

Aus dem Institut für Strahlendiagnostik der
Städtischen Kliniken Dortmund
- Direktor: Prof. Dr. med. K. Mathias -

**Vergleichende in-vitro Testung
temporärer Vena cava Filter
zur Bestimmung der Fangraten**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen-Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von Michael Breitenfelder

aus Würzburg/Bayern

2003

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Mathias

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Hammel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2003

„Die wahre Hinterlassenschaft großer Männer
sind aber weniger materielle Güter,
als vielmehr entwicklungsfähige Ideen.“

R. Virchow (1845)

Meinem verstorbenen Vater

Aus dem Institut für Strahlendiagnostik
der Städtischen Kliniken Dortmund
- Direktor: Prof. Dr. med. K. Mathias -
Referent: Prof. Dr. med. K. Mathias
Koreferent: Prof. Dr. med. D. Hammel

ZUSAMMENFASSUNG

Vergleichende in-vitro Testung temporärer Vena cava Filter
zur Bestimmung der Fangraten
Michael Breitenfelder

Lungenembolien sind mit 10% Letalität die schwerwiegendsten Komplikationen der tiefen Beinvenenthrombose. Zu ihrer Prophylaxe wurden primär unterschiedlichste mechanische Maßnahmen bis hin zu perkutan applizierbaren Vena-cava-Schirmen entwickelt. Die effektive Anwendung dieser Filtersysteme ist jedoch derzeit aufgrund mangelnder Erfahrung weiterhin umstritten.

Anhand eines physiologischen Simulationsmodells konnte die Effektivität temporärer Cavaschirme, in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Filterfangraten unter variablen Versuchsbedingungen reproduzierbar erfaßt werden.

Dabei kamen folgende, auf dem deutschen Markt erhältliche, Systeme zur Anwendung: Günther temporary Vena cava Filter (GTF), PROLYSER (PRO), Anthéor TC (ANT TC), Tempofilter (TPF) und Novamedical TF-40 (NM TF-40). Desweiteren wurde am permanenten, nur partiell in der Testvene fixierten Simon Nitinol Filter (SNF) der Einfluß intravasaler Filtermotilität auf das Fangverhalten überprüft.

Das Testprogramm umfaßte die Filterbelastung im Einzel-, Doppel- und Mehrfachschuß sowie die Untersuchung der Einflußgrößen Volumenfluß, Testvenendurchmesser und Thrombenkonfiguration. Fangklassen und Beeinflussung der Filter durch lokale Druckschwankungen wurden protokolliert.

Die höchsten Gesamtfangraten konnten beim PRO mit 71% sowie beim GTF, NM TF-40 und TPF mit je 68% beobachtet werden. Obwohl sich Konfiguration und Fangraten von GTF und NM TF-40 sehr ähneln, blieb beim GTF die bei schnellen Flußverhältnissen beobachteten Cranialverschiebung von maximal 3 cm aus. Der ANT TC weist mit einer Gesamtfangrate von 51% im Filtergesamtvergleich erhebliche Fangrateneinbrüche auf. Trotz relativ hoher Gesamtfangrate (68%) müssen Forderungen den TPF vom Markt zu nehmen aufgrund der im Mehrfachschußtestblock beobachteten Cranialdislokation von 19 cm unterstützt werden.

Am SNF konnte exemplarisch gezeigt werden, daß eine erhöhte intravasale Filtermotilität mit geringeren Filtergesamtfangraten verbunden ist, temporäre Systeme somit generell weniger effektiv zu sein scheinen als permanente. Die Möglichkeit der Filterentfernung vermindert jedoch die Langzeitkomplikationsrate, so daß die derzeitige Entwicklung fakultativ temporärer Filtersysteme einen sinnvollen Kompromiß darzustellen scheint.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2003

Inhaltsverzeichnis

<i>Inhaltsverzeichnis</i>	6
1. Einleitung und Problemstellung	10
2. Blutgerinnung und Fibrinolyse	12
3. Vena cava inferior	13
3.1. Anatomie und Physiologie des Bein- und Beckenvenensystems	13
3.1.1. Strömungszustände.....	14
3.1.2. Anatomische Besonderheiten und Varianten.....	15
3.1.3. Kollateralen.....	15
3.2. Stenose	15
4. Phlebothrombose	17
4.1. Definition	17
4.2. Epidemiologie	17
4.3. Ätiologie & Pathogenese	17
4.4. Morphologie	18
4.5. Lokalisation	19
4.6. Folgen	19
4.7. Klinik der Phlebothrombose	20
4.8. Diagnose der Phlebothrombose	21
4.9. Therapie der Phlebothrombose	23
5. Lungenembolie	27
5.1. Definition	27
5.2. Epidemiologie	27
5.3. Ätiologie und Pathogenese	28
5.4. Pathophysiologie	29
5.5. Klinik der Lungenembolie	31
5.6. Diagnose der Lungenembolie	32
5.7. Differentialdiagnose der Lungenembolie	37
5.8. Therapie der Lungenembolie	37
5.9. Prognose der Lungenembolie	39
6. Prophylaxe der Phlebothrombose und der Lungenembolie	40
6.1. Operative und interventionelle Lungenembolieprophylaxe	41
6.1.1. Ligatur und Plikatur.....	41
6.1.2. Vena Cava Clip.....	43
6.1.3. Intravasale Auffangmöglichkeiten.....	44
6.1.3.1. Eichelter Sieb.....	44
6.1.3.2. Pate Feder.....	45
6.1.3.3. Hunter Ballon.....	45

6.1.3.4.	Vena cava Schirme.....	46
6.1.4.	Indikationen der Vena Cava Unterbrechung.....	46
6.1.5.	Komplikationen	46
7.	<i>Vena cava inferior - Filter</i>	47
7.1.	Mobin-Uddin Schirm - Filter der ersten Generation	47
7.2.	Filter der folgenden Generationen	49
7.3.	Temporäre Vena cava Filter	51
7.3.1.	Fakultativ temporäre Filter	51
7.4.	Konstruktionsprinzipien	53
7.5.	Filterinstallation	53
7.6.	Indikation	54
7.6.1.	Permanente Filter	54
7.6.2.	Temporäre Filter	54
7.7.	Filterentfernung	55
7.8.	Komplikationen	57
7.9.	Der „ideale“ Vena cava Filter	57
8.	<i>Material und Methoden</i>	59
8.1.	Vena cava in-vitro Modelle	59
8.1.1.	Studien	59
8.1.2.	Anforderungen an ein physiologisches Modell.....	59
8.2.	Versuchsanlage	60
8.2.1.	Überblick.....	60
8.2.2.	Detaillierte Beschreibung	61
8.3.	Einstellungen der Anlage	63
8.4.	Versuchsflüssigkeit	64
8.5.	Versuchsvene	64
8.6.	Versuchsthromben	65
8.6.1.	Herstellung	65
8.6.2.	Thrombengeometrie	66
8.7.	Getestete temporäre Vena cava Filter	67
8.7.1.	Günther temporary Vena cava Filter - GTF.....	67
8.7.2.	Novamedical TF-40 – NM TF-40.....	68
8.7.3.	PROLYSER – PRO	69
8.7.4.	Anthéor TC - ANT TC.....	70
8.7.5.	TEMPOFILTER – TPF.....	70
8.8.	Simon Nitinol Filter	71
8.9.	Testverfahren	72
8.9.1.	Grundlagen und Testprotokoll	72
8.9.2.	Einzelanschuss	74
8.9.3.	Doppelschuss	74
8.9.4.	Mehrfachschiuss	74
8.10.	Fangqualitäten	74
8.11.	Stenosierungsgrade der Testvene	76

8.12.	Statistik	76
9.	<i>Ergebnisse und Beobachtungen</i>	78
9.1.	Günther temporary Vena cava Filter (GTF)	78
9.1.1.	Standardtestblock B	78
9.1.2.	Testblock A	80
9.1.3.	Testblock C.....	81
9.1.4.	Testblock D	83
9.1.5.	Testblock E.....	86
9.1.6.	Testblock F.....	89
9.1.7.	Vergleich der Testverfahren A - F	95
9.1.8.	GTF – Testung von femoral (GTFfem).....	96
9.1.8.1.	Distaler Isthmuseffekt, Filterschienung, Filterachsendevisation.....	98
9.1.8.2.	GTFfem – Vergleich der Abschußseiten.....	100
9.2.	Novamedical TF-40 (NM TF-40)	101
9.2.1.	Standardtestblock B	101
9.2.2.	Testblock A	102
9.2.3.	Testblock C.....	103
9.2.4.	Testblock D	104
9.2.5.	Doppelschuß – Testblock E.....	105
9.2.6.	Mehrfachschuß – Testblock F.....	106
9.2.7.	Vergleich der Testverfahren A – F.....	110
9.3.	PROLYSER (PRO)	112
9.3.1.	Standardtestblock B	112
9.3.2.	Testblock A	114
9.3.3.	Testblock C.....	114
9.3.4.	Testblock D	115
9.3.5.	Doppelschuß – Testblock E.....	117
9.3.6.	Mehrfachschuß – Testblock F.....	119
9.3.7.	Vergleich der Testverfahren A – F.....	122
9.4.	Anthéor TC (ANT TC)	123
9.4.1.	Standardtestblock B	123
9.4.2.	Testblock A	124
9.4.3.	Testblock C.....	124
9.4.4.	Testblock D	125
9.4.5.	Doppelschuß – Testblock E.....	126
9.4.6.	Mehrfachschuß – Testblock F.....	128
9.4.7.	Vergleich der Testverfahren A – F.....	133
9.4.8.	ANT TC - Vergleich mit ANT permanent.....	133
9.5.	TEMPOFILTER (TPF)	135
9.5.1.	Standardtestblock B	135
9.5.2.	Testblock A	136
9.5.3.	Testblock C.....	137
9.5.4.	Testblock D	138
9.5.5.	Doppelschuß – Testblock E.....	140
9.5.6.	Mehrfachschuß – Testblock F.....	142
9.5.7.	Vergleich der Testverfahren A – F.....	147
9.5.8.	TPF – Vergleich mit LGM	148
9.6.	Gesamtvergleich der getesteten temporären Filter	150
9.6.1.	Vergleich der Filter mit dem GTFjug.....	150
9.6.1.1.	PROLYSER.....	150
9.6.1.2.	Anthéor TC.....	150
9.6.1.3.	Novamedical TF-40.....	151
9.6.1.4.	Tempofilter	151

