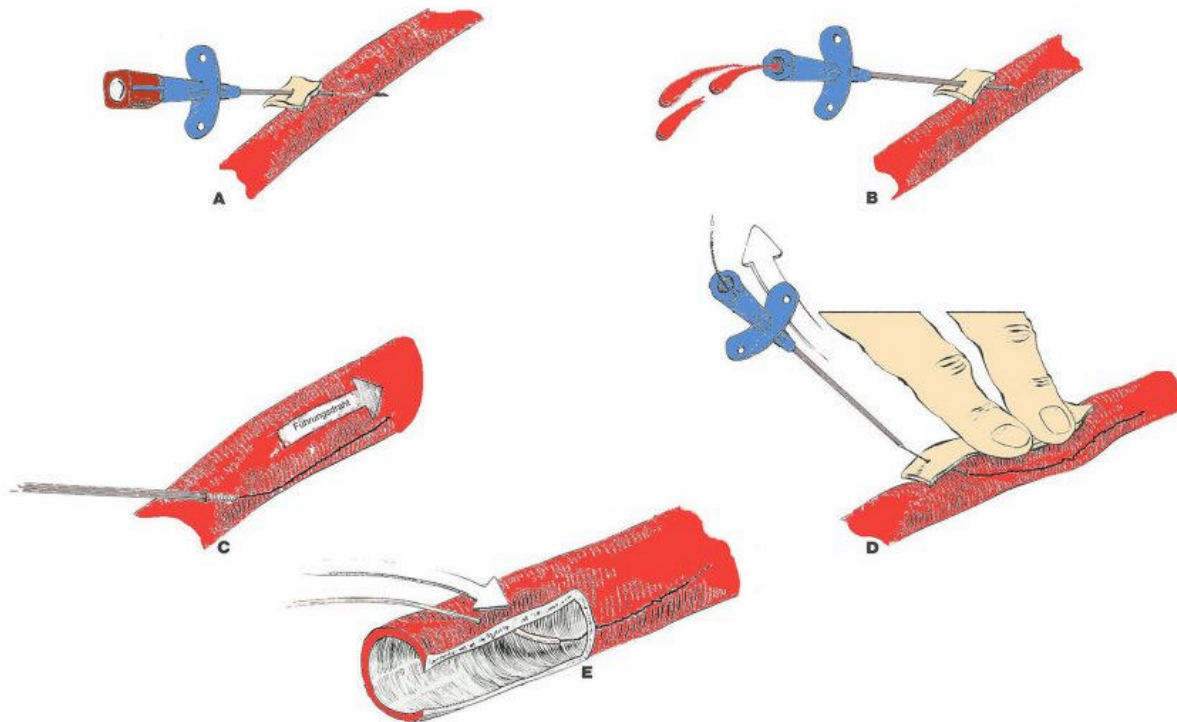


Abbildung 13: Punktionstechnik nach Seldinger-Technik:

- A. Punktion der Arterie mit Durchstechen der Arterienhinterwand;
- B. Langsamer Rückzug der Nadel bis Blut aus der Nadel pulsiert;
- C. Einführen des Führungsdrahtes über die Nadel;
- D. Entfernen der Punktionsnadel bei liegendem Führungsdraht;
- E. Einführen einer Schleuse über den liegenden Führungsdraht.

Lag der Gefäßverschuß distal der A.femoralis, wurde diese ipsilateral in antegrade Richtung (Abbildung 14) punktiert. Bei hohen Bypassverschlüssen wurde A.femoralis der Gegenseite retrograd punktiert und der Führungsdraht in cross-over-Technik eingebracht. Bei Verschlüssen in der Beckengefäße wurde ebenfalls eine retrograde Punktionstechnik gewählt.

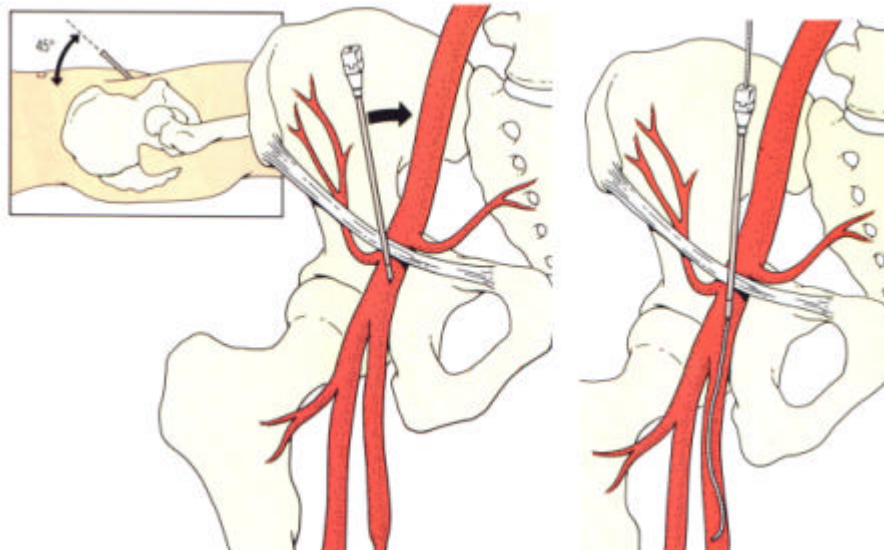


Abbildung 14: Antegrade Punktion der A.femoralis communis und Sondierung der A.femoralis superficialis; modifiziert nach (17)

## 2.4.2. Fibrinolyse

Eine Patientengruppe wurde mit einer konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse, ein Gruppe mit einer Spray-Fibrinolyse therapiert. Zur konventionellen Applikationsart wurde ein Endloch-Katheter, zu einer mechanisch unterstützten Spray-Fibrinolyse ein Mehrloch-Katheter verwendet.

### 2.4.2.1. Konventionelle intraarterielle Fibrinolysetherapie

Bei der konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse wurde ein Endloch-Katheter in dem proximalen Thrombus platziert (Abbildung 15). An dieser Stelle wurde mit der fibrinolytischen Therapie begonnen.

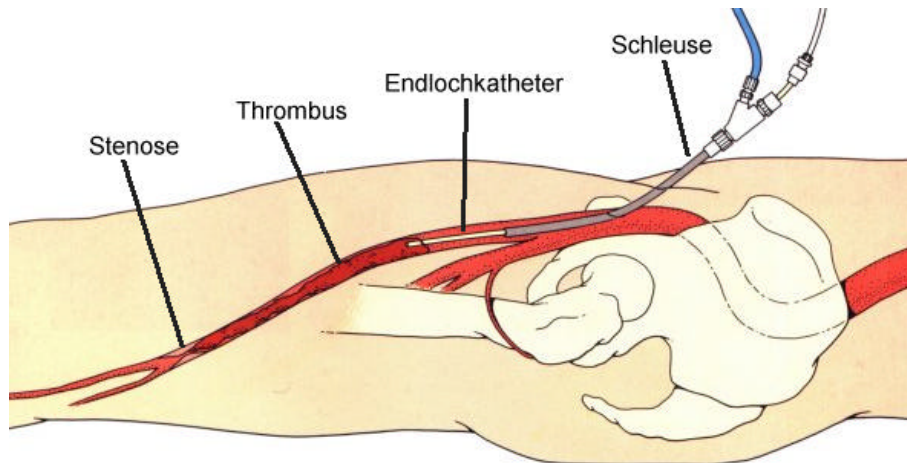


Abbildung 15: Schematische Darstellung einer konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse über einen im proximalen Thrombus platzierten Endlochkatheter; modifiziert nach (17)

Zeigte sich in einer Kontroll-DSA eine Teilauflösung des Thrombus, so wurde der Katheter weiter distal im Thrombus platziert und die Fibrinolysetherapie an dieser Stelle fortgesetzt.

#### 2.4.2.2. Mechanisch unterstützte Spray-Fibrinolyse

Bei der mechanisch unterstützten Spray-Fibrinolyse wurde ein Mehrloch-Katheter (Abbildung 10; Abbildung 11) durch das Thrombosesegment des Gefäßes vorgeführt und im distalen Thrombus platziert. An dieser Stelle wurde der erste Medikamentenbolus über den Katheter unter manuellem Druck infundiert (Abbildung 16). War der Thrombus länger als das Spray-Segment des Katheters, wurde der Katheter in den proximalen Thrombusanteil zurückgezogen. Hier wurde ebenfalls ein Medikamentenbolus unter Druck gegeben. 20 Minuten nach der Bolusgabe wurde das Ergebnis angiographisch überprüft. In Abhängigkeit vom Fortschritt der Thrombololyse wurde eine kontinuierliche Fibrinolysetherapie über einen Mehrloch-Katheter mit einer Erhaltungsdosis über max. 12 Stunden angeschlossen oder bei vollkommener Rekanalisation die Therapie beendet.

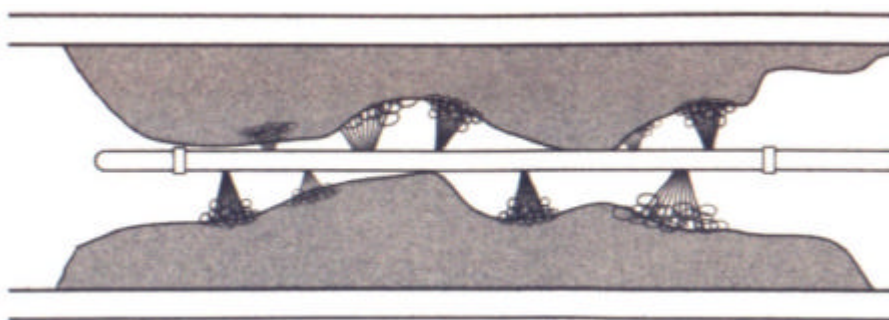


Abbildung 16: Schematische Darstellung einer intraarteriellen Sprayfibrinolyse

### 2.4.2.3. Durchführung der Fibrinolysetherapie

Die Akutthrombolyse fand unter ständiger angiographischer Kontrolle statt. Konnte durch eine Akutthrombolyse der Gefäßverschuß nicht rekanalisiert werden, wurde eine Langzeit-Lysetherapie unter intensivmedizinischer Überwachung bis zu 26h angeschlossen. Die Gabe von Heparin i.v. während der Fibrinolysetherapie war obligat. Bei einer Langzeit-Lysetherapie wurde ein Bolus von 2-3000 i.E. gegeben und eine kontinuierliche Gabe (600-800 i.E./h) PTT-kontrolliert angeschlossen.

### 2.4.2.4. Erfolg der Intervention

Der interventionelle Eingriff wurde dann als technisch erfolgreich gewertet und somit als primär rekanalisiert, wenn ein rascher antegrader Blutstrom im behandelten, vorher verschlossenen Gefäßsegment erreicht war. Thrombotisches Restmaterial wurde dann durch weitere Therapieschritte behandelt. Nach Entfernen der Schleuse wurde ein Druckverband für 24 Stunden angelegt. War bei einer partiellen Rekanalisation 4 Stunden lang keinerlei Therapiefortschritt zu erzielen oder war nach 8h Fibrinolyse keinerlei Rekanalisation eingetreten, wurde die endovaskuläre Therapie abgebrochen.

### 2.4.2.5. Dosierung

Die Fibrinolytikadosierung richtete sich nach der Applikationsform und wurde gemäß des in der Tabelle 2 angegebenen Schemas verabreicht.

<b>konventionelle Fibrinolyse</b>	rtPA/UK	0,8 – 1mg rtPA/h bis zu 12h	120000 i.E.UK/h bis zu 48h
	Urokinase	Bolus: 2-300000 i.E.	Erhaltungsdosis: 50-100000 i.E./h bis zu 12h
<b>Spray-Fibrinolyse</b>	rtPA	Bolus: 5-10mg	nach 20 min Kontroll-DSA Erhaltungsdosis: 0,6-1mg/h bis zu 12h

Tabelle 2: Dosisschema

### 2.4.4. Reverschlußprophylaxe

Nach der Fibrinolysetherapie wurden die Patienten zur Reverschlußprophylaxe für mindestens 24h PTT-gesteuert heparinisiert. Eine weiterführende Antikoagulation wurde unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen und Befunderhebung angeschlossen.

## 2.5. Weiterführende Behandlungsmethoden

Ergänzende Verfahren wie perkutane transluminale Angioplastie (PTA), perkutane Aspirationstherombektomie (PAT), endovaskuläre Gefäßprothesen (Stents) oder hydrodynamische Thrombektomieverfahren wurden in Abhängigkeit des Befundes zur Optimierung der Therapie eingesetzt.

### 2.5.1. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und Stentimplantation

Bei 33 Stenosen, die nach einer Fibrinolysetherapie demarkiert und als hämodynamisch wirksam eingeschätzt wurden, wurde eine PTA (Abbildung 17) durchgeführt. 16 dieser Stenosen lagen in der A.femoralis sup., 6 Stenosen in der A.poplitea. 6 hämodynamisch wirksam Stenosen wurden nach Bypassverschlüssen nachbehandelt, 2 Stenosen am Tractus tibi-fibularis und 3 in der A. iliaca externa.



Abbildung 17: Stenose in der linken A. poplitea nach erfolgreicher primärer Fibrinolysetherapie, die Ballon-Dilatation und das Ergebnis nach erfolgreicher PTA.

Bei 5 der 33 mit PTA nachbehandelten Stenosen war zur Optimierung des Gefäßbildes nach der PTA ein Stentimplantation (Abbildung 18) notwendig. 4 Stents wurden in der A.femoralis sup., ein Stent in einer A.iliaca externa freigesetzt. Es wurden sowohl selbstexpandierende wie auch ballondilatierbare Stents verwendet.



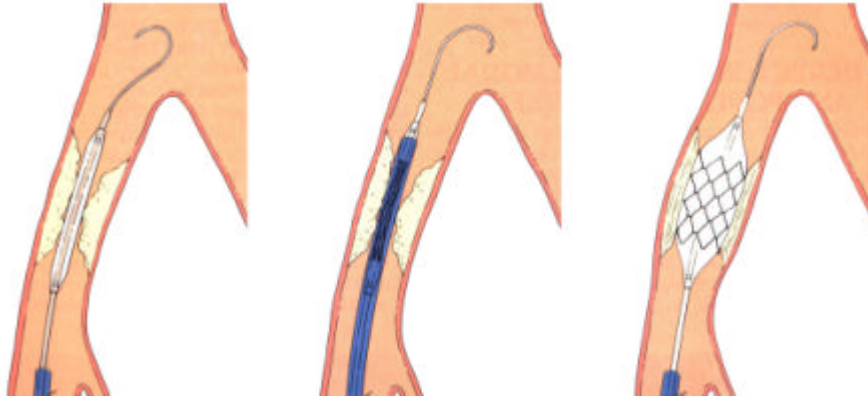


Abbildung 18: Implantation eines Palmaz-Iliacal-Stentes bei verbliebener Reststenose; modifiziert nach (17)

### 2.5.2. Aspirationsthorbektomie (PAT)

Bei nach Fibrinolysetherapie verbliebenem thrombotischen oder embolischen Material wurden 16 Patienten mit einer perkutane Aspirationsthorbektomie (PAT) behandelt. Hierzu wurde eine Aspirationsschleuse mit Steckventil verwendet. Über diese Schleuse konnte mittels eines Aspirationskatheters Thrombenmaterial durch manuellen Sog entfernt werden. Der verwendete Aspirationskatheter stammte von der Firma Angiomed.

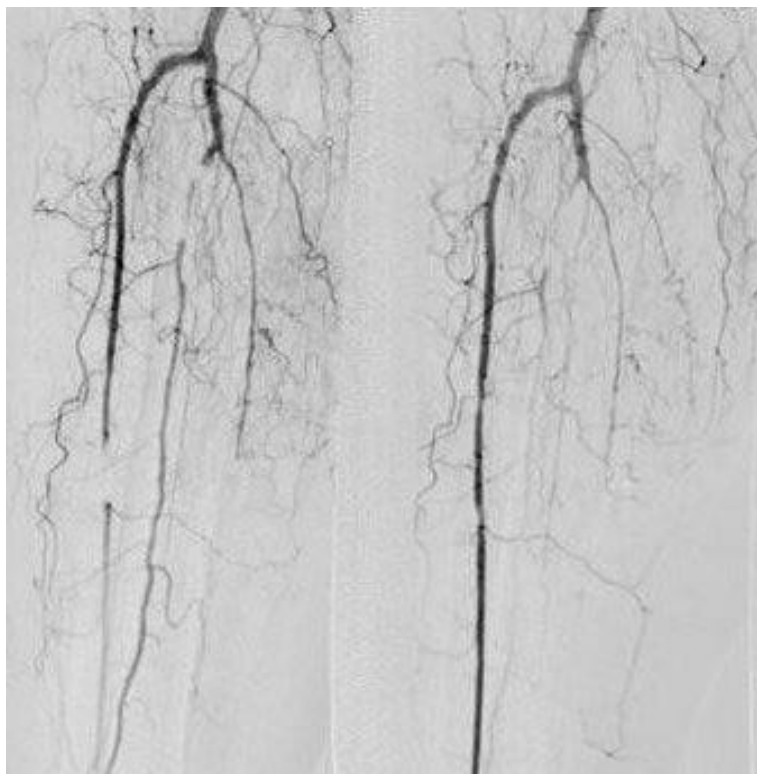


Abbildung 19: Lyseinduzierte distale Embolie in der A.tib. ant. und Ergebnis nach erfolgreicher Aspiratiosthorbektomie (PAT)

### 2.5.3. Hydrodynamische Thrombektomieverfahren

Es kam der Hydrolyser<sup>®</sup> der Firma Cordis zum Einsatz (Abbildung 20; Abbildung 21).



Abbildung 20: Distales Ende des 2-lumigen Hydrolyser<sup>®</sup>-Katheters (Fa. Cordis).

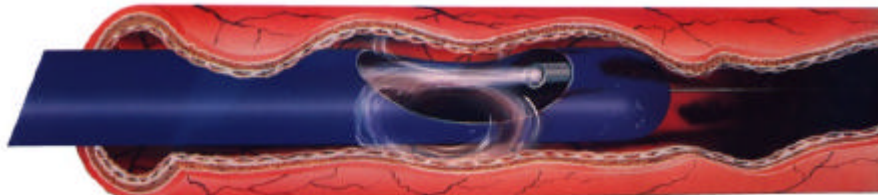


Abbildung 21: Schematische Darstellung des 2-lumigen Hydrolyser<sup>®</sup>-Katheters (Fa. Cordis).

Bei dem zweilumigen System Hydrolyser<sup>®</sup> wird Wasser unter Druck durch ein Lumen injiziert und über das zweite Lumen direkt wieder herausgeleitet, ohne direkt in Kontakt mit dem Thrombus zu gelangen. Durch einen entstehenden Unterdruck werden weiche Thrombusteile mitgerissen und entfernt. Dieses Verfahren basiert auf dem Venturi-Effekt (Abbildung 22), benannt nach dem italienischen Physiker Giovanni Battista Venturi. Dieses Verfahren wurde bei 2 Bypassverschlüssen angewandt.



Abbildung 22: Venturieffekt bei einem OASIS-Katheter (Fa. Bosten Scientific): Bei diesen zweilumigen Systemen wird Wasser unter Druck durch ein Lumen injiziert und über das zweite Lumen direkt wieder herausgeleitet. Durch einen entstehenden Unterdruck werden Thrombusteilchen mitgerissen und entfernt.

## 2.6. Statistische Methoden

Um eine genaue statistische Betrachtung zu gewährleisten, wurden alle ausgewerteten Parameter als Median und Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Signifikanzen wurden mittels  $\chi^2$ -Test nach Pearson bzw. dem exakten Test nach Fischer und Log-Rank-Test (bei Vergleichen mit einer Kaplan-Meier-Kurve) errechnet.

Zur Darstellung der zeitlichen Abhängigkeit von Variablen wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt. Bei den Kaplan-Meier-Kurven wird davon ausgegangen, daß zu Therapiebeginn (Lysedauer = 0h) kein Gefäßverschluß (0%) wieder rekanalisiert ist. Mit fortlaufender Thrombolysezeit treten als registriertes Ereignis Rekanalisationen von Gefäßverschlüssen auf. Somit gibt die Kaplan-Meier-Kurve an wieviel Prozent aller Gefäßverschlüsse zu einem bestimmten Zeitpunkt bereits rekanalisiert sind. Therapieabbrüche werden extra gekennzeichnet.

### 3. Ergebnisse

Der primäre technische Erfolg der Therapie wurde anhand der DSA-Untersuchung, die direkt nach der fibrinolytischen Therapie durchgeführt wurde, beurteilt.

#### 3.1. Verschlussalter und AVK-Stadien nach Fontaine

Die Fibrinolysetherapie von akut (max. 120h alt) eingetretenen Gefäßverschlüssen hatte eine primäre Erfolgsquote von 73,8%. Die mittlere Thrombolysezeit lag bei 11,3h (Standardabweichung 10,0; Median 12,3h). Bei subakuten (mehr als 120h) Gefäßverschlüssen lag die Rekanalisationsrate bei 72,0%, die mittlere Lysezeit bei 13,8h (Standardabweichung 8,2; Median 15,3h). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rekanalisationsrate. Im Median war die Thrombolysezeit der subakuten Gefäßverschlüsse leicht verlängert. Die Medikamentendosis war bei subakuten Fällen leicht, aber nicht signifikant, höher im Vergleich zu den akuten Fällen.

In der Einteilung nach Fontaine-Stadien der einzelnen Patienten ergaben sich folgende Rekanalisationsraten und Therapiezeiten:

Stadium	Anzahl	Rekanalisationsrate	Thrombolysezeit (Median/ Mittelwert/ Standardabweichung)
AVK IIa	6	66,7%	8,1h / 8,5h / 6,3
AVK IIb	41	68,3%	12,3h / 10,5h / 9,5
AVK III	15	73,3%	16,3h / 15,3h / 12,2
AVK IV	9	55,6%	10,0h / 11,0h / 7,3
Insgesamt	71	67,6%	12,3h / 11,4h / 9,8

Tabelle 3: Primäre Rekanalisationsrate korreliert mit Stadieneinteilung nach Fontaine

Der Erfolg der Fibrinolysetherapie trat bei den Behandlungsfällen mit AVK IIa am schnellsten ein. Mit Ausnahme der Behandlungsfälle mit AVK IV war die Erfolgsquote tendenziell gleichbleibend. Behandlungsfälle mit AVK IV hatten eine gering, aber nicht signifikante, erniedrigte Rekanalisationsrate.

Stadium	Anzahl		UK-Dosis (Median/ Mittelwert/ Standardabweichung)	rtPA-Dosis (Median/ Mittelwert/ Standardabweichung)
	UK	rtPA		
AVK IIa	2	4	0,88 Mio. i.E./ 0,99 Mio. i.E. / 0,95	23,6mg / 23,6mg / 1,98
AVK IIb	21	20	0,85 Mio. i.E. / 1,2 Mio. i.E. / 1,08	17mg / 20,06mg / 11,2
AVK III	8	7	1,05 Mio. i.E. / 1,52 Mio. i.E. / 1,6	23,8mg / 29,4mg / 17,9
AVK IV	5	4	0,8 Mio. i.E. / 1,08 Mio. i.E. / 0,78	24,4mg / 23,0mg / 13
Insgesamt	36	35	1,0 Mio. i.E. / 1,23 Mio. i.E. / 1,13	20,0mg / 22,7mg / 13

Tabelle 4: Medikamentendosis korreliert mit Stadieneinteilung nach Fontaine

Bezüglich der Medikamentendosis zeigt sich kein statistischer Zusammenhang mit den Stadien nach Fontaine. Das Patientenkollektiv konnte auf Grund mangels Dokumentierung im Studienzeitraum nach der TASC-Einteilung nicht differenziert werden.

Die Einteilung nach der Verschlusshöhe zeigten in der Gruppe der Beckenverschlüsse eine primäre Rekanalisationsrate von 50,0% bei einer mittleren Thrombolysezeit von 8,7h (Standardabweichung 9,8; Median 5,1h). In der Gruppe der Oberschenkelverschlüsse lag die primäre Erfolgsrate bei 73,6%. Die mittlere Lysedauer war 12,5h (Standardabweichung 9,6; Median 12,8h). Die erfolgreichste Untergruppe waren die Behandlungsfälle mit Unterschenkelverschlüssen (83,3% erfolgreiche Therapien). In dieser Gruppe lag die mittlere Thrombolysezeit bei 10,7h (Standardabweichung 9,2; Median 12,4h). Die Medikamentendosis differiert in den einzelnen Gruppen nicht signifikant.

### 3.2. Lage, Länge und Art des Gefäßverschlusses

Bei der fibrinolytischen Therapie der Gefäßverschlüsse in originären Gefäßen lag die Erfolgsquote bei 72,1%, die mittlere Lysedauer bei 11,3h (Standardabweichung 8,7; Median 12,3h). Die Rekanalisationsrate bei den Bypassverschlüssen lag bei 75,9%, die mittlere Thrombolysezeit bei 13,6h (Standardabweichung 11,1; Median 14,3h).

Bypass-Lysetherapien erforderten eine tendenziell, nicht aber signifikant höhere Medikamentendosis (rtPA-Lyse: 22,12mg; Urokinase-Lyse: 1,83 Mio.i.E.) als Lysetherapien in Originalgefäßen (rtPA-Lyse: 20,38 mg; Urokinase-Lyse: 1,08 Mio. i.E.).

In der folgenden Tabelle sind die Rekanalisationsrate und die Thrombolysezeit in Abhängigkeit von der Verschlusslänge angegeben:

<b>Lage des Gefäßverschlusses</b>	<b>Länge des Gefäßverschlusses</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Rekanalisationsrate</b>	<b>Thrombolysezeit</b> (Median/ Mittelwert/ Standardabweichung)
originäres Gefäße	0-5cm	18	83,3%	3,3h / 6,9h / 8,2
	6-10cm	29	65,5%	15,8h / 13,3h / 8,8
	11-20cm	14	71,4%	13,6h / 12,7h / 7,5
	Insgesamt	61	72,1%	12,3h / 11,3h / 8,7
Bypass	11-20cm	5	80,0%	18,3h / 15,2h / 7,0
	20-30cm	24	75,0%	12,4h / 13,3h / 11,9
	Insgesamt	29	75,9%	14,3h / 13,6h / 11,1

Tabelle 5: Therapieerfolg korreliert mit Lage und Länge des Gefäßverschlusses

Kurze Verschlüsse in originären Gefäßen und Bypassverschlüsse (bis 20cm Länge) weisen höhere Rekanalisationsraten auf. Die anderen Untergruppen liegen im statistischen Durchschnitt. Die Thrombolysezeit und die Medikamentendosis liegen bei kurzen Verschlüssen in originären Gefäßen signifikant unter den anderen Gruppen.

Bei den 16 Patienten mit embolischem Verschluss betrug die Erfolgsrate 68,8%, die mittlere Lysezeit 9,4h (Standardabweichung 11,4; Median 3,8h). Bei den 74 thrombotischen Verschlüssen, die auf einer Arteriosklerose basieren, betrug die Rekanalisationsrate 74,3%. Bei der primären Rekanalisationsrate besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. Die mittlere Thrombolysezeit der 74 thrombotischen Gefäßverschlüsse war mit 12,6h (Standardabweichung 9,1; Median 14,1h) tendenziell höher als bei den embolischen Verschlüssen. Bei allen akut eingetretenen Embolien lag die primäre Erfolgsrate bei 75,0%, bei allen akuten sklerotischen Verschlüssen bei 73,6%. In der Gruppe der subakuten Gefäßverschlüsse ist die Fallzahl mit embolischer Pathogenese zu gering, um eine statistische Relevanz zu besitzen. Die Medikamentendosis zeigt in diesen Untergruppen keinerlei statistisch signifikante Unterschiede auf.

### 3.3. Thrombolysezeit

Um die Thrombolysezeit genauer auszuwerten, wurde zwischen Kurzzeitlysen (bis 5h) und Langzeitlysen (über 5h) unterschieden. Die mittlere Lysedauer für Kurzzeitlysen lag bei 2,0h (Standardabweichung 1,6; Median 2,5h), für Langzeitlysen bei 17,6h (Standardabweichung 7,3; Median 17,3h). Die Erfolgsrate bei den 32 Kurzzeitlysen war 75,0%, bei den 58 Langzeitlysen 72,4%.

### 3.4. Medikamentenvergleich

Die Ergebnisse der Fibrinolysetherapie mit Urokinase liegen bei der primäre Rekanalisationsrate bei 67,4%. Bei Verwendung von rtPA lag sie mit 78,7% um 11,3% höher. Die mittlere Thrombolysezeit lag bei der Patientengruppe mit Urokinase zwischen 15 min und 46h (Mittelwert 11,5h; Standardabweichung 11,0; Median 9,3h), bei der Patientengruppe mit rtPA zwischen 15 min und 26h 15 min (Mittelwert 12,5h; Standardabweichung 8,0; Median 14,3h). In der Thrombolysezeit ergaben sich im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen den verwendeten Fibrinolytika.

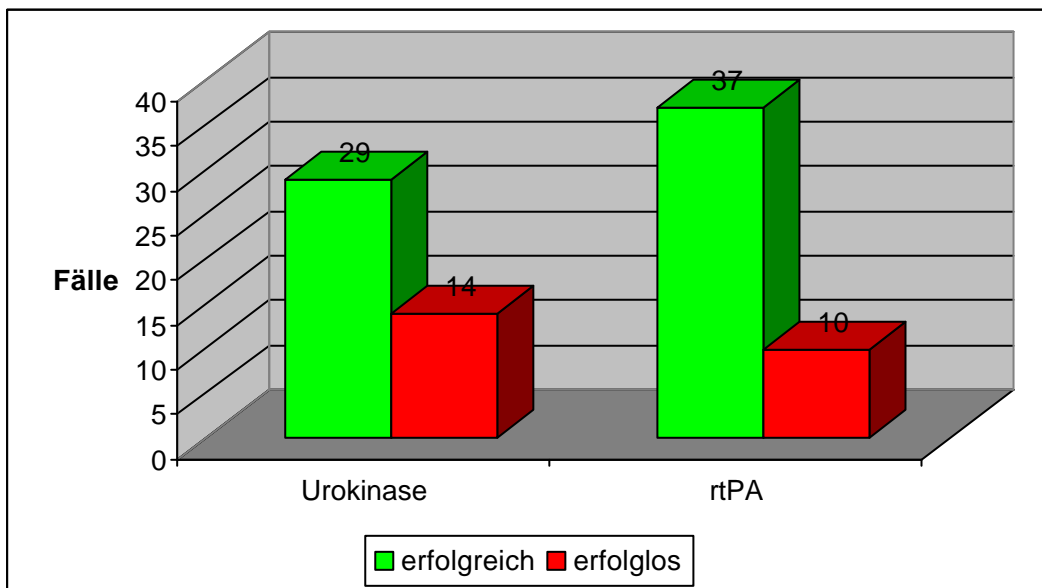


Abbildung 23: Therapieerfolg korreliert mit verwendetem Medikament

Die mittlere Medikamentendosis lag bei UK bei 1,21919 Mio. i.E. (Standardabweichung: 1,08197; Median: 1,0 Mio. i.E.). Bei der rtPA-Fibrinolyse betrug die mittlere Dosis bei 21,1596mg (Standardabweichung: 12,2035; Median: 20,0mg).