9.6.2.	Vergleich der Filter innerhalb der einzelnen Testblöcke	151
9.6.2.1.	Testblock A.....	152
9.6.2.2.	Testblock B.....	152
9.6.2.3.	Testblock C.....	152
9.6.2.4.	Testblock D.....	152
9.6.2.5.	Testblock E.....	152
9.6.2.6.	Testblock F.....	152
9.6.3.	Einflüsse des Thrombendurchmessers auf das Fangverhalten	153
9.6.4.	Zusammenfassende Gesamtbetrachtung.....	153
10.	<i>Einflüsse intravenöser Motilität auf das Fangverhalten von Vena cava-Schirmen (am Beispiel des Simon Nitinol Filters (SNF))</i>	156
10.1.	Simon Nitinol Filter mit frei beweglicher cranialer Stufe (SNFfrei)	156
10.1.1.	Einzelschußtestungen (Testblock A – D)	156
10.1.2.	Doppelschuß - Testblock E.....	158
10.1.3.	Mehrfachschuß – Testblock F.....	159
10.1.4.	Vergleich der Testverfahren A – F.....	161
10.2.	SNFfrei – Vergleich mit SNFfix	162
11.	<i>Diskussion</i>	165
11.1.	Reproduzierbarkeit der Ergebnisse	165
11.2.	Testbedingungen.....	167
11.3.	Auswertung.....	168
11.3.1.	Einzelschuß	168
11.3.2.	Doppelschuß.....	169
11.3.3.	Mehrfachschuß	170
11.4.	Fangklassen	171
11.5.	Filterverschluß.....	172
11.6.	Filterstauchung.....	173
11.7.	Vergleichende in-vitro Studien	173
11.8.	Vergleich mit Ergebnissen tierexperimenteller Studien.....	175
11.9.	Vergleich mit Ergebnissen klinischer Studien.....	176
11.10.	Bewertung der getesteten Filter	180
11.11.	Folgerung für die Konstruktion eines optimalen Filters	181
12.	<i>Zusammenfassung</i>	184
13.	<i>Abkürzungen</i>	186
14.	<i>Literatur</i>	189

1. Einleitung und Problemstellung

Auch heute noch gehört die Verlegung der Lungenstrombahn durch hämatogene Verschleppung tiefer Bein- und Beckenvenenthromben mit ca. 10% zu den häufigsten Ursachen der peri- und postoperativen Krankenhausmortalität [114]. Somit bleibt die Lungenembolie folglich immer noch eine gefürchtete Komplikation nach Operationen und Entbindungen.

Die WORLD HEALTH STATISTIC gibt für Deutschland 1994 für die Folgen aus Phlebitis, Thrombophlebitis und venösen Embolien eine Sterberate von 8,5 auf 100.000 Einwohner wieder [165]. Aufgrund zahlreicher unentdeckter Embolietode und oftmals hochselektiver Obduktionen, bleibt zu vermuten, daß die Todesursache „Lungenembolie“ in Wirklichkeit einen viel größeren Stellenwert einnimmt, als die Statistiken zeigen können. Schätzungen in den USA zufolge werden dort jährlich bei einer Bevölkerung von ca. 260 Millionen 630.000 Lungenembolie-Fälle (231 auf 100.000 Einwohner) angenommen, wobei etwa 170.000 Fälle einer beginnenden und 90.000 Fälle einer rückläufigen Lungenembolie sicher diagnostiziert werden [43],[162],[100]. Jährlich seien 100.000 Todesfälle auf direkte und weitere 100.000 Todesfälle auf indirekte Folgen der Lungenembolie zurückzuführen, welches addiert einer Sterberate von 77 auf 100.000 Einwohner entspräche [56],[100].

Von der Vielzahl der im Laufe der Medizingeschichte entwickelten Ansätzen zur Lungenembolieprophylaxe ist für diese Arbeit der Einsatz von temporären Vena cava Filtern Gegenstand der Auseinandersetzung. Aufbauend auf die vorangegangenen Arbeiten der IVCF (INFERIOR VENA CAVA FILTER) ARBEITSGRUPPE des Instituts für Strahlendiagnostik der Städtischen Kliniken Dortmund, des Fachbereichs Maschinenbau der Fachhochschule Dortmund und des Max-Planck-Instituts für molekulare Physiologie Dortmund, liegt der Schwerpunkt im Folgenden auf den Ergebnissen einer vergleichenden in-vitro Testung temporärer Vena cava Filter zur Bestimmung der Fangraten.

Bis heute sind mehr als 30 verschiedene Vena cava Filter entwickelt worden. Im vorliegenden Schrifttum wird jedoch mehrfach über deren Versagen, eine Lungenembolie zu verhindern, berichtet.

Die Bewertung und der Vergleich der erhältlichen Filtersysteme steht am Anfang der Suche nach einem „idealen“ Filter. Hierbei ist vor allem die Effektivität des Filters, Thromben verschiedener Größe unter unterschiedlichen hämodynamischen Bedingungen zu fangen zu klären. Ein in-vitro Strömungsmodell der Vena cava inferior erlaubt dabei den direkten standardisierten Vergleich verschiedener Filtersysteme. Die Untersuchungsergebnisse sollen letztendlich im Rahmen des IVCF PROJEKTS genutzt werden, um einen optimierten Filterprototyp entwickeln zu können.

Im ersten, allgemein gehaltenen Teil der Arbeit soll eine kurze Einführung in die Thematik von Thrombose und Lungenembolie bis hin zur Entwicklung von Maßnahmen zu deren Prophylaxe gegeben werden.

Der zweite, methodische Teil setzt sich mit folgenden, die oben angesprochene Problematik betreffenden, Fragen auseinander:

- 1.) Welches der derzeit auf dem deutschen Markt zugelassenen temporären Vena cava Filtersysteme weist unter verschiedenen in-vitro Testbedingungen die effektivsten Fangraten auf?
- 2.) Welche Komplikationen sind dabei bereits im in-vitro Einsatz zu beobachten?
- 3.) Welche Konsequenzen lassen sich aus Beantwortung der obigen Fragen für den in-vivo Einsatz temporärer Filtersysteme ziehen?

Der Vergleich der in-vitro Fangraten temporärer Filter mit denen jeweils vergleichbarer permanenter Systeme in vorangegangenen Untersuchungen der Arbeitsgruppe wirft weitere Fragen auf:

- 4.) Worin ist bei temporären Filtern die Ursache einer möglichen relativen Fanginsuffizienz gegenüber ihrem jeweiligen permanenten Pendant zu sehen?
- 5.) Inwiefern lassen sich zusammenfassend die möglichen Ergebnisse für die Entwicklung eines „idealen“ Vena cava Filters verwenden?

2. Blutgerinnung und Fibrinolyse

Beim Mechanismus der Blutgerinnung handelt es sich um ein komplexes System, dessen Dysregulation auf der einen Seite die Gefahr der Hämorrhagie, auf der anderen Seite die Gefahr der Thrombose beinhaltet [141],[87],[88],[114]. Die sog. Gerinnungskaskade, die für die Aktivierung von Thrombin unerlässlich ist, kann über zwei Wege verlaufen:

„Exogen“ (extrinsic) über Auslöser die bei einer Gewebsverletzung frei werden.

„Endogen“ (intrinsic) wird die Kaskade durch den Kontakt des Gerinnungsfaktors XII mit den Kollagenfasern vor allem bei kleinen Endotheldefekten gestartet.

Bei der Blutgerinnung muß verhindert werden, daß es über die lokale Reaktion hinaus zu einer ausgedehnten Gerinnung im Gefäßsystem kommt. Das normale Gefäßendothel ist antithrombogen. Sowohl die lokale Anhaftung von Blutplättchen als auch die Aktivierung von kontaktsensiblen Gerinnungsfaktoren wird durch eine Reihe von Glykoproteinen der endothelialen Glykokalix unterdrückt (sog. Thromboresistenz). Zu diesen Oberflächenmolekülen gehören Antithrombin III (AT III), α_2 -Makroglobulin und Protein C, allesamt Protease-Hemmstoffe, die auch im Plasma vorkommen.

Ein genetischer Fehler der Aktivierung von Protein C, die sog. Aktiviertes Protein C (APC) Resistenz, ist mit 50% aller Thrombophilien und einer Prävalenz von bis zu 5% in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste Form der erblichen Thrombophilie! (15-20% der Fälle von hereditärer Hyperkoagulabilität sind auf AT III Mangel oder einen Defekt von Protein C und S zurückzuführen) [88].

Da das Gerinnungssystem sich in einem dynamischen Zustand befindet, muß das ständig entstehende Fibrin nach seiner Ablagerung auch wieder abgebaut werden können. Für eine erfolgreiche Wundheilung ist darüber hinaus die Auflösung von Fibrinpfeifen für die Rekanalisierung von Blutgefäßen notwendig.

Eine wichtige Funktion hat dabei das Plasmin, das Fibrin wieder auflösen kann (Fibrinolyse). Dabei entstehende Fibrinbruchstücke (sog. D-Dimere) hemmen die Fibrinbildung und tragen so zur Limitierung der Gerinnung bei.

Eine pathologisch gesteigerte Fibrinolyse (z.B. bei Leukämien, Operationen an Fibrinolyse-aktiven Organen (Uterus, Prostata oder Lungen), sowie beim Einbruch von Fruchtwasser in die Blutbahn) kann medikamentös durch Antifibrinolytika wie ϵ -Aminocapronsäure, p-Aminomethylbenzoesäure oder Aprotinin unterbrochen werden.