### 3.5. Punktionstechnik

Bezüglich des methodischen Vorgehens wurden bei Verwendung des antegraden, retrograden oder cross-over Zuganges folgende Ergebnisse erreicht. Wurde der arterielle Zugang antegrad punktiert, waren 73,6% der Behandlungen erfolgreich. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 10,8h (Standardabweichung 8,0; Median 12,5h). Bei retrograder Punktion, lag die primäre Rekanalisationsrate bei 73,0%, die mittlere Lysedauer bei 13,8h (Standardabweichung 11,2; Median 12,3h). Der Einfluß der Punktionstechnik auf die primären Erfolgsrate oder die Lysedauer zeigte keine signifikanten Unterschiede. Bei der Medikamentendosis zeigte sich eine tendenziell höhere Dosis bei retrograd behandelten Verschlüssen.

### 3.6. Lysekatheter

Bei der konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse über einen Endloch-Katheter lag die Rekanalisationsrate bei 70,2%, (mittlere Thrombolysezeit: 12,4h; Standardabweichung 10,4; Median 12,3h). Bei der Spray-Fibrinolyse über einem Mehrloch-Katheter waren 78,8% der Behandlungen erfolgreich (mittleren Lysedauer: 11,4h; Standardabweichung 7,9; Median 14,0h).

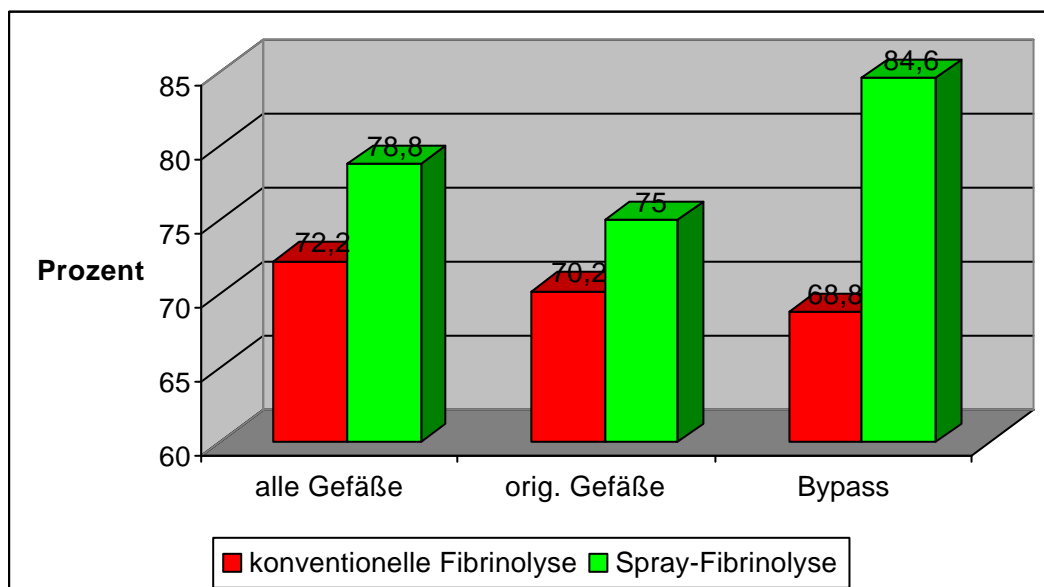


Abbildung 24: Therapieerfolg korreliert mit verschiedenen Applikationsarten

Bei den originären Gefäßen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Rekanalisationsrate in Bezug auf den verwendeten Kathetertyp. In der Gruppe der Bypassverschlüsse ist die Spray-Fibrinolyse tendenziell, nicht aber statistisch signifikant, erfolgreicher als die konventionelle intraarterielle Fibrinolysetherapie.



Die Analyse nach Verschlusslage und Verschlusslänge zeigt folgendes Bild:

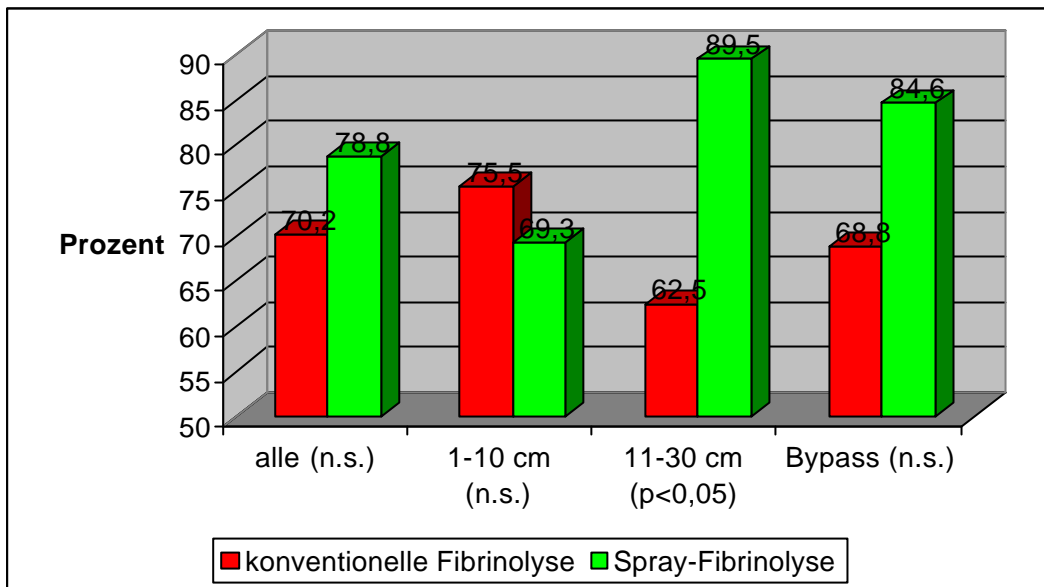


Abbildung 25: Therapieerfolg korreliert mit Verschlusslänge bei verschiedenen Applikationsarten

In der Gruppe der Gefäßverschlüsse über 11cm ist die Erfolgsquote der primären Rekanalisation der Spray-Fibrinolyse mit 89,5% signifikant (exakter Test nach Fischer:  $p < 0,046$ ; Abbildung 25) höher als die der konventionellen intraarteriellen Fibrinolysetherapie mit 62,5%. Bei Gefäßverschlüssen unter 10cm Verschlusslänge ist die konventionelle intraarterielle Fibrinolyse der Spray-Fibrinolyse bezüglich der primären Rekanalisationsrate leicht aber nicht signifikant überlegen. Betrachtet man die Bypassverschlüsse gesondert, so ergibt sich das gleiche Bild wie bei allen Gefäßverschlüssen über 11cm. Die Spray-Fibrinolyse hat bei längeren Verschlüssen tendenziell eine höhere Erfolgsrate als die konventionelle intraarterielle Fibrinolysetherapie.

Betrachtet man die Thrombolysezeit, so zeigen sich ähnliche Ergebnisse.

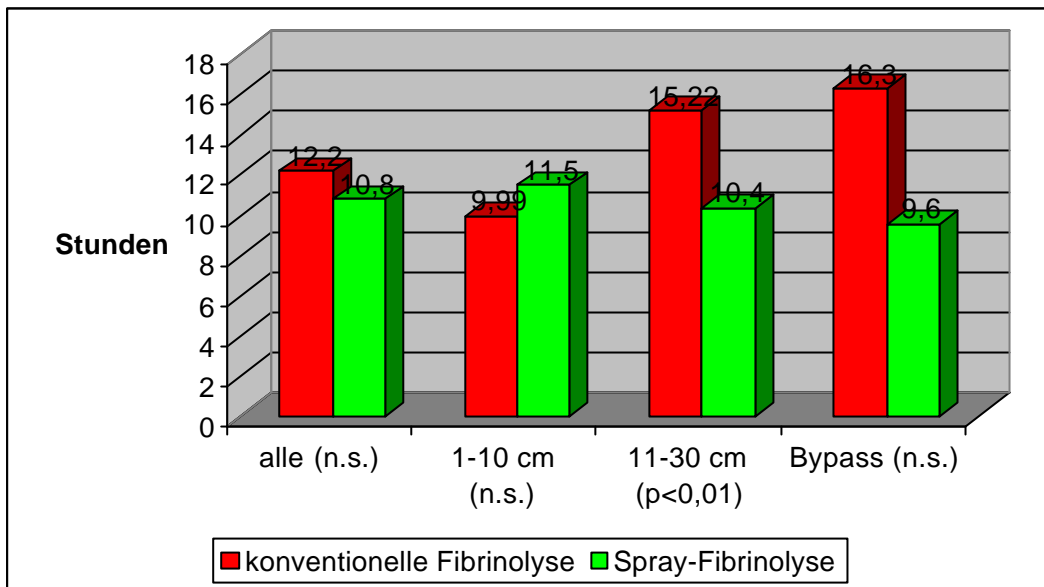


Abbildung 26: Thrombolysezeit korreliert mit Verschlusslänge bei verschiedenen Applikationsarten

In der Patientengruppe mit Gefäßverschlüssen unter 10cm Länge ist die Thrombolysezeit der konventionelle intraarterielle Fibrinolysetherapie mit 9,99 Stunden tendenziell, aber statistisch nicht signifikant kürzer als die der Spray-Fibrinolyse mit 11,5 Stunden. Die Thrombolysezeit ist in der Patientengruppe mit einer Verschlusslänge über 11cm bei einer Spray-Fibrinolyse signifikant (exakter Test nach Fischer:  $p < 0,0176$ ; Abbildung 26; Abbildung 27) verkürzt.

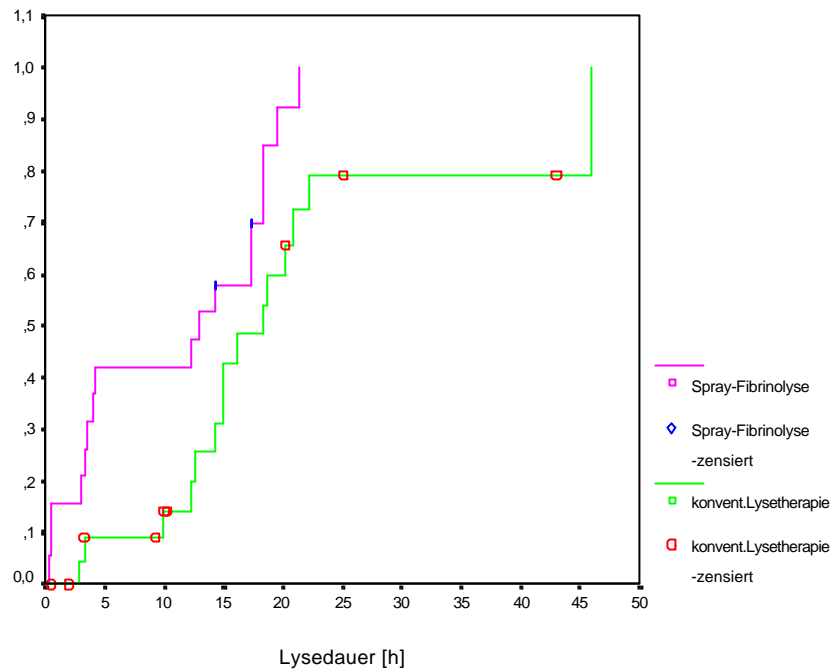


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der verschiedenen Lysetechniken (Verschlußlänge 11 – 30cm)

Bei der Rekanalisation von Bypassverschlüssen zeigt sich die gleiche Tendenz wie bei der langer (über 11cm) Gefäßverschlüsse. Hier ist ebenfalls die Thrombolysezeit der Spray-Fibrinolyse tendenziell kürzer als die der konventionellen intraarteriellen Fibrinolysetherapie. Bei Bypassverschlüssen über 21cm ist die Lysezeit mit der Spray-Fibrinolyse signifikant (exakter Test nach Fischer:  $p < 0,0079$ ; Abbildung 28) kürzer als die mit einer konventionellen Lysetherapie.

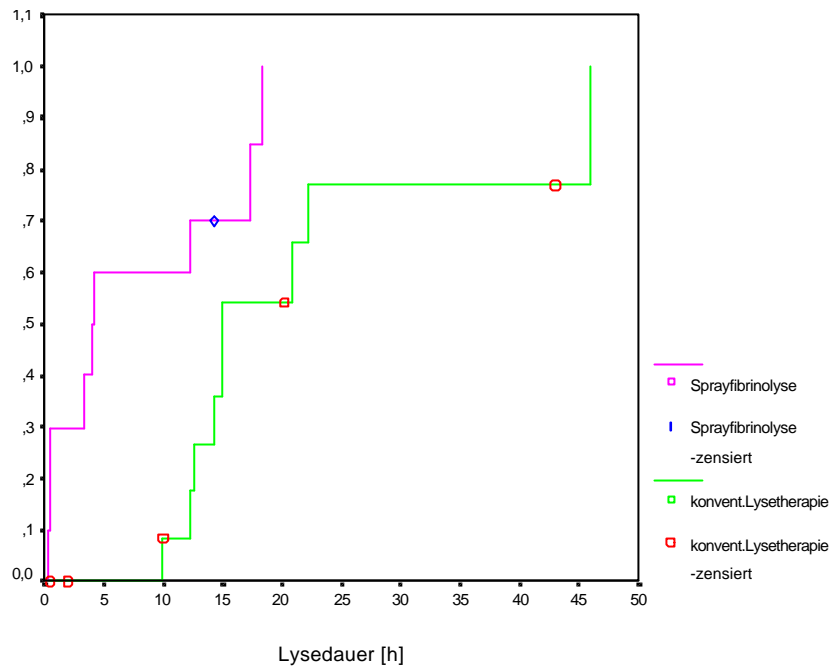


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der verschiedenen Lysetechniken bei Bypassverschlüssen über 21cm

Medikament	UK (Mittelwert; Standardabweichung; Median)	rtPA (Mittelwert; Standardabweichung; Median)
<b>konventionelle intraarterielle Fibrinolyse</b>	1,24145 Mio. i.E.; 1,13180; 0,95Mio. i.E.	20,9842mg; 10,9314; 20,0mg
<b>Spray-Fibrinolyse</b>	1,05 Mio. i.E.; 0,63443; 1,0 Mio. i.E.	21,2786mg; 13,1918; 20,0mg

Tabelle 6: Medikamentendosis bei konventioneller und Spray-Fibrinolyse

Bei der Spray-Fibrinolyse mit rtPA ist die mittlere Medikamentendosis des Gesamtkollektives um 0,3mg über der Dosis bei der konventionellen intraarteriellen Fibrinolysetherapie mit rtPA. Die UK-Fibrinolyse zeigt ein ähnliches Bild mit einem Unterschied von 0,19 Mio. i.E.

### 3.7. Lokale Thrombolyse und additive Verfahren

49 Fälle wurden ausschließlich mit einer Fibrinolyse behandelt, ohne daß weitere Schritte zur definitiven Sanierung erforderlich waren. Die Kombination Fibrinolysetherapie mit Ballondilatation wurde bei 24 Fällen angewandt. Die perkutane Aspirationsthrömbektomie kam 15 mal im Zusammenhang mit einer Fibrinolysetherapie zur Anwendung.

Bei 2 Bypassverschlüssen kamen ein hydrodynamisches Thrombektomieverfahren, eine perkutane Aspirationsthrombektomie und eine Fibrinolyse zum Einsatz.

Der Einsatz additiver Verfahren war unabhängig vom angewandten Thrombolyseverfahren. Bei einer Fibrinolysetherapie mit rtPA wurde in 44,7% der Fälle ein additives Verfahren angewendet, bei der Fibrinolyse mit UK in 46,5% der Fälle. Wurde eine Spray-Fibrinolyse angewandt, so war in 45,5% der Fälle ein additives Verfahren hinzugefügt worden. Bei den mit einer konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse Behandelten lag die Quote der weiterführenden Behandlungen bei 45,6%.

Die Fibrinolysetherapien, die mit einer Ballondilatation kombiniert waren, waren zu 95,8% erfolgreich (mittlere Thrombolysezeit 9,0h; Standardabweichung 7,8; Median 7,6h). In Kombination mit einer perkutanen Aspirationsthrombektomie lag die Rekanalisationsrate bei 86,7%, die mittlere Lysedauer bei 7,8h (Standardabweichung 7,5; Median 3,3h). Bei Anwendung der hydrodynamischen Thrombektomieverfahren lag die Erfolgsrate bei 100%, die mittlere Thrombolysezeit bei 12,0h (Standardabweichung 0,2; Median 12,4h).

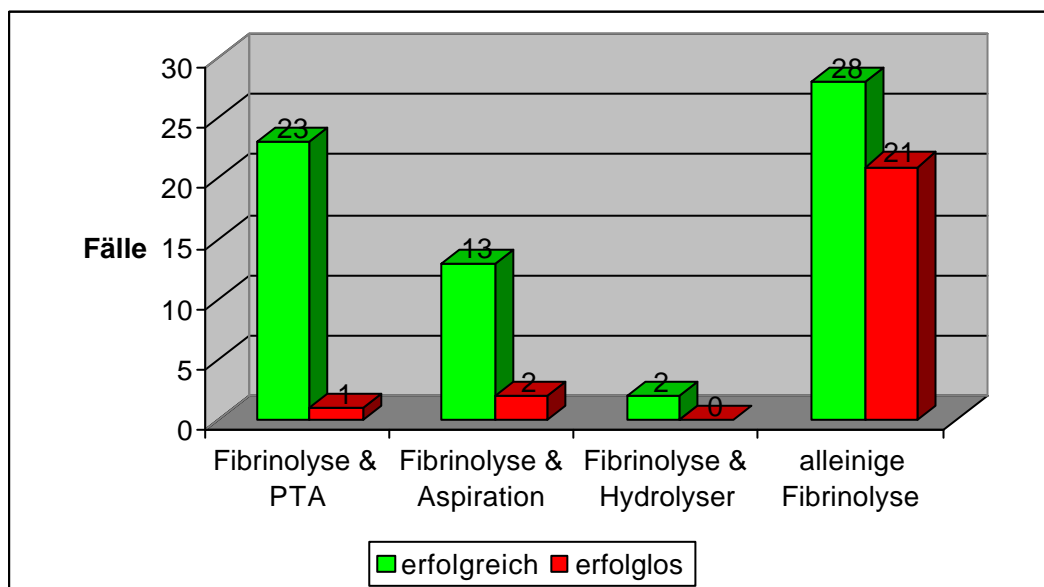


Abbildung 29: Erfolg der einzelnen weiterführenden Behandlungen

Um bei stark variierenden Gruppenstärke vergleichbare Gruppen zu erhalten, wurden alle Behandlungsfälle zusammengefaßt, die mit additiven Verfahren wie einer PTA, einer perkutanen Aspirationsthrombektomie oder einem hydrodynamischen Thrombektomieverfahren behandelt wurden.

Die Fibrinolysetherapie in Kombination mit diesen mechanisch unterstützenden Verfahren war zu 92,7% erfolgreich. Bei der Fibrinolysetherapie ohne irgendeine weiterführende Behandlung lag die Erfolgsquote bei 57,1%.

Die primäre Erfolgsrate ist bei der Fibrinolysetherapie in Kombination mit weiterführenden Behandlungen signifikant (exakter Test nach Fischer:  $p < 0,0001$ ; Abbildung 30) höher im Vergleich zu der Fibrinolysetherapie ohne weiterführenden Behandlungen.

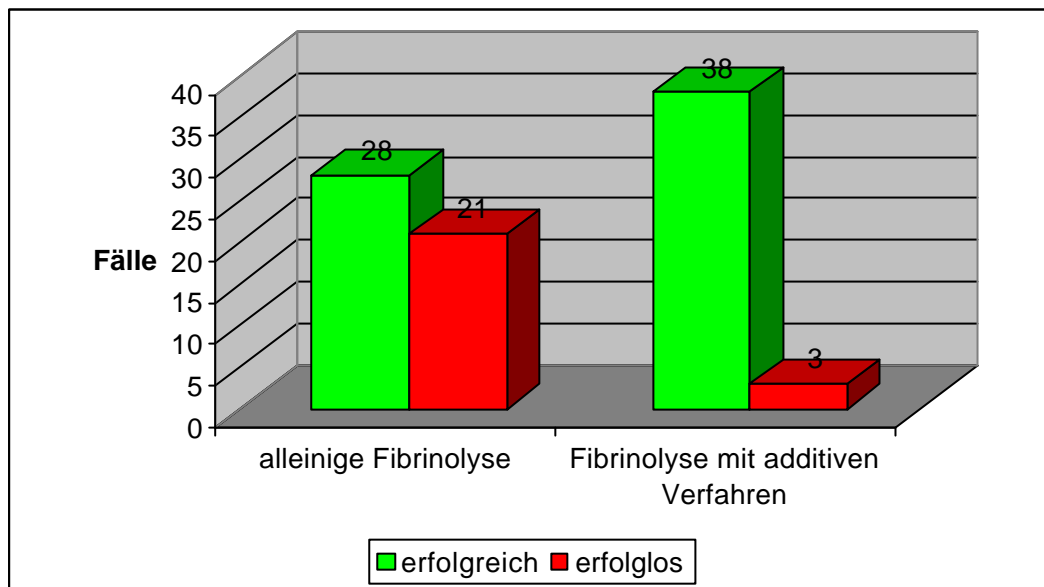


Abbildung 30: Erfolg aller weiterführenden Behandlungen

Bei der Thrombolysezeit zeigen sich ähnlich Ergebnisse. Die Lysedauer lag bei der Anwendung additiver Verfahren bei einer mittleren Thrombolysezeit von 8,7h (Standardabweichung 7,4; Median 5,0h). Die mittlere Lysedauer ohne solche Verfahren lag bei 14,8h (Standardabweichung 10,3; Median 15,0h). Es lässt sich eine signifikante Verkürzung (Log-Rank-Test:  $p < 0,00001$ ; Abbildung 31) durch den Einsatz von additiven Verfahren erzielen.

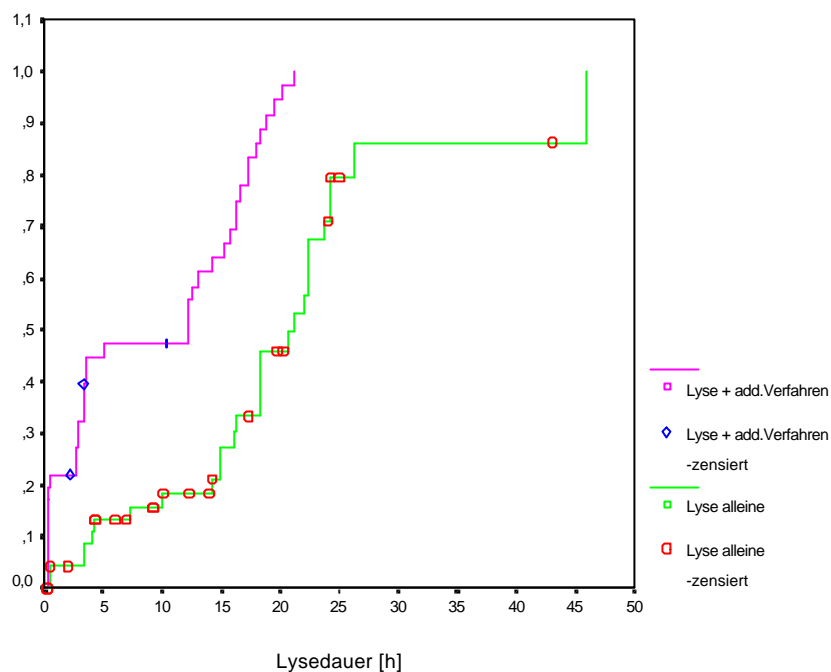


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve: Vergleich der Therapiekombinationen gegenüber konventionelle Lysetherapie

Die mittleren Medikamentendosis wurde durch die Anwendung additiver Verfahren reduziert.

Medikament	UK (Mittelwert; Standardabweichung; Median)	rtPA (Mittelwert; Standardabweichung; Median)
<b>Lysetherapie ohne add. Verfahren</b>	1,53152 Mio. i.E.; 1,22875; 1,05 Mio. i.E.	21,5mg; 12,782; 20,0mg
<b>Lysetherapie mit add. Verfahren</b>	0,86 Mio. i.E.; 0,7653; 0,5 Mio. i.E.	20,7381mg; 11,7459; 17,8mg

Tabelle 7: Medikamentendosis bei Anwendung additiver Verfahren

Bei der UK-Fibrinolyse sinkt die Medikamentendosis durch die Anwendung von additiven Verfahren beim Median um 52,4% ab. Bei der Therapie mit rtPA beträgt der Unterschied beim Median 11%.

### 3.8. Komplikationen

Komplikationen traten bei 16 Behandlungen (17,8%) auf.

Komplikation		nicht operative Behandlungsmaßnahmen		operative Behandlungsmaßnahmen	
distale Embolie	6	PAT	3	Thrombektomie	1
		Fibrinolyse	1	Gefäßrekonstruktion	1
lokale Blutung an der Punktionsstelle	8	Abbruch der Fibrinolysetherapie	4	Hämatomausräumung	1
		Kompression	2	Punktionsstelle übernäht	1
cerebrale Blutung	1	Abbruch der Fibrinolysetherapie	1		
Gefäßspasmus	1	Nitro (max.1mg, fraktioniert gegeben)	1		
<b>Insgesamt</b>	<b>16</b>		<b>12</b>		<b>4</b>

Tabelle 8: Klinisch relevante Komplikationen und Behandlungsmaßnahmen

7 Komplikationen konnten durch konservative oder interventionelle Therapien beseitigt werden. 4 Komplikationen mußten chirurgisch saniert werden. Bei den 5 abgebrochenen Fibrinolysetherapien wurde ein Fall konservativ weiterbehandelt, drei Fälle wurden gefäßchirurgisch versorgt. In einem Fall führte eine schwere cerebrale Blutung bei einer Langzeitfibrinolyse (24h) mit einer Gesamtdosis 30mg rtPA zum Exitus.

Die Komplikationsrate bei einer Behandlung mit rtPA lag bei 14,9%, bei einer UK-Fibrinolysetherapie bei 20,9%. Lokale Blutungen traten bei beiden Medikamenten gleich oft auf (4,4%). Die cerebrale Blutung (1,1%) trat bei einer konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse mit rtPA auf. Lyseinduzierte distale Embolien kamen bei der Therapie mit Urokinase viermal (4,4%), bei rtPA zweimal (2,2%) vor. Einmal (1,1%) trat ein Gefäßspasmus bei einer konventionellen intraarteriellen Fibrinolysetherapie mit UK auf.

Bei der Spray-Fibrinolyse traten Nebenwirkungen mit einer Quote von 18,2 %, bei der konventionellen intraarteriellen Fibrinolysetherapie bei 17,5% der Fälle auf. Lokale Blutungen kamen bei der klassischen Fibrinolysetherapie bei 8,8% der Fälle, bei der Spray-Fibrinolyse bei 12,1% der



Fälle vor. Lyseinduzierte Embolien kamen bei der Spray-Fibrinolyse (9,1%) sowie der konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse (7,0%) etwa gleich häufig vor.

Die Komplikationsrate bei Lyseeingriffen, die mit additiven Verfahren kombiniert wurden, lag bei 22%. Wurden keine additiven Verfahren angewandt, lag die Rate der Komplikationen bei 14,3%. Lokale Blutungen traten bei der Fibrinolyse ohne additive Verfahren häufiger (10,2%) als bei der Fibrinolyse mit zusätzlichen Behandlungsmethoden (7,3%) auf. Die cerebrale Blutung kam bei der Fibrinolysetherapie ohne additive Verfahren vor. Lyseinduzierte distale Embolien traten bei der Fibrinolysetherapie ohne additive Therapien seltener (2,0%) auf als bei der mit additiven Verfahren (14,6%).

Um einen Vergleich der Komplikationsraten bezüglich der Medikamentendosis darzustellen, wurden die Daten in vier Gruppen mit unterschiedlichen Dosiswerten aufgeteilt. Richtwert zur Unterscheidung war die Dosis über oder unter dem medianen Medikamentenverbrauch des Gesamtkollektives.

<b>Komplikation</b>	<b>UK-Dosis unter dem Median</b>	<b>UK-Dosis über dem Median</b>	<b>rtPA-Dosis unter dem Median</b>	<b>rtPA-Dosis über dem Median</b>	<b>Insgesamt</b>
lokale Blutung	3	1	2	2	8
systemische Blutung	0	0	0	1	1
lyseinduzierte Embolie	3	1	2	0	6
Gefäßspasmus	0	1	0	0	1
<b>Insgesamt</b>	6	3	4	3	

Tabelle 9: Komplikationen in Abhängigkeit von der Medikamentendosis

5 der 8 lokalen Blutungen traten bei Medikamentendosen unter dem Median auf. Die systemische Blutung wie auch der Gefäßspasmus kam bei einer überdurchschnittlich hohen Medikamentendosis vor. Die Mehrzahl der lyseinduzierten Embolien trat bei einer Medikamentendosis unter dem Median auf.

### 3.9. Alters- und Geschlechterverteilung

Die Patienten wurden in Altersgruppen eingeteilt, um eine statistische Auswertung des Patientenalters zu ermöglichen. Es gab 3 Patienten (3,3%) unter 40 Jahren, 8 (8,9%) zwischen 40 und 49 Jahren. Im Alter von 50 bis 59 Jahren waren 22 Behandelte (24,4%). Zwischen 60 und 69 Jahren lagen 21 Patienten (23,3%). 26 Patienten (28,9%) waren zwischen 70 und 79 Jahren. Die Gruppe der über 80-jährigen war 10 Patienten (11,1%) stark.