3. Vena cava inferior

3.1. Anatomie und Physiologie des Bein- und Beckenvenensystems

In den rechten Vorhof des Herzens münden neben den koronaren Venen auch die beiden großen Hohlvenen des Organismus, die Venae cavae inferior et superior. Dabei nimmt die Vena cava superior über die Venae subclaviae und jugulares sowie über die Azygosvenen das Blut der Kopf-Hals-Region und des oberen Thorax auf.

Die Vena cava inferior entsteht aus dem Zusammenfluß der beiden Venae iliacae communes am Übergang vom kleinen zum großen Becken (Höhe L_{4/5}). Im subdiaphragmalen Abschnitt der Vene münden ca. 11 cm cranial der Bifurkation etwa in Höhe L_{1/2} die Venae renales mit den Gonadalvenen, wobei die linke V. renalis im Mittel 0,1 cm unter der Einmündung der rechten liegt [34],[84]. Das Blut aus der rechten V. ovarica (bzw. testicularis) fließt dabei zu 72-78% direkt in die V. cava inferior, während die linke V. ovarica (bzw. testicularis) über die linke V. renalis der Hohlvene zugeführt wird. Aufgrund der engen topographischen Beziehung zum Plexus venosus vertebralis wird der infrarenale Teil der Hohlvene ebenfalls dem direkten venösen Abflußsystem der Wirbelsäule zugerechnet [40]. Dabei beeinflussen auch Haltung (z.B. Lordosierung) und Bewegung der Wirbelsäule die venöse Zirkulation. Supradiaphragmatisch beginnt die *Pars thoracalis* der V. cava inferior mit einem ca. 1,5 cm langen extrapericardialen und einem 2-3 mm kurzen intrapericardialen Teil [130],[84]. Zwischen der oberen und der unteren Hohlvene existieren mehrere Anastomosen, die im Falle eines teilweisen oder vollständigen Verschlusses einer der beiden Gefäße das Blut über sog. cavocavale Kollateralkreisläufe weiterhin Richtung Herz und Lunge leiten können (s. 3.1.3).

Die Gesamtlänge der Vena cava inferior vom Zusammenfluß der Venae iliacae communes bis zur Mündung in den rechten Vorhof beträgt beim Erwachsenen im Mittel etwa 209 - 230 mm. Der Durchmesser der Vene ist stark atemabhängig und wird im Mittel nach kurzer Abnahme zur Mitte der infradiaphragmalen Strecke nach cranial hin größer. Dies ist vor dem Hintergrund eines zum Herzen ansteigenden Durchflußvolumens zu verstehen. Der durchschnittliche Durchmesser liegt je nach Bestimmungsort bei 20 ± 3 mm [34],[14], [84].

Von besonderem Interesse für die Applikation eines Vena cava Filters ist der infrarenale Teil der Vene, der eine Länge von 100 – 132 mm vom Zusammenfluß der Venae iliacae bis zur Mündung der Venae renales und einen mittleren Durchmesser von 20 mm aufweist [84].

Da die Vena cava inferior ein elastisches Gefäß darstellt, kommt es bei Abnahme des transmuralen Drucks zu elliptischen Veränderungen der Querschnittsfläche bis hin zum Kollabieren des Gefäßes [13]. Dabei spielt der durch die Atmung auf die Vene ausgeübte Druck eine entscheidende Rolle. Unter besonderen Umständen, z.B. starke Inspiration, kann es durch die Zwerchfellkontraktion zur Einschnürung der unteren Hohlvene kommen.

3.1.1. Strömungszustände

Unter Ruhebedingungen fließt ca. 40% des venösen Blutes über die obere und rund 60% über die untere Hohlvene zum rechten Herzen. Bei einem Herzminutenvolumen von ca. 5 l/min in Ruhe und etwa 15 l/min bei schwerer körperlicher Belastung ergeben sich die in Tabelle 1 aufgeführten Durchflußwerte.

Variable Parameter	Normalbedingungen	Normalbedingungen bei starker Ins- und Expiration	Kreislaufbelastung
Geschwindigkeit v	10-16 cm/s	50 cm/s	50 cm/s
Radius r	10 mm	5 mm	10 mm
Blutviskosität η	$3,4 \cdot 10^{-3}$ Pas	$3,1 \cdot 10^{-3}$ Pas	$3,1 \cdot 10^{-3}$ Pas
Dichte des Blutes ρ	1060 kg/m ³	1060 kg/m ³	1060 kg/m ³
Volumenstrom \dot{V}	56 ml/s	56 ml/s	170 ml/s
Strömungsprofil	laminar	turbulent	turbulent

Tabelle 1: Änderung von Strömungsparametern in der V. cava inferior unter verschiedenen Bedingungen [37],[131]

Näherungsweise können für den Blutkreislauf Strömungsgesetzmäßigkeiten wie in starren Röhren angenommen werden. Als treibende Kraft für eine Flüssigkeitsströmung dient ein Druckgefälle (Druckdifferenz Δp) zur Überwindung der Strömungswiderstände. Der Zusammenhang zwischen Volumenstrom \dot{V} und Strömungswiderstand R läßt sich durch das **Ohm'sche Gesetz** beschreiben:

$$(1) \quad \dot{V} = \frac{\Delta p}{R}$$

Der *Strömungswiderstand* R ist dabei abhängig von der Länge l der Röhre, ihrem Innenradius r und der Viskosität η der Flüssigkeit (hier des Blutes):

$$(2) \quad R = \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4},$$

Wird (2) nun in (1) eingesetzt, so ergibt sich ein Zusammenhang aller Parameter, der durch das **Hagen-Poiseulle'sches Gesetz** beschrieben werden kann:

$$(3) \quad \dot{V} = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \cdot \Delta p.$$

Die Anwendung des **Hagen-Poiseulle'schen Gesetzes** setzt allerdings laminare Strömung, homogene Flüssigkeit, Starrheit der Röhre und Benetzbarkeit der Wände voraus. Von diesen Voraussetzungen sind jedoch im menschlichen Gefäßsystem

weitgehend nur die laminare Strömung und die Benetzbarkeit der Wände ganz erfüllt. Näherungsweise lassen sich die Strömungszustände in der Vena cava inferior wie in Tabelle 1 aufgezeigt beschreiben.

3.1.2. Anatomische Besonderheiten und Varianten

Bei genauer anatomischer Betrachtung des Lumens der V. cava inferior, lassen sich einige morphologische Besonderheiten beschreiben. So finden sich bei **PINSOLLE ET AL.** in 68% der Präparate im Bereich der Vereinigung der beiden Vv. iliaca communes endovenöse Strukturen wie Sporne („spurs“), Adhäsionen, Brückenbildungen, Klappen und Bändchen. Darunter sind die intravenösen Sporne mit 44% am häufigsten. Ihr Auftreten konzentriert sich vorzugsweise auf die linke Seite des Venenlumens. Somit ist die Dominanz venöser Thrombosen der linken unteren Extremität u.a. auch vor diesem Hintergrund zu verstehen [119].

3.1.3. Kollateralen

Die Ausbildung von venösen Kollateralgefäßen ist stark von der Höhe des jeweiligen Verschlusses der Vena cava inferior abhängig. Während die Ligatur der infrarenalen V. cava inferior größtenteils durch cavo-cavale Anastomosen kompensiert und toleriert werden kann, ist eine definitive Unterbrechung der suprahepatischen V. cava inferior mit dem Überleben nicht mehr vereinbar. Die Ligatur des suprarenalen Cavaabschnittes hat aufgrund weniger stark ausgeprägten Potentials zur Kollateralisierung eine unsichere Prognose [84]. Im folgenden sind die wichtigsten Cava-Cava-Anastomosen aufgeführt [130]:

- *Plexus venosus spinalis*
- *Vena thoracoepigastrica*
- *Vena epigastrica inferior*
- *Vena lumbalis ascendens*
- *Vena azygos/hemiazygos*

3.2. Stenose

Stenosen sind angeborene oder erworbene Engen von Hohlorganen oder Gefäßen. In der Vena cava inferior können Stenosen zum Beispiel durch Tumore im Bauchraum oder hämorrhagische Ablagerungen an der Gefäßwand wie Thromben entstehen. Eine Möglichkeit Stenosen mathematisch zu beschreiben, soll durch den sog. Stenosegrad gegeben sein, der wie folgt definiert ist:

$$(4) \quad St = \left(1 - \frac{A}{A_0}\right) \cdot 100\%$$

St: Stenosegrad

A: freie Restquerschnittsfläche

A₀: Querschnittsfläche ohne Verengung

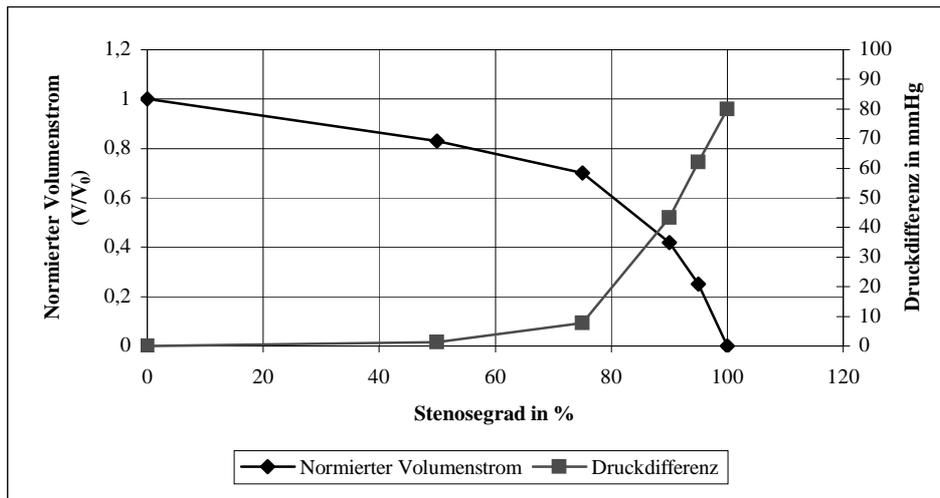


Abbildung 1: Verlauf von normiertem Volumenstrom und Druckdifferenz in Abhängigkeit vom Stenosegrad bei einer Hunde Cava [55]