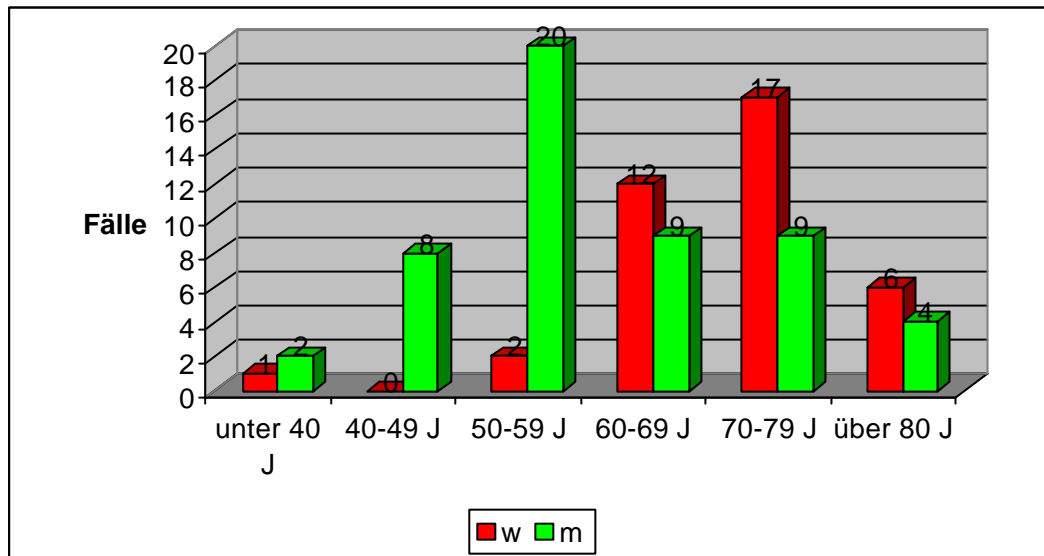


Abbildung 32: Altersgruppenverteilung

Die Analyse der primären Rekanalisationsraten in Abhängigkeit von den verschiedenen Altersgruppen zeigt folgende Ergebnisse:

Altersgruppe	Erfolgsrate	Thrombolysezeit (Median/ Mittelwert/ Standardabweichung)
unter 40 Jahren	66,7 %	16,5h / 14,2h / 10,9
40 – 49 Jahre	62,5%	11,6h / 9,7h / 7,7
50 – 59 Jahre	81,8%	12,4h / 10,7h / 8,2
60 – 69 Jahre	66,7%	14,3h / 13,5h / 10,0
70 – 79 Jahre	73,1%	11,3h / 12,7h / 11,2
über 80 Jahren	80,0%	9,8h / 11,3h / 8,9
Insgesamt	73,3%	12,4h / 12,0h / 9,5

Tabelle 10: Therapieerfolg nach Altersgruppen

Der Altersdurchschnitt liegt bei den weiblichen Patienten (70,92 Jahre) signifikant (t-Test:  $p < 0,0001$ ) über dem der männlichen (59,73 Jahre).

Die Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahren sowie die über 80 Jahren haben eine leicht, aber nicht signifikant höhere Rekanalisationsrate als die anderen Untergruppen. In der Therapiedauer gab es bezüglich der Altersgruppen keine tendenziell en Unterschiede.

Bei den weiblichen Behandlungsfällen lag die primäre Rekanalisationsrate bei 81,6%, die mittlere Fibrinolysezeit bei 12,7h (Standardabweichung 11,4; Median 11,1h). Bei den männlichen Behandelten war die primäre Erfolgsrate mit 67,3% tendenziell, jedoch nicht signifikant, niedriger. Die mittlere Thrombolysezeit mit 11,5h (Standardabweichung 8,0; Median 13,5h) zeigte jedoch keinen Unterschied zu den weiblichen Behandlungsfällen auf.

### 3.10. Risikofaktoren

Die Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren ergaben folgende Rekanalisationsraten und Therapiezeiten:

Risikofaktor	Status	Anzahl	primäre Erfolgsrate	Thrombolysezeit (Median/ Mittelwert/ Standardabweichung)
Nikotinabusus	ja	44	70,5%	14,1h / 13,0h / 10,2
	nein	44	75,0%	11,3h / 11,2h / 9,0
Fettstoffwechselstörungen	ja	30	70,0%	9,6h / 10,0h / 9,7
	nein	58	74,1%	14,3h / 13,1h / 9,4
arterielle Hypertonie	ja	44	75,0%	6,6h / 9,2h / 7,9
	nein	46	71,7%	15,1h / 14,8h / 10,3
Diabetes mellitus	ja	15	73,3%	7,0h / 10,5h / 11,9
	nein	73	72,6%	14,0h / 12,4h / 9,1
Adipositas	ja	17	76,5%	4,3h / 9,8h / 12,3
	nein	71	71,8%	14,3h / 12,6h / 8,8

Tabelle 11: Therapieerfolg nach einzelnen Risikofaktoren

Bezüglich der primären technischen Erfolgsrate zeigte sich bei den Risikofaktoren kein signifikanter Unterschied. Tendenziell hatten Patienten mit Nikotinabusus oder Fettstoffwechselstörungen eine niedrigere, arterielle Hypertoniker eine höhere Rekanalisationsrate. Auch in einer multivariaten Analyse (logistische Regression) zeigte sich keine signifikante Auswirkung der Risikofaktoren auf das primäre Therapieergebnis.

Nikotinabusus hat auf die Thrombolysezeit eine tendenziell , aber nicht signifikant verlängernde Wirkung. Bei arterieller Hypertonie ist die Thrombolysezeit signifikant kürzer ( $\chi^2$ -Test:  $p < 0,005$ ). Die gleiche Tendenz zeigt sich auch bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen. Die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Adipositas lassen sich wegen der stark unterschiedlichen Fallzahlen statistisch nicht analysieren. Bei der Analyse der Medikamentendosis zeigt sich kein Unterschied bezüglich der einzelnen Risikofaktoren.

Die primäre Erfolgsrate bei den Patienten mit einem Risikofaktor war 80,6%, die mittlere Thrombolysezeit lag bei 13,3h (Standardabweichung 8,2; Median 15,0h). 62,1% der Fibrinolysetherapien waren bei einer mittleren Thrombolysezeit von 12,0h (Standardabweichung 9,3; Median 12,2h) bei Patienten mit 2 Risikofaktoren primär erfolgreich. Bei Patienten mit 3 Risikofaktoren lag die primäre Erfolgsrate bei 78,6%, die mittlere Lysedauer bei 9,1h (Standardabweichung 12,4; Median 4,1h). Bei Patienten mit 4 Risikofaktoren lag die Erfolgsquote bei 75,0% und die mittlere Thrombolysezeit bei 5,3h (Standardabweichung 7,3; Median 2,4h). Patienten ohne Risikofaktoren hatten eine primäre Rekanalisationsrate von 70,0% bei einer mittleren Lysedauer von 15,3h (Standardabweichung 10,1; Median 18,3h).

<b>Anzahl der Risiko-faktoren</b>	<b>Anzahl</b>	<b>primäre Erfolgsrate</b>	<b>Thrombolysezeit (Median/ Mittelwert/ Standardabweichung)</b>
0	10	70,0%	18,3h / 15,3h / 10,1
1	31	80,6%	15,0h / 13,3h / 8,2
2	29	62,1%	12,2h / 12,0h / 9,3
3	14	78,6%	4,1h / 9,1h / 12,4
4	4	75,0%	2,4h / 5,3h / 7,3
<b>Insgesamt</b>	<b>88</b>	<b>72,7%</b>	<b>12,4h / 12,1h / 9,6</b>

Tabelle 12: Therapieerfolg nach Anzahl der Risikofaktoren

Die Anzahl der Risikofaktoren zeigt in den Gruppen 0 bis 3 Risikofaktoren keine Korrelation zur primäre Rekanalisationsrate. Die Gruppe mit vier Risikofaktoren hat wegen der geringen Gruppenstärke (n=4) keine statistische Aussagekraft. Bei der Thrombolysezeit zeigt sich keine Korrelation zur Anzahl der Risikofaktoren. Bei der verwendeten Medikamentendosis ergibt sich kein Unterschied bezüglich der Risikofaktorenanzahl.

## 4. Diskussion

### 4.1. Therapieergebnisse

Die lokale intraarterielle Fibrinolysetherapie ist in den letzten Jahren mit dem Ziel einer Effizienzsteigerung und Reduktion der Begleitmorbilität, in erster Linie der Blutungskomplikation, modifiziert worden. Moderne Fibrinolyseverfahren zeichnen sich durch hohe Rekanalisationsraten bei einer vergleichbar niedrigen Thrombolysezeit und Komplikationsrate aus. Ein Gefäßverschluß zählt dann als rekanalisiert, wenn im betroffenen Gefäßabschnitt ein rascher antegrader Blutstrom erreicht wird. Ziel dieser Arbeit war es, neben dem Vergleich der zwei Fibrinolytika rtPA und UK, Therapiemöglichkeiten aufzuzeigen, die diesem Anspruch gerecht werden.

Die STILE-Studie (81) zeigt auf, daß es zwischen rtPA und UK kein Unterschied in der primären Rekanalisationsrate bei der Fibrinolysetherapie akuter Gefäßverschlüsse gibt. In der Arbeit von Meyerovitz (52) wird von einem leichten Vorteil für rtPA im Vergleich zur UK-Lysetherapie in den ersten acht Therapiestunden berichtet. Für die gesamte Thrombolysezeit ergibt sich jedoch kein Unterschied in der Rekanalisationsrate.

In der vorliegenden Arbeit hatte das Fibrinolytikum rtPA einen leichten, aber nicht signifikanten, Vorteil in der Rekanalisationsrate bei akuten und subakuten Gefäßverschlüssen. Ähnliche Ergebnisse haben auch Hess (36), Krause (46), Graor (32) und Schweizer (71) in ihren Arbeiten beschrieben. Berridge (7) vergleicht die rtPA-Lyse mit einer SK-Therapie bei akuten Gefäßverschlüssen und erzielt das gleiche Ergebnis.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Rekanalisationsrate mit SK und/oder UK</b>	<b>Rekanalisationsrate mit rtPA</b>
Hess (36)	1989	500	74,4% *	88,2%
Berridge (7)	1991	60	80% **	100%
Krause (46)	1993	56	75,0% ***	86,0%
Graor (32)	1993	45	86,0% ***	91,0%
Schweizer (71)	1996	120	73,3% ***	85,0%
eigene Ergebnisse	1999	90	64,4% ***	78,7%

Tabelle 13: Rekanalisationsraten für UK und rtPA

\* UK- und SK-Therapien

\*\* SK-Therapie

\*\*\* UK-Therapie

Die Ergebnisse der lokalen Thrombolyse mit rtPA und UK dieser Arbeit liegen etwas unter den in der Literatur angegebenen Ergebnissen (Tab.13). Dies kann durch die größere Verschlusslänge und höhere Anzahl der Bypassverschlüsse im Vergleich zur Literatur erklärt werden. Bei Krause (46) liegt die mittlere Verschlusslänge z.B. bei 7,5cm, bei Schweizer (71) bei 6,5cm und in dieser Arbeit bei 14,5cm.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Thrombolysezeit bei UK-Fibrinolyse</b>	<b>Thrombolysezeit bei rtPA-Fibrinolyse</b>
Berridge (7)	1991	60	(40h <sup>*</sup> )	35h
Krause (46)	1993	56	6h	2h
Graor (32)	1993	45	18,7h <sup>**</sup>	5,8h <sup>**</sup>
Schweizer (71)	1996	120	24h	2h
eigene Ergebnisse	1999	90	11,5h	12,5h

Tabelle 14: Thrombolysezeit bei UK- und rtPA-Thrombolyse

\* Bei Berridge wurde SK anstatt UK verwendet.

\*\* In dieser Arbeit wurden nur lokale und systemische Blutungen als Komplikation gewertet.

Der Zeitaufwand der lokalen Thrombolyse wurde in den Literaturangaben zwischen dem Therapiebeginn und dem Erreichen eines raschen antegraden Blutstroms oder der klinischen Besserung bestimmt. So sind die Zeitangaben nur eingeschränkt vergleichbar. Bei einer Fibrinolyse mit rtPA ist die Therapiezeit in der Literatur kürzer als mit Urokinase. In der vorliegenden Arbeit ist der Zeitaufwand bei beiden Patientengruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Neben der unterschiedlichen mittleren Verschlusslänge und den unterschiedlichen Dosisschemata ist hierfür die methodische Durchführung als Faktor miteinzubeziehen. Bei Langzeitlysetherapien wurde der exakte Zeitpunkt der kompletten Lyse nicht erfaßt.

Ein weiterer Vorteil der Fibrinolysetherapie mit rtPA gegenüber der UK-Therapie ist neben der höheren Rekanalisationsrate auch die bessere therapeutische Steuerbarkeit. Diese beruht auf der kürzeren Halbwertszeit von  $4,4 \pm 0,4$  min (69). Die Halbwertszeit von UK liegt bei  $12,5 \pm 3,5$  min.

Die ermittelten Komplikationsraten der lokalen Thrombolyse lagen bei der Patientengruppe mit rtPA-Fibrinolyse unter der Rate bei der Patientengruppe mit UK-Fibrinolyse. Die Literatur zeigt diesbezüglich ein uneinheitliches Bild, da nicht alle Autoren die gleichen Komplikationen auswerten.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Komplikationsrate bei UK-Fibrinolyse</b>	<b>Komplikationsrate bei rtPA-Fibrinolyse</b>
Berridge (9)	1989	177	(11,8% <sup>*</sup> ) (MD: k.A.)	22,6% <sup>*</sup> (MD: k.A.)
Berridge (7)	1991	60	(30,0% <sup>**</sup> ) (MD: 0,2 Mio. i.E.)	10,0% (MD: 17,5mg)
Krause (46)	1993	56	14,0% (MD: 0,72 Mio. i.E.)	7,0% (MD: 10mg)
Graor (32)	1993	45	9,1% <sup>***</sup> (MD: 4,48 Mio. i.E.)	21,7% <sup>***</sup> (MD: 20,3mg)
Schweizer (71)	1996	120	10,0% (MD: 1,44Mio. i.E.)	21,1% (MD: 15mg)
eigene Ergebnisse	1999	90	20,9% (MD: 1,1 Mio. i.E.)	14,9% (MD: 21,2mg)

Tabelle 15: Komplikationsraten bei UK- und rtPA-Thrombolyse

MD = mittlere Medikamentendosis

\* Zusammenfassung von 19 Studien aus den Jahren 1974 bis 1988; keine Verwendung von UK, sondern SK; als Komplikationen nur lokale und systemische Blutungen miteinbezogen.

\*\* Bei Berridge wurde SK verwendet.

\*\*\* In dieser Arbeit wurden nur lokale und systemische Blutungen als Komplikation gewertet.

Aufgrund verschiedener Konzepte bezüglich der Medikamentendosierung und verschieden bewerteter Komplikationen sind die Literaturangaben zum Teil nur schwer vergleichbar. Zum Teil werden in der Literatur nur schwere Komplikationen, wie lokale und systemische Blutungen, ausgewertet, zum Teil zusätzlich auch Embolien in einen weiter distal gelegenen Gefäßabschnitt. In den Arbeiten von Graor (32), Schweizer (71) und der Zusammenfassung von Berridge (9) ist die Komplikationsrate bei Verwendung von rtPA höher. Bei Krause (46), Berridge (7) und in der vorliegenden Arbeit ist diese Rate bei der Fibrinolyse mit UK höher. Im Vergleich der Komplikationsraten unter Berücksichtigung der mittleren Medikamentendosis sind die Ergebnisse dieser Arbeit in der rtPA-Patienten-Gruppe günstiger, in der UK-Gruppe schlechter als in der Literatur. Die Differenz bei Verwendung von UK könnte wieder in der höheren durchschnittlichen Verschlusslänge der behandelten Patienten liegen. Ein längerer Gefäßverschluss benötigt zur Rekanalisation eine länger andauernde Therapie und somit eine höhere Medikamentendosis. Der Unterschied zur Literatur in der rtPA-Gruppe ist zum Teil im Dosisschema zu suchen. In den angegebenen Studien werden nur rtPA-Hoch-Dosis-Konzepte (high-dose) verwendet. Bei



Anwendung von low-dose-Konzepten wie in dieser Arbeit findet sich für rtPA eine geringere Komplikationsrate bei einem höheren Zeitaufwand der Thrombolyse.

Die Rate der thrombolyseinduzierten lokalen Blutungen korreliert nicht mit der Medikamentendosis. In der Studie von Cragg (19) wird primär die Medikamentendosis für die systemischen Blutungskomplikationen verantwortlich gemacht. In der vorliegenden Arbeit war eine cerebrale Blutung bei einem mit rtPA behandelten Patienten zu verzeichnen. Die Medikamentendosis lag bei diesem Patienten mit 30mg rtPA in 24h über dem Durchschnitt. Postinterventionell ergab sich bei diesem Patient eine nicht mehr steuerbare Gerinnungssituation, die im weiteren Verlauf zu einer cerebralen Blutung führte.

Da die Anzahl der systemischen Blutungen in der vorliegenden Arbeit sehr niedrig ist, kann hierüber keine weitere statistische Aussage getroffen werden.

Es existieren einige Studien über den Vergleich zwischen der konventionellen und der Spray-Fibrinolyse. Beathard (3) konnte in seiner Arbeit die Thrombuszerkleinerung durch den mechanischen Effekt der Spray-Fibrinolyse nachweisen. Eine Patientengruppe wurde bei der Spray-Fibrinolyse mit UK behandelt. In einer anderen Gruppe wurde die Spray-Fibrinolyse nur mit Heparin durchgeführt. Die Rekanalisation der Gruppe, die mit Heparin behandelt wurde, betrug 92,8%. Bei der Gruppe mit Fibrinolytikum lag sie bei 93,8%. Theoretisch hat die Spray-Fibrinolyse zwei Vorteile. Sie mazeriert den Thrombus und vergrößert damit die Thrombusoberfläche. Dadurch wird das verabreichte Fibrinolytikum mit mehr Thrombusoberfläche in Kontakt gebracht als bei der Fibrinolysetherapie (66). Daraus resultiert eine gesteigerte Effizienz der Spray-Fibrinolyse.

Nach Kandarpa (44) sind die Vorteile der Spray-Fibrinolyse limitiert, wenn in dem betroffenen Gefäßabschnitt keine Stase vorliegt. Sowie eine Teilrevaskularisierung und damit ein antegrader Fluß erreicht ist, fallen die Vorteile der Spray-Fibrinolyse weg. So kommen die Vorteile der Spray-Fibrinolyse bei längeren Verschlößtrecken stärker zum Vorschein als bei kürzeren.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fall- zahl</b>	<b>Rekanalisationsrate mit konventioneller Fibrinolysetherapie</b>	<b>Rekanalisationsr ate mit Spray- Fibrinolyse</b>
Bookstein (10)	1989	47	k.A.	97,8%
Wagner (86)	1993	78	83,3%	86,5%
Yusuf (89)	1995	38	k.A.	89,5%
Roeren (66)	1996	82	k.A.	89,0%
Müller-Hülsbeck(56)	1996	21	k.A.	71,4%
eigene Ergebnisse	1999	90	75,5% *	69,3% *
			62,5% **	89,5% **

Tabelle 16: Rekanalisationsraten für konventionelle und Spray-Fibrinolyse

\* Nur Fälle mit einer Verschlusslänge unter 11cm

\*\* Nur Fälle mit einer Verschlusslänge über 11cm

Es existieren nur wenige Arbeiten, die diese verschiedenen Applikationsarten bei akuten und subakuten Gefäßverschlüssen miteinander vergleichen. Bei Wagner (86) ist die primäre Rekanalisationsrate der Spray-Fibrinolyse leicht höher als die der konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich bei kürzeren Verschlüssen (unter 11cm) kein signifikanter Unterschied bei der Rekanalisationsrate. Bei längeren Verschlüssen (über 11cm) ergab die Spray-Fibrinolyse eine signifikante (exakter Test nach Fischer:  $p < 0,046$ ) Erhöhung der primären Erfolgsrate.

Arbeiten von Kandarpa (44), Bookstein (10), Buckenham (14) und Yusuf (89, 90) betonen die teilweise signifikante Verkürzung der Thrombolysezeit und Reduktion der Medikamentendosis durch die Spray-Fibrinolyse. In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine signifikante (exakter Test nach Fischer:  $p < 0,0176$ ) Verkürzung der Thrombolysezeit. Eine signifikante Senkung der Medikamentendosis war in der vorliegenden Arbeit weder bei UK noch bei rtPA zu verzeichnen.

Die Komplikationsraten in der vorliegenden Arbeit steht mit den in der Literatur angegebenen Zahlen im Einklang.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Komplikationsrate mit konventioneller Fibrinolysetherapie</b>	<b>Komplikationsrate mit Spray-Fibrinolyse</b>
Berridge (9)	1989	1401	12,6%*	k.A.
Hess (36)	1989	500	25,4%**	k.A.
Krause (46)	1993	56	10,7%	k.A.
Yusuf (89)	1995	38	k.A.	7,9%
Armon (2)	1996	100	k.A.	40%
Roeren (66)	1996	82	k.A.	35,7%
Müller-Hülsbeck(56)	1996	21	k.A.	25%
eigene Ergebnisse	1999	90	17,5%	18,2%

Tabelle 17: Komplikationsrate für konventionelle und Spray-Fibrinolyse

\* Bei Berridge wurden nur lokale und systemische Blutungen sowie Apoplexien gezählt.

\*\* Bei Hess besteht die UK-Gruppe aus UK- und SK-Therapien.

Alle Autoren (2, 9, 36, 46, 56, 66, 89) berichten in ihren Arbeiten, daß lyseinduzierte Embolien bei der Spray-Fibrinolyse häufiger auftreten als bei der konventionellen intraarteriellen Fibrinolysetherapie. Dies könnte in der mechanischen Wirkung der Spray-Fibrinolyse für die lyseinduzierten Embolien begründet sein. Bei lokalen und systemischen Blutungen gibt es keine signifikanten Unterschiede, da diese von der Manipulation an der Einstichstelle bzw. der Medikamentendosis und nicht von der Applikationsart abhängen.

Ein weiterer Faktor, der Auswirkungen auf den primären Therapieerfolg hat, ist die Anwendung weiterführender interventioneller Behandlungsmethoden. Beim Vorliegen von prä-existenten Gefäßstenosen ist eine Therapie mittels Ballonkatheter und gegebenenfalls eine Stentimplantation zur Vervollständigung des Therapieergebnisses obligat (2, 86). Die perkutane Aspirationsthrombektomie wird meist bei embolischen Verschlüssen eingesetzt (4, 16, 45, 74, 75, 77). Bei den meisten Autoren (2, 11, 12, 76) waren additive Verfahren bei 40-70% der behandelten Fälle notwendig. In der vorliegenden Arbeit wurden 45,6% der Fälle mit einem additiven Verfahren behandelt.

In der Literatur existieren verschiedene Angaben, ob ein Zusammenhang zwischen dem Fibrinolytikum und der Notwendigkeit eines additiven Verfahrens besteht. In den Arbeiten von Risius (65) und Krause (46) scheinen in der retrospektiven Auswertung additive Verfahren bei einer

Fibrinolysetherapie mit rtPA häufiger notwendig zu sein als bei einer Fibrinolyse mit UK. Bei Schweizer (71) und in der vorliegenden Arbeit hingegen besteht keine Abhängigkeit zwischen Fibrinolytikum und weiterführenden Therapiemethoden. Die verschiedenen Applikationsarten haben ebenfalls keinerlei Einwirkung auf die Notwendigkeit additiver Verfahren.

Die vorliegende Arbeit zeigt, daß bei Anwendung additiver Verfahren eine signifikant (exakter Test nach Fischer:  $p < 0,0001$ ; Abbildung 30) höhere Rekanalisationsrate resultiert. So lag die primäre Rekanalisationsrate bei Fibrinolysetherapien in der Kombination mit additiven Verfahren bei 92,7%. Auch die Thrombolysezeit ließ sich durch die Anwendung solcher Verfahren signifikant (Log-Rank-Test:  $p < 0,00001$ ) um 66% (bei Median) reduzieren.

Bei der Anwendung additiver Verfahren ist auch eine Reduktion der Medikamentendosis zu verzeichnen. Die UK-Dosis konnte um 52,4%, die rtPA-Dosis um 11% gesenkt werden.

Die Komplikationsrate der Fibrinolysetherapien wird ebenfalls von der Anwendung additiver Verfahren beeinflusst. In der vorliegenden Arbeit sind lyseinduzierten Embolien bei der Anwendung additiver Verfahren höher. Lokale und systemischen Blutungen treten hingegen bei Therapien ohne additive Verfahren häufiger auf, vermutlich als Folge höherer Medikamentendosen.

Zur Therapie der lyseinduzierten Embolien stehen die perkutane Aspirationstherombektomie (4, 16, 74, 75, 77, 86) und die Fortsetzung der Fibrinolysetherapie (12, 32, 39, 51, 66) sowie chirurgische Verfahren (51) zu Verfügung. Graor (32) und Hess (39) berichten, daß einige solcher Embolien durch den Nach-Lyse-Effekt beseitigt wurden. In der vorliegenden Arbeit konnten bei 4 von 6 Patienten die Embolie (66%) durch interventionelle Therapieverfahren behoben werden. Lokale Blutungen werden mit einem Kompressionsverband (46) behandelt. Größere Hämatomate müssen operativ revidiert werden (56).

## 4.2. Einflußfaktoren auf die Therapie

Eine Korrelation zwischen der primären Rekanalisationsrate und dem Patientenalter wie bei verschiedenen Studien von Hess (38, 39, 40) zeigt sich in der vorliegenden Arbeit nicht. Eine Abhängigkeit der Thrombolysezeit oder der Medikamentendosis von dem Patientenalter zeigt sich ebenfalls nicht. Der Altersdurchschnitt lag in dieser Arbeit bei den weiblichen Behandlungsfällen signifikant (t-Test:  $p < 0,0001$ ) über dem der männlichen Fälle. Ein Grund für den signifikanten Altersunterschied könnte in dem Schutzfaktor der weiblichen Geschlechtshormone liegen. Da dieser erst nach dem Klimakterium wegfällt, verschiebt sich der Altersdurchschnitt nach oben (64).

Eine signifikante Abhängigkeit der primären Rekanalisationsrate von einzelnen Risikofaktoren wie bei Ouriel (58) ist in der vorliegenden Arbeit nicht zu sehen. Auch die Anzahl der Risikofaktoren pro Patient hat keine signifikante Auswirkung auf die Rekanalisationsrate, Medikamentendosis oder Komplikationsrate.

Die Thrombolysezeit ist bei Patienten mit dem Risikofaktor Nikotinabusus tendenziell, nicht aber signifikant, verlängert. Bei Hypertonikern ist die Thrombolysezeit im Vergleich zu den Normotonikern signifikant ( $\chi^2$ -Test:  $p < 0,005$ ) verkürzt. Der Grund dafür ist zum einen auf die signifikant (t-Test:  $p < 0,008$ ) kürzere Verschußlänge bei der Patientengruppe mit Hypertonus (11,8cm gegenüber 17,2cm) zurückzuführen. Zum anderen hat die Gruppe der Normotoniker einen signifikant (t-Test:  $p < 0,002$ ) höheren Anteil an Bypassverschlüssen, die längere Thrombolysezeiten aufweisen.

Amery (1) zeigte, daß das Alter des Gefäßverschlusses einen signifikanten ( $p < 0,001$ ) Einfluß auf die Rekanalisationsrate hat. Gefäßverschlüsse, die nicht älter als 72 Stunden waren, hatten eine höhere Rekanalisationsrate als ältere Okklusionen. Gleiche Tendenzen weisen auch die Studien von Fischer (30) und Hess (38, 39, 40) auf. Bei Hess sind die Gefäßverschlüsse zusätzlich in ihrer Pathogenese unterschieden. So ist die Rekanalisationsrate bei Embolien, die nicht älter sind als 6 Wochen, besser als bei älteren embolischen Geschehen. Bei sklerotischen Verschlüssen zeigt sich die gleiche Tendenz (40). In einer weiteren Studie von Hess (39) wurden Bypassverschlüsse in zwei Altersgruppen unterschieden. Die Rekanalisationsrate der älteren Bypassverschlüsse (älter als 4 Wochen) ist niedriger als die frischer Verschlüsse. Cragg (19), Spengel (76) und Earnshaw (25) beschreiben, daß die primäre Rekanalisationsrate bei akut und subakut eingetretenen Verschlüssen identisch ist. In der vorliegenden Arbeit zeigten sich keine unterschiedlichen Rekanalisationsraten in Hinblick auf das

Verschlußalter. Die mittlere Thrombolysezeit und die mittleren Medikamentendosis war bei akuten Gefäßverschlüssen tendenziell geringer als bei subakuten Gefäßverschlüssen, nicht aber signifikant.

Um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit der Literatur vergleichen zu können, wurde das Kollektiv in die Stadien nach Fontaine differenziert. Die Unterteilung in die neue Einteilung nach TASC-Stadien (80) war mangels Dokumentierung im Studienzeitraum nicht möglich.

Hess berichtet in seinen Studien (39, 40), daß die Stadieneinteilung nach Fontaine nicht mit der primären technischen Rekanalisationsrate korreliert, sondern eher Einfluß auf die Reverschlußrate besitzt. Armons (2) Berichte zeigen unterschiedliche technische Rekanalisationsraten in den verschiedenen Gruppen nach Fontaine. Mit steigendem Stadium nach Fontaine sinkt die primäre Rekanalisationsrate ab. Der Vergleich des Stadiums IIb mit dem Stadium IV zeigt einen signifikanten Unterschied in der primären Öffnungsrate. Unsere Analyseergebnisse weisen ähnliche Tendenzen auf. Es gab gleichbleibende Erfolgsquoten bei den Gruppen mit Stadium IIa, IIb und III. Die Gruppe mit Stadium IV hat hingegen eine schlechtere primäre technische Rekanalisationsrate als die anderen drei Gruppen. Bezüglich der Thrombolysezeit zeigten sich in der vorliegenden Arbeit keine Tendenzen.

Einige Autoren unterscheiden ihr Kollektiv in originäre Gefäße und Bypässe (19, 32, 58, 93). So ergeben sich für originäre Gefäße Rekanalisationsraten von 67,6% bis 78,0%, für Bypässe von 80% bis 85,7%.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Rekanalisationsraten der Bypass</b>	<b>Rekanalisationsraten der originären Gefäße</b>
Cragg (19)	1991	72	84,2%	67,6%
Zwaan (93)	1993	61	77,4%	76,6%
Graor (32)	1993	45	85,7%	76,5%
Ouriel (58)	1994	103	80,0%	78,0%
eigene Ergebnisse	1999	90	80,0%*	71,4%*

Tabelle 18: Rekanalisationsraten für Bypass- und originäre Gefäßverschlüsse

\* Verschlüsse mit einer Länge von 11 – 20cm

Bei gleicher Verschußlänge liegt bei allen Autoren die primäre Rekanalisationsrate der Bypassverschlüsse über der originärer Gefäße. In den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit deutet

sich diese Tendenz ebenfalls an. Mit steigender Verschlusslänge sinkt die primäre Rekanalisationsrate sowohl bei den Bypass- wie auch bei den originären Gefäßverschlüssen ab. Hess (38, 39, 40), Risius (65) und Wagner (86) beschreiben in ihren Arbeiten diese Abhängigkeit. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, daß originäre Gefäßverschlüsse bis 5cm Länge die beste Chance zur erfolgreichen Behandlung haben. Im Vergleich zwischen originären Gefäß- und Bypassverschlüssen, aufgeteilt in Subgruppen mit identischen Verschlusslängen, zeigt sich wie in der Literatur ein Vorteil zu Gunsten der Bypassverschlüsse.

Die Literaturangaben zur Thrombolysezeit in der Abhängigkeit von der Verschlusslage sind sehr unterschiedlich. Bei Bookstein (10) liegt die Thrombolysezeit bei Bypassverschlüssen leicht über der von Verschlüssen originärer Gefäße. In der Arbeit von Cragg (19) hingegen ist die Thrombolysezeit der Bypassverschlüsse kürzer. Bei gleicher Verschlusslänge liegt in der vorliegenden Arbeit die Thrombolysezeit und die Medikamentendosis bei Bypassverschlüssen tendenziell, aber nicht signifikant, über der bei originärer Gefäßverschlüsse.