Der menschliche Blutkreislauf kann im weitesten Sinne als Rohrleitungssystem angesehen werden, so daß Aspekte der Strömungslehre in gewissen Grenzen auch auf das Phänomen der Stenose angewendet werden können. Die so beobachtbaren Zusammenhänge sind durchaus von physiologischer Bedeutung, wird doch u. a. die Entstehung von Thromben auch von der Strömungsgeschwindigkeit beeinflusst. Bisher wurden allerdings bezüglich der strömungstechnischen Zusammenhänge in biologischen Röhrensystemen nur sehr wenige vor allem tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt. Dabei sind unter anderem definierte, künstlich herbeigeführte Stenosen im infrarenalen Teil der Vena cava inferior von lebenden Hunden auf ihre strömungstechnische Relevanz hin untersucht worden. Als eine wesentliche Beobachtung dieser Versuche hat sich gezeigt, daß auch bei einem Stenosegrad von 100%, also bei vollständigem Verschluß der Vena cava inferior, die prä-poststenotische Druckdifferenz nicht über 80 mmHg (maximaler Venenverschlußdruck) hinausging, weil der Blutstrom über Kollateralkreisläufe (s. 3.1.3) aufrechterhalten werden konnte [55]. Abbildung 1 zeigt die hieraus resultierende Druck-Volumenstrombeziehung.

4. Phlebothrombose

Ursache der pulmonalen Embolie ist die Phlebothrombose.

4.1. Definition

Die Phlebothrombose (πηλεβοσ (gr.) = Blutader; τηρομβοσις (gr.) = Gerinnung) ist eine intravitale, intravenöse und lokalisierte Blutgerinnung im tiefen Beinvenensystem unter Entstehung eines Blutgerinnsels, das als Thrombus bezeichnet wird. Der Aufbau des Thrombus ist dabei vom Entwicklungsmechanismus abhängig.

4.2. Epidemiologie

Aufgrund der relativ unspezifischen und oft blanden Klinik der Thrombose (s. 4.7) sind verlässliche Daten zur Häufigkeit dieser Erkrankung in der Normalbevölkerung nur schwer zu erheben. Die Worcester DVT-Studie gibt für 1991 in den USA eine jährliche Inzidenz der tiefen Venenthrombose von 48 pro 100.000 Einwohner an [2]. Dabei steigt die Zahl der Krankheitsfälle mit zunehmendem Alter an. Vergleichbare Ergebnisse erhalten **SIRAGUSA ET AL.** 1996 für Italien [144]. **BERG** weist desweiteren darauf hin, daß sogar bei 20-30% aller sorgfältig sezierten Verstorbenen venöse Thrombosen zu finden sind [9]. Die tiefe Venenthrombose nimmt somit nach dem Herzinfarkt und der zerebrovaskulären Insuffizienz Platz drei der kardiovaskulären Erkrankungen ein [29].

4.3. Ätiologie & Pathogenese

Mittlerweile ist eine Vielzahl an Faktoren bekannt, die mit einem erhöhten Thromboserisiko (Thrombophilie) einhergehen [15],[49],[60],[102],[111],[124],[140]. Zu den **allgemeinen Risikofaktoren** der Thrombophilie zählen:

- *Adipositas* [91],[89]
- *Alter & Geschlecht* [7],[26],[76]
- *Blutgruppe A* [59]
- *Schwangerschaft und Wochenbett*
- *orale Kontrazeptiva* [60],[4]
- *Varizen, Phlebitiden und chronisch venöse Insuffizienz*
- *vorangegangene Thrombosen* [29]
- *Zirkulationsstörungen*[10], [150]

Im Rahmen **internistischer** Erkrankungen können folgende thrombogene **Risikofaktoren** auftreten:

- *Antithrombin III Mangel* [4]
- *erhöhte Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors* [91]
- *erhöhtes Hämatokrit*
- *erhöhter Lipoprotein(a) Spiegel* [27]
- *forcierte Diurese mit Exsikkose*
- *Malignome* [29],[60]
- *Protein C und S Mangel* [4], [96]
- *APC-Resistenz* [60],[4],[10]
- *Phospholipidantikörper und Lupusantikoagulanzen*
- *Störungen der Fibrinolyse*

Die hier aufgeführten **chirurgischen Risikofaktoren** stehen in ihrer Thrombogenität in unmittelbarem Zusammenhang mit operativen Therapien:

- *Allgemeinanästhesie [29]*
- *Orthopädische Operationen der unteren Extremität [79],[15],[111]*
- *Traumen, Verbrennungen [29]*

Die Entstehung einer Thrombose läßt sich vereinfacht immer noch auf das Zutreffen einer oder mehrerer Faktoren der 1856 von **VIRCHOW** formulierten *Trias* zurückführen [60],[114]:

Endothelalteration

Unter normalen Umständen läßt strömendes Blut wesentliche Aktivierungen des Gerinnungssystems und der Thrombocyten nicht zu (sog. Thromboresistenz). Andererseits wird bei einer Gefäßverletzung oder Gefäßschädigung dieser Endothelschutz aufgehoben, so daß die in den meisten Fällen notwendigen Gerinnungsvorgänge ablaufen können. Dies zum Beispiel bei Entzündungen (Phlebitis, Arteriitis, Endokarditis), Arteriosklerose oder Traumen.

Hämodynamikstörungen

Die entscheidendsten Hämodynamikstörungen sind die Verlangsamung der Blutströmung und Wirbelbildungen. Ein schneller Blutstrom verhindert die Thrombusbildung sowohl mechanisch, als auch durch Heranführen frischen, inhibitorhaltigen Blutes. Eine Strömungsverlangsamung kann verschiedene Ursachen wie z.B. Gefäßerweiterungen (Varikosis, Bindegewebsinsuffizienz, Marasmus), Immobilisation, Kompression, Unterbindung und Viskositätserrhöhung (z.B. Paraproteinämie, Hämatokriterhöhung) haben [102],[10],[15].

Veränderung der Blutzusammensetzung

Ursachen für einen hyperkoagulablen Status können z.B. eine Überhöhung an zirkulierenden Gerinnungsfaktoren (z.B. durch eine Gewebeschädigung, bei Zustand nach Totalendoprothetik oder in der Schwangerschaft), eine Thrombocytose (z.B. bei Polycythaemia vera; nach Splenektomie), eine rasche physiologische Inhibition aktivierter Gerinnungsfaktoren (z.B. AT III am ersten postoperativen Tag; bei oraler Kontrazeption), eine Störung des Fibrinolyse-system (z.B. nach Hüftoperationen; bei Schwangerschaft) und erbliche Defekte (AT III Defekt; Protein S oder C Defekte) sein.

4.4. Morphologie

Bei der Phlebothrombose können je nach Entstehungsmechanismus verschiedene Thrombenformen beobachtet werden:

- *Abscheidungsthrombus*
Der Abscheidungsthrombus entsteht durch Adhäsion und Aggregation von Thrombocyten an einem Endotheldefekt (sog. Initialzündung einer Thrombose). Er

haftet der Gefäßwand fest an und kann somit eine unterschiedlich ausgeprägte partielle Obliteration entwickeln („weißer Thrombus“) [60].

- *Gerinnungsthrombus*

Der wesentliche pathogenetische Faktor in der Entstehung eines Gerinnungsthrombus oder auch Stagnationsthrombus ist die Strömungsverlangsamung (Stase) des Blutes (z.B. durch Rückstau oder Abflußhindernissen). Es besteht keine feste Haftung (Emboliegefahr!) und das Gefäßlumen ist ausgefüllt. Auffällig ist die intensiv rote Färbung („roter Thrombus“), sowie die relativ glatte Oberfläche [60].

- *Gemischter Thrombus*

Ist die Abflußbehinderung, die zur Entstehung eines Stagnationsthrombus führt auf einen Endotheldefekt mit Ausbildung eines Abscheidungsthrombus zurückzuführen, so zeigt sich morphologisch ein Thrombus mit weißem Kopf - und rotem Schwanzteil (sog. gemischter Thrombus).

4.5. Lokalisation

Die Lokalisation venöser Thrombosen beschränkt sich zu 90% auf das Einflußgebiet der V. cava inferior (60% in den Bein- und 30% in den Beckenvenen). 10% sind im Einflußgebiet der oberen Hohlvene oft als Komplikation von Tumoren, Verweilkathetern, oder nach starken Anstrengungen der oberen Extremität im Rahmen eines Paget-von-Schroetter Syndroms lokalisiert [60]. Zweidrittel der tiefen Beinvenenthrombosen betreffen das linke Bein.

25% aller Femoralisvenenthrombosen führen konsekutiv zu einer aufsteigenden Beckenvenenthrombose mit doppelt so hoher Lungenemboliegefahr, wie die alleinige Femoralvenenthrombose.

4.6. Folgen

Die Folgen einer Phlebothrombose sind vielseitig. Im Rahmen dieser Arbeit steht mit der Lungenembolie die wohl schwerwiegendste Komplikation der venösen Thrombose im Vordergrund (s. 5). Je nach Ausprägung der Thrombose können in der Folgezeit Zirkulationsstörungen persistieren die ihrerseits somit wiederum einen Manifestationsfaktor für das Auftreten von Rezidiven darstellen können:

- *Obturation*
- *Thrombolyse*
- *Organisation*
- *Verkalkung*
- *puriforme Erweichung*

Als Spätkomplikation kann sich in Abhängigkeit von der Ausdehnung des Primärbefundes und dem eingetretenen Rekanalisierungsgrad das sog. *postthrombotische Syndrom* entwickeln. Die resultierende chronisch venöse Insuffizienz ist durch Stauungsödeme, Sekundärvarizen, Stauungsdermatosen und Ulcera cruris vor allem im Bereich der medialen Fußknöchel gekennzeichnet.

4.7. Klinik der Phlebothrombose

Eine Thrombose der tiefer gelegenen Beinvenen (Phlebothrombose) verläuft symptomärmer, jedoch mit wesentlich größerer Emboliegefahr als die Thrombose der oberflächlichen Beinvenen (Thrombophlebitis) [121].

Die Phlebothrombose weist keine spezifische Klinik auf und verläuft oftmals untypisch. Daher wird sie in ca. 1/3 der Fälle erst durch eine eingetretene Lungenembolie diagnostiziert. Am frühesten und häufigsten manifestieren sich Thrombosen im Unterschenkelbereich [61],[78],[126],[139],[149],[102].

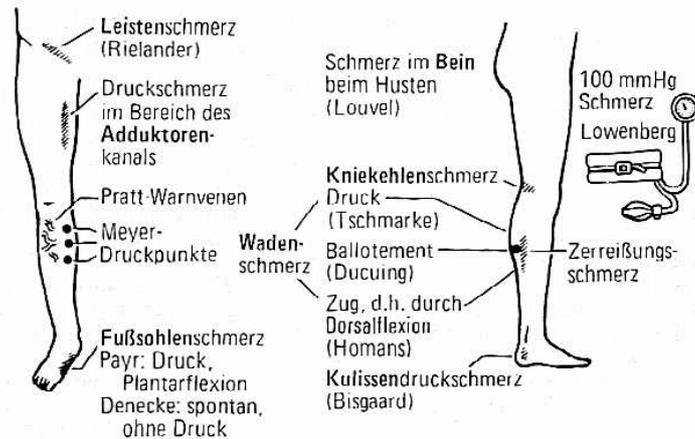


Abbildung 2: Schmerzpunkte und Früherkennungszeichen bei Phlebothrombose [121]

Schema des Verlaufs bei Phlebothrombose	
1.-3.(5.) Tag	Thrombosebeginn; Thrombuswachstum
3.(5.)-14. Tag	Auftreten der ersten klinischen Symptome; mit Beginn der Thrombusorganisation anfänglich erhöhte Emboliegefahr, später aufgrund herabgesetzter Thrombus-Mobilität rückläufig
ab 14. Tag	vollständige Thrombus-Organisation; keine Emboliegefahr mehr

Tabelle 2: Schema des Verlaufs bei Phlebothrombose [121],[60]

Für die klinische Symptomatik der Beinvenenthrombose ergeben sich dennoch grob zwei verschiedene Typen [163]:

- *Typ A*
Ambulante Patienten, die unter alltäglicher Belastung mit Gehen, Sitzen und Stehen eine Thrombose bekommen, zeigen relativ schnell Beschwerden wie Schmerzen und regionale Anschwellungen im Beinbereich. Hier sind auch die sogenannten klassischen Thrombosezeichen sehr aussagekräftig. Der Verdacht auf eine Thrombose kommt schnell und muß dringender Anlaß zu einer weiteren Abklärung sein.
- *Typ B*
Bettlägerige Patienten nach Operationen oder Patienten mit schweren Erkrankungen wie Pneumonien, Schlaganfällen Tumorerkrankungen u.a. sind durch die mit ihrer

Erkrankung verbundene Immobilität besonders thrombosegefährdet. Der in dieser Situation stark reduzierte venöse Rückstrom aus den Beinen trägt in hohem Maße dazu bei, daß bei einer entstehenden Thrombose kaum Symptome auftreten. Bei Mobilisierung dieser Patienten kommt es nicht selten zur Ablösung der Thromben und damit zur gefürchteten Embolie.

4.8. Diagnose der Phlebothrombose

Die diagnostischen Schwierigkeiten der Phlebothrombose und Lungenembolie ergeben sich daraus, daß der thrombotische Prozeß primär in den Sinus der Venenklappentaschen beginnt und bei der zunächst geringen Ausdehnung bis auf lokale, meist geringe Reizerscheinungen, die der Patient nicht immer wahr nimmt, keine weiteren Symptome verursacht [163]. Erst mit zunehmendem Wachstum des Thrombus und der damit verbundenen Verlegung venöser Zuflüsse zur Hauptstrohmbahn kommt ein venöser Rückstau zustande, der die Symptomatik der Phlebothrombose sich langsam entwickeln läßt. Je nach Lokalisation und Ausdehnung des thrombotischen Prozesses ist die klinische Symptomatik zunächst vielschichtig und in verschiedener Richtung deutbar.

Die in Abbildung 2 dargestellten Schmerzprovokationszeichen können nur als Hinweis auf eine tiefe Beinvenenthrombose verstanden werden. Die Treffsicherheit der klinischen Diagnostik liegt nur bei etwa 50% [60]. Einen Überblick der diagnostischen Möglichkeiten soll Tabelle 3 geben.

Sonographische Untersuchungen

Die Sonographie ist mit einer etagenabhängigen hohen Sensitivität (93-100%) und Spezifität (96-99%) mittlerweile die Methode der Wahl [45],[80]:

- *continuous wave (cw)-Dopplersonographie*
- *B-mode Sonographie (Kompressionssonografie)*
- *Konventionelle und farbkodierte Duplexsonographie*

Nuklearmedizinische Diagnostik

Die Venendiagnostik mit Radionukliden basiert im wesentlichen auf zwei Prinzipien:

- 1.) der Darstellung von Gefäßlumina und
- 2.) der Identifizierung einer Thrombose durch markierte Gerinnungseiweiße bzw. Thrombocyten.

Zum direkten oder indirekten Nachweis einer Thrombose bzw. eines thrombotischen Venenverschlusses können dabei verschiedene Methoden eingesetzt werden [125]:

- *Fibrinogen-uptake-Test*
- *Radionuklid-Venographie*
- *Blutpool und Thrombocyten-Szintigraphie*
- *Fibrin-Antikörper-Szintigraphie*

Untersuchungsmethode	Vorteile	Nachteile
Cw-Dopplersonographie	<ul style="list-style-type: none"> - geringe apparative Voraussetzung - bettseitige Einsetzbarkeit 	<ul style="list-style-type: none"> - extrem untersucherabhängig - keine optimale Dokumentationsmöglichkeit - Abnahme der Spezifität des Verfahrens zur Peripherie hin
B-mode Sonographie	<ul style="list-style-type: none"> - weitgehend verfügbares Gerätesystem - hohe Spezifitäten und Sensitivitäten bei Femoral - und Beckenvenenthrombosen (um 92%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Limitation der Kompressionssonographie bei adipösen und AVK –Patienten - Limitation bei Patienten mit venösen Anomalien - hohe Untersucherabhängigkeit - geringe Sensitivitäten und Spezifitäten bei Unterschenkelthrombosen
Farbkodierte Duplexsonographie	<ul style="list-style-type: none"> - hohe Spezifitäten und Sensitivitäten auch bei isolierten Unterschenkelvenenthrombosen (um 96%) - aussagekräftiger als Phlebographie 	<ul style="list-style-type: none"> - hohe apparative Voraussetzungen - untersucherabhängig
Fibrinogenuptake-Test	<ul style="list-style-type: none"> - Entwicklungstendenz einer Thrombose beurteilbar 	<ul style="list-style-type: none"> - hoher Zeitaufwand - eingeschränkte Spezifität
Radionuklid-Venographie	<ul style="list-style-type: none"> - globale Beurteilung der Perfusion möglich - Beurteilung der Lungenperfusion 	<ul style="list-style-type: none"> - Eingeschränkte Detailerkennbarkeit - fehlende Möglichkeit der Altersbestimmung einer Thrombose
Thrombocyten-Szintigraphie	<ul style="list-style-type: none"> - Rückschlüsse auf das Alter der Thromben 	<ul style="list-style-type: none"> - limitiert durch den relativ hohen Aufwand der Thrombocyten-Markierung
Phlebographie	<ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Extremitätenperfusion im Hinblick auf Verschlüsse und Kollateralisierung - Rückschlüsse auf das Alter der Thromben - hohe Spezifitäten und Sensitivitäten sowohl bei Unterschenkel - als auch bei Oberschenkel - und Beckenvenenthrombosen 	<ul style="list-style-type: none"> - höhere Invasivität (evtl. Kontrastmittelkomplikationen) - hoher apparativer Aufwand - strenge interdisziplinäre Zusammenarbeit - Kostenpunkt

Tabelle 3: Maßnahmen zur Diagnose der Venenthrombose und Lungenembolie im Vergleich [161]

Phlebographie

Die Bein-Beckenphlebographie gilt nach wie vor als „Gold-Standard“ in der Thrombosedagnostik, wird diesem Anspruch jedoch oft aufgrund einer mangelhaften Ausführung nicht gerecht. Die Invasivität der phlebographischen Abklärung hat seit der Einführung nicht-ionischer, niedrig-osmolarer Kontrastmittel erheblich abgenommen.

Der Grad einer höheren Invasivität der Phlebographie und ihr Kostenaufwand rechtfertigen sich aus dem hohen Informationsgewinn für die Therapieplanung. Somit ist sie als Ausgangsdokumentation, als Zwischen- und Abschlußkontrolle bei Heparin, bzw. Fibrinolysetherapie oder einer Langzeittherapie mit Marcumar indiziert. Ferner hilft sie bei unklaren Fällen weiter, die durch die farbkodierte Dopplersonographie nicht geklärt werden konnten.

Labor

Die laborchemische Diagnose eines thrombotischen Geschehens spielt aufgrund der geringen Spezifität in der Praxis keine große Rolle. Die Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte (z.B. D-Dimere) finden sich nämlich sowohl bei tiefer Beinvenenthrombose und Lungenembolie, als auch nach Operationen, bei Tumorpatienten und bei Verbrauchskoagulopathie (Normbereich < 5 µg/ml).