Ein weiterer Einflußfaktor auf den Therapieerfolg ist die Pathogenese des Verschlusses. Amery (1), Hess (36, 39, 40), Decrinis (21) und Berridge (7) berichten in ihren Arbeiten über höhere Rekanalisationsraten bei embolischen Verschlüssen als bei lokalen Thrombosen auf Grund rein sklerotischer Läsionen. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich das gleiche Bild. Fibrinolysetherapien bei embolischen Verschlüssen haben eine höhere Erfolgsrate als bei rein sklerotischen Okklusionen. Die Thrombolysezeit ist bei embolischen Geschehen etwa 25% kürzer als bei akuten sklerotischen Gefäßverschlüssen. Dies ist auch durch die Anwendung der Aspirationsthrombektomie begründet, da die Lysefähigkeit von organisiertem Gewebe (z.B. alte Vorhofgerinnsel) vermindert ist.

In der Literatur liegen nur wenige Berichte über eine mögliche Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Lokalisation des Gefäßverschlusses (Beckentyp, OS-Typ, US-Typ) vor.

<b>Autor</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Beckentyp</b>	<b>OS-Typ</b>	<b>US-Typ</b>
Amery (1)	1970	85	58,8%	57,1%	k.A.
Ouriel (58)	1994	103	39,8%	64,1%	39,8%
Schweizer (71)	1996	120	k.A.	66,8%	51,9%
eigene Ergebnisse	1999	90	50%	73,6%	83,3%

Tabelle 19: Rekanalisationsraten nach Lokalisation des Gefäßverschlusses

Die Ergebnisse dieser Arbeit befinden sich im Einklang mit den in der Literatur angegebenen Zahlen. Die von allen Autoren beschriebene schlechte primäre Rekanalisationsrate bei Beckengefäßverschlüssen ist zum Teil auf die schwierige Navigation der Katheter wegen anatomischer Voraussetzungen zurückzuführen. Zusätzlich ist der Einsatz von additiven Verfahren wie perkutane AspirationseMBOLektomie, hydrodynamische Thrombektomieverfahren oder Stentimplantation in der cross-over-Technik stark eingeschränkt. Auch wegen des Embolierisikos in distal gelegene Gefäßabschnitte ist die Therapie der Wahl für Beckengefäßverschlüssen die operative Sanierung.

Die Ergebnisse der Gefäßverschlüsse im Unterschenkel weichen stark voneinander ab. Einige Autoren begründen die niedrigeren Rekanalisationsraten bei Unterschenkelgefäßverschlüssen damit, daß der sich verjüngende Lumendurchmesser manche Zusatzverfahren (z.B. Hydrolyser) nicht zuläßt (61). Die hohe Rekanalisationsrate bei den Unterschenkelverschlüssen in dieser Arbeit besitzt wegen der stark differierenden Gruppenstärke keine statistisch relevante Aussagekraft. Bei den Oberschenkelverschlüssen zeigt sich ein einheitliches Bild mit guten primären Rekanalisationsraten.

Die mittlere Thrombolysezeit und Medikamentendosis zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Lokalisation des Gefäßverschlusses (Beckentyp, OS-Typ, US-Typ).



## **5. Zusammenfassung**

Das differential-therapeutische Spektrum bei arteriellen Gefäßverschlüssen umfaßt systemisch-medikamentöse Therapien, die traditionellen operativen Techniken und die endovasculären interventionell-radiologischen Therapieformen. Die intraarterielle Fibrinolysetherapie stellt ein geeignetes Behandlungsverfahren für akute thrombo-embolische Gefäßverschlüsse unter Berücksichtigung von Selektionskriterien dar. Als Fibrinolytikum stehen heute rtPA und Urokinase im Vordergrund. Neben der Fibrinolysetherapie stehen noch mechanische Verfahren wie die Ballondilatation, Stents, hydrodynamische Verfahren und die Aspirationsthrombektomie zur Verfügung.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Effizienz der lokalen intraarteriellen Fibrinolysetherapie zu untersuchen. Hierzu wird der Einfluß verschiedener Faktoren auf die primäre Rekanalisationsrate, die Thrombolyselzeit und die verabreichte Medikamentendosis quantifiziert. Neben dem Vergleich von den zwei Fibrinolytika rtPA und Urokinase werden verschiedene Applikationsarten und Therapiekombinationen untersucht. Es wird auch die Auswirkung verschiedenen Einflußfaktoren auf das Therapieergebnis wie Patientenalter, Risikofaktoren, Eigenschaften der Gefäßverschlüsse, usw. untersucht.

Im Beobachtungszeitraum von Januar 1996 bis August 1998 wurden 90 akute und subakute arterielle Gefäßverschlüsse der Becken-Bein-Strombahn bei 70 Patienten durch eine lokale intraarterielle Fibrinolysetherapie behandelt. Die klinischen Daten wurden retrospektiv analysiert.

Der Vergleich der Fibrinolytika Urokinase und rtPA scheint vor allem in der primären Rekanalisationsrate einen leichten, aber nicht statistisch signifikanten Vorteil für rtPA zu zeigen. In der Literatur existieren bei low-dose- und high-dose-Studien unterschiedliche Ergebnisse. Bei einem low-dose-Schema ist die Komplikationsrate bei Verwendung von rtPA niedriger als die bei einer Urokinase-Therapie. Durch die kürzere Halbwertszeit von rtPA ist bei diesem Fibrinolytikum die bessere therapeutische Steuerbarkeit von Vorteil.

Einen größeren Effekt auf das Therapieergebnis besitzt die Methodik der Applikation des Fibrinolytikums. Es konnte gezeigt werden, daß die konventionelle intraarterielle Fibrinolyse über einen Endloch-Katheter bei kurzen Okklusionen Vorteile bezüglich der primären Rekanalisationsrate. Die Spray-Fibrinolyse über einen Mehrloch-Katheter steigert die Effizienz der

fibrinolytischen Therapie insbesondere bei längeren Gefäßverschlüssen. Durch die Spray-Fibrinolyse wird der Thrombus marzeriert und so die Thrombusoberfläche, die mit dem Fibrinolytikum in Kontakt kommt, vergrößert. Durch diese Applikationsform kann die mittlere Thrombolysezeit gesenkt werden. Bei einer Spray-Fibrinolyse ist die Gefahr einer lyseinduzierten Embolisierung in ein distal gelegenes Gefäß größer als bei der konventionellen intraarterielle Fibrinolyse. Diese Komplikation kann in der Regel durch Fortführung der Fibrinolyse oder den Einsatz einer Aspirationsthrombektomie behoben werden.

Der Einsatz weiterführender Behandlungsmethoden, wie perkutane transluminale Angioplastie (PTA), perkutane Aspirationsthrombektomie (PAT) oder hydrodynamische Therapieverfahren, kann mit einer lokalen Fibrinolysetherapie kombiniert werden. Der Einsatz dieser Verfahren verbessert die primäre Rekanalisationsrate und verkürzt die Thrombolysezeit signifikant unter Berücksichtigung von Selektionskriterien. Die mittlere Medikamentendosis wird durch diese Verfahren vermindert.

Weder das Alter der Patienten noch das Risikofaktorprofil der Patienten beeinflussen in dieser Arbeit das Therapieergebnis.

Die primäre Rekanalisationsrate wird nicht von dem Verschlußalter beeinflusst. Die mittlere Thrombolysezeit und Medikamentendosis hingegen ist bei akuten Gefäßverschlüssen niedriger als bei subakuten Okklusionen.

Bei der Stadieneinteilung nach Fontaine besteht wie in der Literatur zwischen den Stadien IIa, IIb und III kein signifikanter Unterschied im Therapieergebnis. Patienten mit Stadium IV nach Fontaine haben eine niedrigere Rekanalisationsrate. Die Medikamentendosis und die Therapiedauer sind bei allen Stadien nach Fontaine tendenziell gleich.

Korrelierend zur Literatur ist die primäre Rekanalisationsrate bei Bypassverschlüssen im Vergleich zu gleich langen Verschlüssen originärer Gefäße höher. Die mittleren Thrombolysezeit und die mittlere Medikamentendosis ist bei Bypassverschlüssen länger als bei Okklusionen in originären Gefäßen.

Der größte Einflußfaktor auf das Therapieergebnis ist die Verschlußlänge. So haben kurze Gefäßverschlüsse sowohl die größte primäre Rekanalisationsrate als auch die geringste Thrombolysezeit. Dies stimmt mit den Angaben anderer Autoren überein.

Okklusionen embolischer Genese weisen eine höhere Rekanalisationsrate und eine kürzere Thrombolysezeit im Vergleich zu thrombotischen Verschlußgeschehen auf.

Durch die Spray-Fibrinolyse und die Anwendung additiver Verfahren konnte die Effektivität der fibrinolytischen Therapie gesteigert werden, indem sie die primäre Rekanalisationsrate erhöhen, die mittlere Thrombolyselzeit verkürzen und z.T. auch die Medikamentendosis absenken.

Kurze arterielle Okklusionen in originären Gefäßen werden nach den vorliegenden Ergebnissen mit identischem Ergebnis mit einer konventionellen intraarteriellen Fibrinolyse über einen Endloch-Katheter rekanalisiert. Längere Gefäßverschlüsse (ab 11cm) in originären Gefäßen wie auch Bypassverschlüsse sollten mit einer Spray-Fibrinolyse über einen Mehrloch-Katheter behandelt werden. Die Effizienz der Spray-Fibrinolyse ist bei diesen Gefäßverschlüssen am größten.

Der Einsatz von weiterführenden Behandlungsmethoden ist in vieler Hinsicht sinnvoll. Die Behandlung der für den Verschluß ursächlichen Gefäßstenosen mit einer PTA und gegebenenfalls der Implantation einer Gefäßprothese ist für gute Langzeitergebnisse obligat. Bei rein embolischen Verschlüssen hat sich die Anwendung der perkutanen Aspirationstherombektomie (PAT) als Methode der Wahl erwiesen. Durch dieses Verfahren wird das embolische Material vor einer intraarteriellen Fibrinolysetherapie entfernt. Mit der perkutanen Aspirationstherombektomie existiert auch eine Therapiemöglichkeit zur Behebung von lyseinduzierten Embolien.

## 6. Liste der verwendeten Akronyme

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
add.	Additiv
ant.	anterior
ASS	Acetylsalicylsäure
AVK	arterielle Verschußkrankheit
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
DSA	digitale Substraktionsangiographie
evtl.	eventuell
F	French (englische Kathetermaßeinheit für Charriere = 1/3cm)
fem.	femoralis
IE	Injektionseinheiten
k.A.	keine Angabe
mg	Milligramm
OS	Oberschenkel
PAT	perkutane Aspirationsthibektomie
pAVK	periphere arterielle Verschußkrankheit
pop.	poplitea
post.	posterior
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RF	Risikofaktor
rtPA	recombinant tissue plasminogen activator
SK	Streptokinase
UK	Urokinase
US	Unterschenkel
usw.	und so weiter
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

## 7. Literaturverzeichnis

- 1 Amery A., Deloof W., Vermeylen J., Verstrate M.  
Outcome of recent thromboembolic occlusions of limb arteries treated with streptokinase.  
Br. Med. J. 4 (1970) 639-644
- 2 Armon M.P., Yusuf S.W., Whitaker S.C., Gregson R.H.S.  
Results of 100 cases of pulse-spay thrombolysis for acute and subacute leg ischaemia.  
Br. J. Surg. 84 (1997) 47-50
- 3 Beathard G.A.  
Mechanical versus pharmacomechanical thrombolysis for the treatment of thrombosed dialysis access grafts.  
Kidney International 45 (1994) 1401-1406
- 4 Belli A.-M.  
Thrombolysis in peripheral vascular system.  
Cardiovascular Interventional Radiology 21 (1998) 95-101
- 5 Berger H., Pickel P.  
CD: Endovaskuläre Fibrinolysetherapie bei peripheren Gefäßverschlüssen.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999
- 6 Berridge D.C., Gregson R.H., Makin G.S., Hopkinson B.R.  
Tissue plasminogen activator in peripheral arterial thrombolysis.  
Br. J. Surg. 77,2 (1990) 179-182
- 7 Berridge D.C., Gregson R.H.S., Hopkinson B.R., Makin G.S.  
Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis.  
Br. J. Surg. 78 (1991) 988-995
- 8 Berridge D.C., Griffith C.D., Evans D.F., Hopkinson B.R., Makin G.S.  
Risk factors in patients with ischaemic rest pain of the lower limbs.  
J. R. Coll. Surg. Edinb. 35,4 (1990) 221-224

- 9 Berridge D.C., Makin G.S., Hopkinson B.R.  
Local low dose intra-arterial thrombolytic therapy: the risk of stroke or major haemorrhage.  
Br. J. Surg. 76 (1989) 1230-1233
- 10 Bookstein J.J., Fellmeth B., Roberts A., Valji K., Davis G., Machado T.  
Pulsed-spray pharmacomechanical thrombolysis: Preliminary clinical results.  
AJR 152 (1989) 1097-1100
- 11 Braithwaite B.D., Birch P.A., Poskitt K.R., Haether B.P., Earnshaw J.J.  
Accelerated thrombolysis with high dose bolus t-PA extends the role of peripheral thrombolysis but may increase the risks.  
Clin. Radiol. 50,11 (1995) 747-750
- 12 Braithwaite B.D., Buckenham T.M., Galland R.B. Heather B.P., Earnshaw J.J.  
Prospective randomized trial of high-dose bolus versus low-dose tissue plasminogen activator infusion in the management of acute limb ischaemia.  
Br. J. Surg. 84 (1997) 646-650
- 13 Breda van A., Katzen B.T., Deutsch A.S.  
Urokinase versus streptokinase in local thrombolysis.  
Radiology 165 (1987) 109-111
- 14 Buckenham T.M., Georg C.D., Chester J.F., Taylor R.S., Dormandy J.A.  
Accelerated thrombolysis using pulsed intra-thrombus recombinant human tissue type plasminogen activator (rt-PA).  
Eur. J. Vasc. Surg. 6,3 (1992) 237-240
- 15 Classen M., Diehl V., Kochsiek K.  
Innere Medizin.  
Urban und Schwarzenberg Verlag, München, 1998, 4. Aufl.
- 16 Cleveland T.J., Cumberland D.C., Gaines P.A.  
Percutaneous aspiration thrombo-embolectomy to manage the embolic complication of angioplasty and as an adjunct to thrombolysis.  
Clin. Radiol. 49 (1994) 549-552

- 17 Cope C., Burke D.R., Meranze S.G.  
Atlas of Interventional Radiology.  
Gower Medical Publishing, New York
- 18 Cotton L.T., Flute P.T., Tsapogas M.J.C.  
Popliteal artery thrombosis treatment with streptokinase.  
Lancet 2 (1962) 1081-1083
- 19 Cragg A.H., Smith T.P., Corson J.D., Nakagawa N., Castaneda F., Kresowik T.F., Sharp W.J., Shamma A., Berbaum K.S.  
Two urokinase dose regimens in native arterial and graft occlusions: Initial results of a prospective, randomized clinical trial.  
Radiology 178 (1991) 681-686
- 20 Dawson K., Armour A., Braithwaite B., Galland R., Kendrick R., Downes M., Buckenham T.M., Al-Katoub A., Berridge D, Earnshaw J.J., Hamilton G.  
Stroke during intra-arterial thrombolysis: a survey of experience in the UK (abstract).  
Br. J. Surg. 83 (1996) 568
- 21 Decrinis M., Pilger E., Stark G., Lafter M., Obernosterer A., Lammer J.  
A simplified procedure for intra-arterial thrombolysis with tissue-type plasminogen activator in peripheral arterial occlusive disease: primary and long-term results.  
European heart Journal 14 (1993) 297-305
- 22 Dotter C.T., Judkins M.P.  
Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a preliminary report of its application.  
Circulation 30 (1964) 654-670
- 23 Dotter C.T., Rösch J., Seaman A.J.  
Selective clot lysis with low-dose streptokinase.  
Radiology 111 (1974) 31-37
- 24 Dotter C.T., Rösch J., Seaman A.J., Dennis D., Massey W.H.  
Streptokinase treatment of thromboembolic disease.  
Radiology 102 (1972) 283-290