4.9. Therapie der Phlebothrombose

Die Ziele der Thromboseetherapie sind [60],[114],[85],[128]:

- 1.) Rekanalisierung des thrombotierten Gefäßes und Verhinderung eines postthrombotischen Syndroms,
- 2.) die Verhinderung einer Lungenembolie und eines Fortschreitens der Thrombose,
- 3.) die Verhinderung von Thrombuswachstum und Rezidivthrombose,
- 4.) die symptomatische Therapie (Schmerzen).

Diese Ziele können sowohl medikamentös als auch mechanisch oder chirurgisch erreicht werden. Die Differentialindikation hängt dabei von der Charakteristik des Thrombus (Lokalisation, Alter, Ausdehnung), von der Situation des Patienten (Lebensalter, Kontraindikationen) und von den Möglichkeiten und Erfahrungen des jeweiligen Krankenhauses ab. Für die Senkung der Mortalität der Erkrankung ist alleine die Antikoagulationstherapie entscheidend. Da eine Thrombusauflösung auch nach 6 Wochen nicht selten ist [65], muß die Therapie nach initialer Antikoagulation über einen längeren Zeitraum hinweg fortgesetzt werden, aus praktischen und Kostengründen meist mit oralen Antikoagulantien [134].

Reperfusionstherapie

Die Reperfusionstherapie stützt sich auf zwei Pfeiler:

- 1.) Therapie mit Fibrinolytika - „Lyse-Therapie“,
- 2.) *Thrombektomie mittels Fogarty-Katheter.*

Lyse-Therapie

Durch Thrombolytika wird eine frühere Rekanalisation als durch hoch dosierte Antikoagulation erreicht und damit das Risiko postthrombotischer Schäden vermindert. Hierin liegt der größte Vorteil der Lysetherapie. Eine geringere Inzidenz von Embolien oder Thromboserezidiven ist nicht belegt [74]. Bis zu einer Woche nach Auftreten einer Thrombose kann so in 50-70% der Fälle eine Vollrekanalisation erreicht werden, bei subakuten, ein bis drei Wochen alten Thrombosen, sinkt die Rate auf unter 30%, 40-

50% weisen noch eine Teilrekanalisation auf [74]. Die Indikation zur Lyse besteht v.a. bei akuten, bis zu einer Woche alten, proximalen Becken- und Beinvenenthrombosen und bei der akuten massiven Lungenembolie mit mehr als 50%iger Obstruktion des Pulmonalarterienbettes (s. 0) [74],[54]. Das optimale Fibrinolytikum gibt es derzeit allerdings nicht.

Generell wird zwischen systemischer und lokaler Fibrinolyse unterschieden [137]. Die derzeit für die Lysetherapie zur Verfügung stehenden Fibrinolytika werden in Tabelle 4 gegenübergestellt.

	Streptokinase	APSAC	t-PA	rt-PA	Urokinase
Plasmahalbwertszeit (in Min.)	30	90	6	18	5
Antigenität	+	+	-	-	-
Molekulargewicht (in Dalton)	47.000	131.000	74.000	39.000	54.000
Wirkmechanismus	indirekt	indirekt	direkt	direkt	direkt
Dosis bei systemischer Anwendung	1,5 Mio IE	30 IE	100 mg	20 Mio IE	3 Mio IE
Applikationszeit (in Min.)	60	5	90	im Abstand von 30 Min.	90
Therapiedauer (in Tagen)	3-6	3-6	3	3	3-6
Vorinjektion von Kortikosteroiden	+	+	-	-	-
Wirkort	System	System	lokal	lokal	System

Tabelle 4: Fibrinolytika [60],[159],[97]

Thrombektomie mittels Fogarty-Katheter

Ziel dieser Behandlung ist die kausale Prophylaxe schwerer, gar tödlicher Lungenembolien durch Ausräumung der Stammvenen, die Entlastung des akuten Ödems und die Vermeidung des postthrombotischen Syndroms durch Erhaltung von Gefäßwandstruktur und funktionierendem Klappenapparat [85],[57],[128],[60],[112],[113],[57].

Die postoperative Komplikationsrate liegt bei etwa 25% (Nachblutungen, Lymphfisteln). Die Letalität, insbesondere durch Lungenembolien, bei etwa 1-2% [57]. Der große Vorteil der Operation liegt in der sofortigen Strohmahnwiedereröffnung [85]. Die Funktion der Venenklappen kann aber nur durch einen sehr frühzeitigen Eingriff erhalten bleiben, so daß es bei einem Großteil der Patienten trotzdem zur Ausbildung eines postthrombotischen Syndroms kommt [57],[113],[101].

Antikoagulantientherapie mit Heparin

Heparin (*ηπαρ* (gr.) = Leber) ist ein in den Mastzellen gebildetes schwefelhaltiges Mukopolysaccharid aus Glucosamin und Glucuronsäure (MG 3.000 - 30.000). Es wirkt indirekt durch Aktivierung von Antithrombin III und beschleunigt dessen gerinnungshemmende Wirkung um das 1.000-fache.

Medikamentöses Heparin wird aus Rinderlunge oder Schweinedarm gewonnen. Die mittlere Molekülmasse des herkömmlichen unfraktionierten Heparins beträgt dabei etwa 12.000-15.000.

Der Vorteil einer Heparinisierung ist die gute Steuerbarkeit, bedingt durch den sofortigen Wirkungseintritt und die kurze Halbwertszeit (etwa 90 Min.). Die Wirkungsdauer beträgt ca. 4-6 Stunden [102]. Im Allgemeinen ist Heparin gut verträglich, möglich ist jedoch bei langer Anwendung ein Anstieg der Transaminasen, Alopezie, Osteoporose und die gefürchtete immunologisch Heparin induzierte Thrombozytopenie (HIT) vom Typ II, das. sog. „*white clot syndrom*“ [60],[83].

Um der lebensbedrohlichen HIT Typ II so früh wie möglich begegnen zu können, sind unter Heparintherapie regelmäßige Thrombocytenzahlkontrollen ab Tag fünf sinnvoll [60]. Für die Heparintherapie gelten folgende Indikationen:

- 1.) Thrombembolieprophylaxe,
- 2.) frische Thrombose bei Kontraindikation gegen eine rekanalisierende Therapie,
- 3.) Anschlußbehandlung nach erfolgter Rekanalisation.

Im Prinzip kann nur die weitere Apposition des vorhandenen Thrombus verhindert werden. Dadurch werden bessere Voraussetzungen für die körpereigene Fibrinolyse geschaffen [147],[60].

Im Vergleich zur Lysetherapie kommt es unter Heparin in bis zu 85% der Fälle zu einem postthrombotischen Syndrom [102],[114]. Die Inzidenz von Lungenembolien soll sich bei Antikoagulantientherapie nicht wesentlich von der Lyse unterscheiden. Folglich bietet sich diese als Alternative zur Lysetherapie an, z.B. bei deren Kontraindikation. Es bestehen zwei Therapiemöglichkeiten:

- *niedermolekulares Heparin (NMH) s.c.*,
- *unfraktioniertes Heparin (UFH) i.v.*

In der Therapie der akuten Venenthrombose hat derzeit allerdings das unfraktionierte Heparin noch eine größere Bedeutung. Niedermolekulares Heparin hat sich dagegen in der Thromboseprophylaxe gegenüber dem UFH weitgehend durchgesetzt, wird in jüngster Zeit aber auch zusehends in gewichtsadaptierter Dosierung zur Therapie insbesondere der akuten Unterschenkel-Phlebothrombose eingesetzt [5].

Rezidivprophylaxe mit Cumarinen

Ziel der oralen Antikoagulation ist die längerfristige Rezidivprophylaxe im Anschluß an die initiale Antikoagulation mit UFH oder NMH. Cumarine (Phenprocoumon, Warfarin) sind als Duftstoffe verschiedener Pflanzen (z.B. Waldmeister) und als Rodentizide eingesetzte, oral wirksame Vitamin-K-Antagonisten. Ein Vitamin-K Mangel führt sowohl zur Hemmung des intrinsischen als auch des extrinsischen Gerinnungssystems [60]. Die Leber bildet nur funktionsuntüchtige Vorstufen der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Da der Wirkungseintritt der Cumarine erst nach ungefähr 36-72 Stunden erfolgt [102], wird die orale Antikoagulation zunächst durch eine intravenöse Heparinisierung unterstützt. Durch Beeinträchtigung der ebenfalls Vit. K abhängigen Protein-C und -S Synthese kann hierbei eventuell eine kurzzeitige Hyperkoagulabilität beobachtet werden. Die Dosierung orientiert sich am Quickwert; in letzter Zeit zunehmend an der „*International Normalized Ratio*“ (INR). Der Quickwert sollte in einem Bereich zwischen 24-38%, entsprechend einer INR von ca. 2,0-3,0 liegen [74]. Als Antidot steht Vitamin K₁ (Konaktion®) zur Verfügung; die volle Wirkung tritt allerdings erst nach 24 Stunden ein. Bei akuten Komplikationen sollte Konzentrate der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X verabreicht werden. Selten kann es hierbei zu thrombembolischen Komplikationen kommen [102].

Kontraindikationen einer systemischen Behandlung mit Antikoagulanzen oder Fibrinolytika
• Nicht-kompensierte Hypertonie → Gefahr der Hirnblutung
• Blutungsgefahr (Pneumo- und Gastroenteropathien, Operationen, Hirnblutungen, Zerebralsklerose, Punktionen, i.m.-Injektionen, ausgeprägte diabetische Retinopathie)
• Gefahr der Embolisierung durch frei flottierende Thromben
• Schwangerschaft und 1 Woche postpartal
• Leber-, Niereninsuffizienz, Pankreatitis, Endocarditis lenta, Sepsis, septische Thrombose, Nephrolithiasis

Tabelle 5: Übersicht der Kontraindikationen einer antikoagulatorischen Therapie [60]

5. Lungenembolie

5.1. Definition

Die Lungenembolie stellt eine Einschwemmung von festen (z.B. Blutgerinnsel, Tumoranteile), zähflüssigen (z.B. Fetttropfen) oder gasförmigen Partikeln (z.B. Luft) aus dem oder durch das Venensystem des Körpers in die arterielle Lungenstrombahn dar. Dieses kann einmalig oder wiederholt (schubweise) verlaufen und bewirkt, je nach Größe und Beschaffenheit sowie Menge der eingeschwemmten Partikel, eine teilweise bis vollständige Verstopfung der arteriellen Lungenstrombahn im Abschnitt der groß-, mittel- oder kleinkalibrigen Pulmonalarterien bzw. ihrer Äste. Dementsprechend wird nach der Lokalisation der Obstruktion eine zentrale, periphere und kapilläre Lungenembolie unterschieden [52].

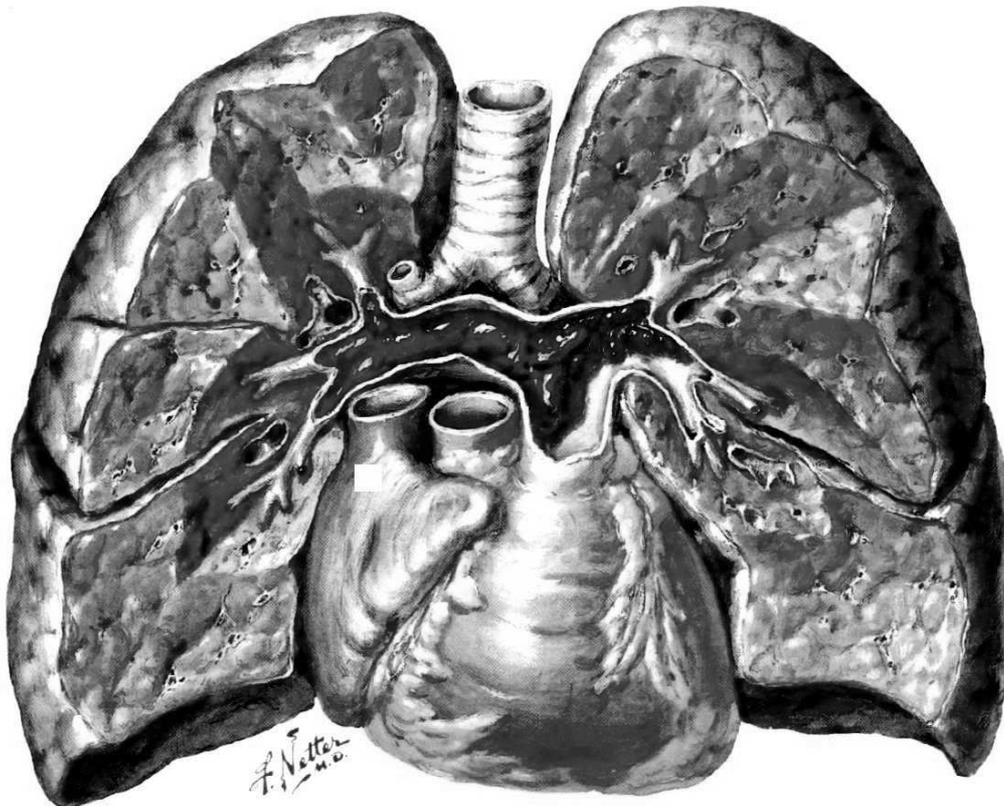


Abbildung 4: zentrale Lungenarterienembolie [107]

Im engeren Sinn versteht man unter einer Lungeembolie die Verschleppung thrombotischen Materials aus dem Venensystem des Körpers in die Lungenarterie und ihre Äste (i.e. Thrombembolie der A. pulmonalis) [52].

5.2. Epidemiologie

Die Lungenembolie gehört zu den Erkrankungen, bei denen es am häufigsten zu Fehldiagnosen kommt. So verwundert es nicht, daß der Pathologe 2-5 mal häufiger eine

Lungenembolie (LE) findet als der Kliniker sie festgestellt hat [51]. Ursachen für Fehldiagnosen sind mannigfaltig. Epidemiologische Angaben über die Lungenembolie schwanken deshalb stark: Ca. 1/3 aller Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose (DVT) haben gleichzeitig (überwiegend asymptomatische) Lungenembolien [60]. Bei 1-2% aller stationären Patienten kommt es – abhängig vom Patientenkollektiv – zu Lungenembolien. In vielen Fällen wird eine LE klinisch allerdings überhaupt nicht erkannt. Nur 1/3 der LE wird vor dem Tod diagnostiziert [60]. Nach **FOBBE** und **KOPPENHAGEN** gibt es etwa 40.000 tödliche Lungenembolien jährlich in der Bundesrepublik Deutschland [78],[36].

Eine Schätzung der Inzidenz symptomatischer Lungenembolien in der US-amerikanischen Bevölkerung geht von 630.000 Fällen pro Jahr mit einem Anteil letaler Verläufe von 30% aus [43]. Die **WORCESTER-DVT-Studie** gibt für 1991 in den USA eine jährliche Inzidenz erstmalig symptomatischer Lungenembolien von 23 pro 100.000 Einwohner an. Danach bekommen 48% aller DVT Patienten eine symptomatische LE. Die Hospitalletalität wird mit 23% angegeben [2]. **GOLDHABER** und **GREENFIELD** gehen von etwa 50.000 Todesfällen pro Jahr aufgrund einer Lungenembolie in den USA aus [42],[47]. **REDAHEAD** gibt für England und Wales eine jährliche LE Mortalität von 30.000-40.000 an [123]. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Bevölkerungsdichte ergeben sich dabei Mortalitätsraten von 0,02 bis 0,07%. Bei aller literarischer Divergenz der Daten bleibt festzuhalten, daß es trotz aller Therapie- und Diagnosemöglichkeiten immer noch zu namhaften Inzidenzen von Lungenembolien kommt und die Mortalitätsrate in den letzten 30 Jahren kaum gesunken ist [44],[73]. Das Versterben an einer Lungenembolie hängt dabei nicht nur von der Lokalisation und der Größe des pulmonalarteriellen Verschlusses, sondern auch von der kardiorespiratorischen Reserve der Patienten ab [51].

5.3. Ätiologie und Pathogenese

Ursache einer LE im engeren Sinn ist eine Phlebothrombose. In 90% der Fälle stammen die Thromben aus dem Einzugsgebiet der V. cava inferior (12-68% Beckenvenen, 25-70% untere Extremität) [49],[102], der Rest aus Thromben in keinen Venen (z.B. tiefe Unterschenkelvenen), paraprostatiche oder parauterine Venenplexus oder aus dem Einflußgebiet der oberen Hohlvene und dem rechten Herzen [60]. Meistens entsteht die LE unmittelbar durch das Ablösen relativ frischer, noch nicht wandständiger Thromben von der Gefäßwand, die dann durch das venöse System bis in die Lunge verschleppt werden. Bevorzugt wird hierbei insbesondere der rechte Unterlappen [60]. Klassischer Weise tritt die perioperative LE dabei 7-10 Tage post interventionem auf [63]. Thrombose und Embolie folgen somit zeitlich oft kurz aufeinander. Die Ätiologie der Lungenembolie umfaßt somit die Ursachen der venösen Thrombose (s. 4.3). Desweiteren – aber eher selten – muß auch an eine absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern als Ursache einer LE gedacht werden. Das Loslösen von Thromben kann verschiedene Ursachen haben [60],[123],[63],[136]:

- *plötzliche Steigerung der Strömungsgeschwindigkeit durch Betätigungen der Wadenpumpe (einfaches Gehen oder Aufstehen nach längerer Bettruhe),*
- *Luftdruckveränderungen,*
- *Bauchpresse (beispielsweise Defäkation).*

5.4. Pathophysiologie

Nach dem Loslösen der Thromben von der Gefäßwand werden diese über das venöse Blutgefäßsystem in die Lungenarterien verschleppt. Je nach Ausmaß und zeitlichem Verlauf der Pulmonalarterienverstopfung sowie der kardiorespiratorischen Leistungsreserven kommt es zur Ausbildung unterschiedlicher Ausprägungsgrade der Embolie. Autopsieergebnisse haben gezeigt, daß die meisten fatalen Emboli dabei mindestens 7 mm im Durchmesser haben [41].

Die akute Lungenembolie führt zur Obstruktion des Pulmonalarterienstammes oder seiner Äste mit plötzlichem Anstieg des Lungengefäßwiderstandes (afterload) und Abfall des Herzzeitvolumens und Hypotonie. Die pulmonale Blutpassage erfolgt z.T. über AV-Shunts, wodurch es zur Hypoxämie kommt [60]. Durch die lokalen Hypoxie und dadurch bedingte Gewebsschädigung kommt es zur Freisetzung von Serotonin und Thromboxan aus den Thrombocyten mit nachfolgender Vasokonstriktion [140]. Dadurch wird der pulmonalarterielle Widerstand weiter erhöht und der venöse Bluteinstrom in die nachgeschalteten Lungensegmente beschränkt. Daraus folgt wiederum ein meßbarer Anstieg des pulmonalarteriellen und somit des rechtsventrikulären Drucks [102]. Durch Überdehnung des rechten Ventrikels nimmt das rechtsventrikuläre Schlagvolumen zu, welches sich in einer kompensatorischen Tachykardie äußert. Dem linken Ventrikel wird nur noch vermindert Blut zugeführt, so daß ein Volumenmangel im großen Kreislauf (*low output failure*) resultiert, der zum kardialen Schock oder seltener durch die fehlende koronare Perfusion zu einem sekundären Herzinfarkt führen kann [52]. In der Lunge erfolgt durch alveoläre Hypoventilation eine Konstriktion der kleinen Lungenarterien (*Euler-Liljestrand Mechanismus*). Reflektorisch wird dadurch Blut in noch belüftete Bereiche umgeleitet. Allerdings wird der pulmonalarterielle Widerstand aus diesem Grund zusätzlich erhöht.