- 25 Earnshaw J.J., Gregson R.H.S., Makin G.S., Hopkinson B.R.  
Early results of low dose intra-arterial streptokinase therapy in acute and subacute lower limb arterial ischaemia.  
Br. J. Surg. 74,6 (1987) 504-507
- 26 Earnshaw J.J., Westby J.C., Gregson R.H.S., Makin G.S., Hopkinson B.R.  
Local thrombolytic therapy of acute arterial ischaemia with tissue plasminogen activator: a dose-ranging study.  
Br. J. Surg. 75 (1988) 1196-1200
- 27 Ehringer H., Fischer M.  
Erfolgreiche thrombolytische Therapie bei subakuten arteriellen Thrombosen.  
Med. Welt 32 (1968) 1726-1729
- 28 Estler C.-J.  
Pharmakologie und Toxikologie – Lehrbuch für Mediziner, Veterinärmediziner, Pharmazeuten und Naturwissenschaftler.  
Schattauer Verlag GmbH, Stuttgart, 1995, 4.Aufl.
- 29 Fiessinger J.N., Vayssairat M., Jullet Y., Aiach M., Janneau D., Cormier J.M., Housset E.  
Local urokinase in arterial thromboembolism.  
Angiology 31,10 (1980) 715-720
- 30 Fischer M., Beer D., v.Wrangell U.  
Lokale Infiltrationstherapie arterieller Verschlüsse mit Gewebefibrinolyse.  
Medizinische Klinik 87 (1992) 563-566
- 31 Gottlob R., Blümel G., Piza F., Brücke P., Böhmig H.J.  
Die Löslichkeit operativ gewonnener menschlicher Thromben verschiedenen Alters in Streptokinase.  
Wien. med. Wschr. 118 (1968) 1
- 32 Graor R.A., Olin J.W., Bacharach M.  
Comparison of tPA and urokinase for peripheral arterial thrombolysis.  
J. Vasc. Med. Biol. 4 (1993) 311-314



- 33 Grüntzig A., Hopff H.  
Perkutane Rekanalisation chronisch arterieller Verschlüsse mit einem neuen Dilatationskatheter: Modifikation der Dotter-Technik.  
Dtsch. Med. Wschr. 99 (1974) 2502-2510
- 34 Harm V.  
Biomathematik, Statistik und Dokumentation.  
Harms Verlag Kiel, 1992, 6.Auflage
- 35 Hausegger K.A., Lammer J., Klein G.E., Fluckinger F., Lafer M., Pilger E., Aschauer M.  
Perkutane Rekanalisation von Beckenarterienverschlüssen – Fibrinolyse, PTA, Stents.  
RöFo 155,6 (1991) 550-555
- 36 Hess H.  
Lokale Lyse in peripheren arteriellen Verschlüssen.  
Herz - Kardiovaskuläre Erkrankungen 14 (1989) 12-21
- 37 Hess H.  
Arterielle Embolien und Thrombosen.  
Schattauer Verlag, Stuttgart, 1967
- 38 Hess H., Ingrisch H., Mietaschk A., Rath H.  
Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions.  
N. Engl. J. Med. 307 (1982) 1627-1630
- 39 Hess H., Mietaschk A., Bilderling P.v., Neller P.  
Peripheral arterial Occlusions: low-dose thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA).  
Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 12 (1996) 97-104
- 40 Hess H., Mietaschk A., Brückl R.  
Peripheral arterial occlusions: A 6-year experience with local low-dose thrombolytic therapy.  
Radiology 163 (1987): 753-758
- 41 Hess H., Mietaschk A., Ingtisch H.  
Niedrig dosierte thrombolytische Therapie zur Wiederherstellung der Strombahn bei arteriellen Verschlüssen.  
Dtsch. med. Wschr. 105 (1980) 787-791

- 42 Huettl E.A., Soulen M.C.  
Thrombolysis of lower extremity embolic occlusion: A study of the results of the STAR registry.  
Radiology 197 (1995) 141-145
- 43 Johnson A.J., McCarthy W.R.  
The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusion of streptokinase.  
J. clin. Invest. 38 (1959) 1627
- 44 Kandarpa K., Chopra P.S., Aruny J.E., Polak J.F., Donaldson M.C., Whittemore A.D., Mannick J.A., Goldhaber S.Z., Meyerovitz M.F.  
Intraarterial thrombolysis of lower extremity occlusions: Prospective, randomized comparison of forced periodic infusion and conventional slow continuous infusion.  
Radiology 188(1993) 861-867
- 45 Kauffmann G.W., Richter G.M.  
Gefäßinterventionen.  
Springer-Verlag, Berlin, 1994
- 46 Krause F.-J., Endsinn O.  
Lokale Katheterlyse der Femoralarterie: rt-PA versus Urokinase.  
Fortschr. Röntgenstr. 158, 1 (1993) 46-48
- 47 Lonsdale R.J., Berridge D.C., Earnshaw J.J., Harrison J.D., Gregson R.H., Wenham P.W., Hopkinson B.R., Markin G.S.  
Recombinant tissue-type plasminogen activator is superior to streptokinase for lokal intra-arterial thrombolysis.  
Br. J. Surg. 79,9 (1992) 272-275
- 48 McNamara T.O.  
Factors affecting initial and 6 month patency after intraarterial thrombolysis with high dose urokinase.  
Am. J. Surg. 152 (1986) 709-711
- 49 McNamara T.O.  
Technique and Results of „higher-dose“ infusion.  
Cardiovasc. Intervent. Radiol. 11 (1988) 48-57

- 50 McNamara T.O., Bomberger R.A., Merchant R.F.  
Intra-arterial urokinase as initial therapy for acutely ischemic lower limbs.  
Circulation 83,2 (1991) 106-119
- 51 McNamara T.O., Fischer J.R.  
Thrombolysis of peripheral arterial graft occlusions: Improved results using high-dose urokinase.  
AJR 144 (1985) 769-775
- 52 Meyerovitz M.F., Goldhaber S.Z., Reagan K., Polak J.F., Kandarpa K., Grassi C.J., Donovan B.C., Bettmann M.A., Harrington D.P.  
Recombinant tissue-type plasminogen activator versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: A randomized trial.  
Radiology 175(1990) 75-78
- 53 Müller-Hülsbeck S., Bangard C., Schwarzenberg H., Gluer C.C., Heller M.  
In vitro effectiveness study of three hydrodynamic thrombectomy devices.  
Radiology 211,2 (1999) 433-439
- 54 Müller-Hülsbeck S., Link J., Brossmann J., Schwarzenberg H., Grabener M., Hülsbeck A., Bruhn H.D., Heller M.  
Modifizierte Technik der lokalen rtPA-Katheterlyse.  
RöFo 163,5 (1995) 424-429
- 55 Müller-Hülsbeck S., Schwarzenberg H., Bathe M., Lusse S., Hutzelmann A., Heller M.  
In vitro effectiveness study for hydrodynamic thrombectomy devices of the second generation.  
Invest Radiol 34,7 (1999) 477-484
- 56 Müller-Hülsbeck S., Schwarzenberg H., Link J., Walluscheck K., Brossmann J., Regensburger D., Heller M.  
Modifizierte manuelle rt-PA Puls-Sprüh-Lyse bei Beinarterien- und femoropoplitealen Bypassverschlüssen.  
Fortschr. Röntgenstr. 165,5 (1996) 557-562
- 57 Ommen van V.G., Veen van der F.H., Dassen W.R., Habets J., Wellens H.J.  
Distal embolization during thrombectomy with use of the hydrolyser (hydrodynamic thrombectomy catheter): in vitro testing.  
J. Vasc. Interv. Radiol. 8,6 (1997) 933-937

- 58 Ouriel K., Shortell C.K., Azodo M.V.U., Guitierrez O.H., Marder V.J.  
Acute peripheral occlusion: Predictors of success in catheter-directed thrombolytic therapy.  
Radiology 193 (1994) 561-566
- 59 Ouriel K., Veith F.J., Sasahara A.A.  
Thrombolysis or peripheral surgery: phase I results. TOPAS investigation.  
J. Vasc. Surg. 21,1 (1996) 64-73
- 60 Papalambros E.L., Panayiotopoulos Y.P., Bastounis E., Zavos G., Balmas P.  
Prophylactic fasciotomy of the legs following acute arterial occlusion procedures.  
Inter. Angio. 8 (1989) 120-124
- 61 Reekers J.A., Kromhout J.G., Spithoven H.G., Jacoby M.J.H.M., Mali W.M.P.H., Schultze-Kool L.J.  
Arterial thrombus below the inguinal ligament: Percutaneous treatment with a thrombosuction catheter.  
Radiology 198 (1996) 49-53
- 62 Reekers J.A., Kromhout J.G., van der Waal K.  
Catheter for percutaneous thrombectomy; first clinical experience.  
Radiology 188 (1993) 871-874
- 63 Rickard M.J., Fisher C.M., Soong C.V., Hardman D.T., Lane R.J., Appleberg M.  
Limitations of intra-arterial thrombolysis.  
Cardiovasc. Surg. 5,6 (1997) 634-640
- 64 Riede U.-N., Schaefer H.-W.  
Allgemeine und spezielle Pathologie.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 4.Aufl., 1995
- 65 Risius B., Graor R.A., Geisinger M.A., Zelch M.G., Lucas F.V., Young J.R. Grossbard E.B.  
Recombinant human tissue-type plasminogen activator for thrombolysis in peripheral arteries and bypass grafts.  
Radiology 160 (1986) 183-188
- 66 Roeren Th., Lachenicht B., Dux M., Hoffmann V., Richter G., Kauffmann G.  
Therapeutische Effizienz der gepulsten Sprühlyse bei peripheren arteriellen Verschlüssen.  
Fortschr. Röntgenstr. 164,6 (1996) 489-495

- 67 Rossolleck H.  
Lyse von humanen Blutgerinnseln im Reagenzglas.  
Klin. Wschr. 39 (1961) 440
- 68 Schild H., Schuster C.J., Gronniger J., Schmied W., Weilemann L., Lindner P., Wagner P., Brunier A., Thelen M., Meyer J  
Lokale Fibrinolysetherapie von Gefäßverschlüssen im Becken-Bein-Bereich und der oberen Extremität.  
RöFo 146,1 (1987) 57-62
- 69 Scholz H., Schwabe U.  
Taschenbuch der Arzneibehandlung.  
Gustav Fischer Verlag Stuttgart, 11.Auflage 1997
- 70 Schoop W., Martin M., Zeitler E.  
Beseitigung alter Arterienverschlüsse durch intravenöse Streptokinase.  
Dtsch. Med. Wochenschr. 48 (1968) 2321-2324
- 71 Schweizer J., Altmann E., Stößlein F., Florek H.-J., Kaulen R.  
Comparison of tissue plasminogen activator and urokinase in the local infiltration thrombolysis of peripheral arterial occlusions.  
Eur. J. Radiol. 22 (1996) 129-132
- 72 Siegenthaler W.  
Klinische Pathophysiologie.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987, 6. Aufl.
- 73 Siegenthaler W., Kaufmann W., Hornbostel H., Waller H.D.  
Lehrbuch der inneren Medizin.  
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1987, 2. Aufl.
- 74 Sniderman K.W., Bodner L., Saddeki S., Srur M., Sos T.A.  
Percutaneous embolectomy by transcatheter aspiration. Work in progress.  
Radiology 150, 2 (1984) 357-361
- 75 Sniderman K.W., Kalman P.G., Quigley M.J.  
Percutaneous aspiration embolectomy.  
J. cardiovasc. Surg. 34 (1993) 255-257

- 76 Spengel F.A., Küffer G., Stiegler H.  
Efficacy and tolerance of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with thrombotic or embolic occlusions of leg-arteries.  
Clin. Investig. 71,4 (1993) 323-326
- 77 Starck E.E., McDermott J.C., Crummy A.B., Turnipseed W.D., Acher C.W., Burgess J.H.  
Percutaneous aspiration thromboembolectomy.  
Radiology 156 (1985) 61-66
- 78 Sullivan K.L., Gardiner G.A., Kandarpa K., Bonn J., Shapiro M.J., Carabasi R.A., Smullens S., Levin D.C.  
Efficiency of thrombolysis in infringuinal bypass grafts.  
Circulation 83,2 (1991) 99-105
- 79 Sullivan K.L., Gardiner G.A., Shapiro M.J., Bonn J., Levin D.C.  
Acceleration of thrombolysis with a high-dose transthorbus bolus technique.  
Radiology 173 (1989) 805-808
- 80 TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)  
Management of peripheral arterial disease (PAD)  
J Vasc Surg 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296
- 81 The STILE investigators  
Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE Trial.  
Ann. Surg. 220 (1994) 251-268
- 82 Tillett W.S., Garner R.L.  
The fibrinolytic activity of haemolytic streptococci.  
J. Exp. Med. 58 (1933) 485-502
- 83 Valji K., Bookstein J.J.  
Fibrinolysis with intrathrombotic injection of urokinase and tissue-type plasminogen activator: Results in a model of subacute venous thrombosis.  
Invest. Radiol. 22 (1987) 23-27

- 84 Valji K., Roberts A.C., Davis G.B.  
Pulsed-spray thrombolysis of arterial and bypass graft occlusions.  
AJR 156 (1991) 617-621
- 85 Verstraete M., Belch J.J., Dormandy J.A., Verhaeghe R.  
Thrombolysis in the management of limb arterial occlusion. Towards a consensus interim report.  
J. Int. Med. 240 (1996) 343-355
- 86 Wagner H.J., Stark E., Alfke H., Reuter P.  
Konventionelle lokale intraarterielle Fibrinolyse, Spraylyse und mechanisch akzelerierte Fibrinolyse.  
Fortschr. Röntgenstr. 159,5 (1993) 466-470
- 87 Ward A.S., Andaz S.K., Bygrave S.  
Peripheral thrombolysis with tissue plasminogen activator. Results of two treatment regimens.  
Arch. Surg. 129,8 (1994) 861-865
- 88 Ward A.S., Andaz S.K., Bygrave S.  
Thrombolysis with tissue-plasminogen activator: results with a high-dose transthorbus technique.  
J. Vasc. Surg. 19,3 (1994) 503-508
- 89 Yusuf S.W., Whitaker S.C., Gregson R.H.S., Wenham P.W., Hopkinson B.R., Makin G.S.  
Immediate and early follow-up results of pulse spray thrombolysis in patients with peripheral ischaemia.  
Br. J. Surg. 82 (1995) 338-340
- 90 Yusuf S.W., Whitaker S.C., Gregson R.H.S., Wenham P.W., Hopkinson B.R., Makin G.S.  
Prospective randomised comparative study of pulse spray and conventional local thrombolysis.  
Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 10,2 (1995) 136-141
- 91 Zeitler E., Schoop W., Zahnow W.  
The treatment of occlusive arterial disease by transluminal catheter angioplasty.  
Radiology 99 (1971) 19-26

- 92 Zeumer H., Hacke W., Kolman H.L., Poeck K.  
Lokale Fibrinolysetherapie bei Basilaris-Thrombose.  
Dt. med. Wschr. 107 (1982) 728-731
- 93 Zwaan M., Rinast E., Kummer-Kloess D., Weiss H.-D., Gmelin E.  
Thrombotische und thrombembolische Beinarterien- und Bypassverschlüsse.  
Fortschr. Röntgenstr. 158,6 (1993) 536-541