• <i>pulmonale Obstruktion mit Afterloadanstieg</i>	→ Rechtsventrikuläre Belastung (akutes Cor pulmonale)
• <i>Forward failure (HZV ↓)</i>	→ Kreislaufchock
• <i>Shuntperfusion</i>	→ Arterielle Hypoxämie mit Myokardischämie

Tabelle 6: entscheidende Pathomechanismen der Lungenembolie [60]

Der Verlust von mehr als 30% des pulmonalen Gefäßdurchschnitts ist nötig, um einen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks beobachten zu können. Ein Verschuß von mehr als 50% führt allmählich zum Abfall des systemischen Blutdrucks. Bei Verlegung von mehr als etwa 85% des pulmonalen Gefäßquerschnittes kommt es zur fulminanten Lungenembolie mit akutem pulmonalem Hochdruck. Nach einer kurzen Zeit kann die rechte Herzkammer der erhöhten Arbeit nicht mehr standhalten und dekompenziert. Es entsteht das akute Cor pulmonale. Die rechte dilatierte Herzkammer ist nun prall mit Blut gefüllt [124]. Die Perfusion der Koronarien ist akut gefährdet und es kann nun infolge der lokalen Hypoxie zu Koronarspasmen kommen, die die kritische Lage des Myocards rapide verschlechtern. Der Sekundenherztod kann die Folge sein. Wenn die

Koronarreserve noch ausreichend ist, kommt es innerhalb weniger Stunden zum Herztod, da sich zusätzlich zur obstruktiven Pulmonalhypertonie noch eine Hypoxiebedingte vasokonstriktive Belastung einstellt.

Sinkt die Pumpleistung des linken Herzens, entsteht im Körperkreislauf eine Hypotonie, deren Ausprägung der kardiale Schock darstellt. Da die Herzkranzgefäße in diesem Fall ungenügend perfundiert werden, gehen subendokardial im anatomisch minderversorgten rechten Ventrikel Myocardzellen disseminiert zugrunde. Aufgrund der dann im Serum nachweisbaren Herzenzyme wird in diesem Fall häufig die Fehldiagnose Myocardinfarkt gestellt [124]. Der Tod infolge eines Rechtsherzversagens tritt bei der fulminanten Lungenembolie unbehandelt in 75-85% der Fälle innerhalb einer Stunde ein. Desweiteren kann sich die Hypoxie durch Ausbildung von Atelekteasen durch den Untergang der den Surfactant-Factor produzierenden Typ II Pneumocyten verschlimmern.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß eine massive Lungenembolie gewöhnlich mit einer systemischen Hypotonie und einer Überlastung des rechten Herzens bis zum Herzstillstand einhergehen kann. Dies scheint besonders dann einzutreten, wenn der Verschuß des Pulmonalarterienstammes mehr als 50% beträgt.

Da die Lunge von zwei Gefäßsystemen versorgt wird, kommt es im Falle des Verschlusses der Vasa publica in etwa 10-50% der Fälle zu einem hämorrhagischen Lungeninfarkt [102],[52]. Das verursachende embolische Material wird in diesem Fall kaum lysiert, während es ansonsten in etwa der Hälfte der Fälle bereits in den ersten Stunden nach dem embolischen Ereigniss zu einer spontanen Lyse kommt [52]. Nach **MÖRL** geht der Lungeninfarkt in 15% der Fälle mit einer Infarktpneumonie einher [102]. Seltener kann ebenfalls eine pleurale Affektion (Pleuritis) beobachtet werden, die zu umschriebenen Pleuranekrosen mit konsekutivem Pneumothorax führen kann.

Neben dem letalem Ausgang der Lungenembolie sind weitere Verlaufsformen denkbar, die im folgenden gennant werden:

Rezidiv

Das Rezidiv ist eine gefürchtete Komplikation der Lungenembolie. Nach Organization der Thromben bleiben quer zur Strömungsrichtung verlaufende Stränge oder Intimasklerosen zurück, in denen sich kleinere Thromben verfangen und zu einem erneuten Verschuß der Lungenstrohmbahn führen können. Etwa 65% aller tödlich verlaufenden Lungenembolien sind Rezidive [124].

Chronische Lungenembolie

Werden durch rezidivierende kleine Embolie mehrere mittlere oder kleine Arterien verstopft, entsteht die sog. chronische Lungenembolie, mit der Entstehung eines chronischen Cor pulmonale. Auch bei der chronischen Lungenembolie kann eine generalisierte Hypoxie beobachtet werden. Durch den erhöhten pulmonal-arteriellen Druck öffnen sich intrapulmonale Rechts-Links-Shunts. Bei Inhalation von 100% igem Sauerstoff steigt der arterielle pO_2 (Norm 75-100 mmHg) somit nur selten über 200 mmHg an [140].

Cor pulmonale

Das Cor pulmonale stellt eine Hypertrophie und/ oder Dilatation des rechten Ventrikels als Folge einer Struktur-, Funktions- oder Zirkulationsstörung der Lunge mit

pulmonaler Hypertonie (Pulmonaldruck > 15mmHg) zum Beispiel nach einer Lungenembolie dar [60].

Durch eine primäre Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf kommt es zu einer Druckbelastung des rechten Herzens. Der rechte Ventrikel ist muskelschwächer als der linke und besitzt auch nicht die Fähigkeit zur Hypertrophie in dem Maße wie der linke Ventrikel [124].

Zusätzlich zur Klinik der chronisch rezidivierenden Lungenembolie äußert sich ein Cor pulmonale wie folgt:

- *Belastungsdyspnoe und -zyanose,*
- *Herzrhythmusstörung v.a. bei Anstrengung (sog. Effortsynkopen),*
- *unauffällige Lungenauskultation, ein Systolikum mit Punctum maximum im 5. ICR rechts parasternal (relative Tricuspidalklappeninsuffizienz und ein Diastolikum (relative Pulmonalklappeninsuffizienz oder Graham Steel Geräusch) sind jedoch möglich.*

5.5. Klinik der Lungenembolie

	Grad I <i>latente LE</i>	Grad II <i>submassive LE</i>	Grad III <i>massive LE</i>	Grad IV <i>fulminante LE</i>
Perfusionsausfall	< 25%	25-50%	50-66%	> 66%
Klinik	diskret, in 80% klinisch stumm, ev. Dyspnoe, thorakaler Schmerz	akut auftretende Dyspnoe, Tachypnoe, thorakaler Schmerz, Tachykardie, Angst, ev. Folgezustände: Hämoptyse, Fieber, Pleuraerguß		zusätzlich Schock (Herz-Kreislauf-Stillstand)
Blutdruck	normal	normal oder erniedrigt	erniedrigt	stark erniedrigt mit kleiner Amplitude
PA-Mitteldruck (mm Hg)	normal < 20	meist normal	PA-Mitteldruck 25-30	PA-Mitteldruck > 30
Pa O₂ (mm Hg)	> 75	< 75	< 70	<60
Gefäßobliteration	periphere Äste	Segmentarterien	ein PA-Ast oder mehrere Lappenarterien	ein PA-Ast und mehrere Lappenarterien (PA-Stamm)

Tabelle 7: Lungenembolie – Übersicht [60]

Die Lungenembolie weist eine sehr breit gefächerte Klinik auf. Die Patienten können sowohl völlig beschwerdefrei sein, als auch Erstickungsangst mit Zyanose und Schocksymptomatik aufweisen [102]. Bei peripheren Embolien entstehen meist pleurabedingte Schmerzen. Bei der akuten fulminanten Lungenembolie mit Verschluss von etwa 2/3 der Lungenstrombahn und der schweren Lungenembolie mit 50%igem Gefäßquerschnittsverlegung kann es zur Ausbildung von Tachy- und Dyspnoe, Angst, Rasselgeräuschen, Husten, Tachykardie, Schweißausbrüchen, Synkopen oder Hämoptysen kommen [102],[44].

Die fulminante Pulmonalarterienembolie mit einem Ausfall der Lungenstrombahn von mehr als 70-80% führt zum akuten Tod [52]. Die Mehrzahl der letalen Embolien verläuft dabei in Schüben. Typisch für rezidivierende Lungenembolien sind Schwindelanfälle, kurzfristige Synkopen, unklares Fieber und Tachykardie [60].

Zur Klassifikation der unterschiedlichen klinischen Bilder der Lungenembolie hat die Einteilung der Lungenembolie nach **GROSSER** in vier Schweregrade mittlerweile weite Verbreitung gefunden (s. Tabelle 7) [50].

Durch eine schon in den ersten Stunden einsetzende spontane Lyse des thrombotischen Materials werden die verkleinerten Emboli oft weiter in die Peripherie verschleppt [52]. Somit wird ein Teil der Pulmonalstrombahn wieder frei und das klinische Bild bessert sich sichtbar.

5.6. Diagnose der Lungenembolie

Die Diagnose einer Lungenembolie stützt sich auf das klinische Erscheinungsbild sowie laborchemische und radiologische Veränderungen.

Klinik

Bei der Lungenembolie kann durch den endsystolisch erhöhten PA Druck auskultatorisch ein akzentuierter zweiter Pulmonalton bestehen. Bei der Perkussion ist infolge verminderter Ventilation eine Dämpfung auf der betroffenen Lungenseite, ein Zwerchfellhochstand und eine eingeschränkte Beweglichkeit möglich [44],[102].

Labor

Die Laborwerte sind meist uncharakteristisch. Die Bestimmung der Transaminase GOT (ASAT) und LDH ist jedoch zur Abgrenzung gegenüber einem Herzinfarkt wichtig. Kreatinin-Kinase und GOT sind normal, welches eine nur von geringem diagnostischem Wert bestehende Tatsache darstellt [102]. Kommt es infolge akuter Rechtsherzinsuffizienz zur Leberstauung, so sind Bilirubin und GOT erhöht. Fibrinogen-Fibrin-Spaltprodukte (z.B. D-Dimere) finden sich bei frischer Phlebothrombose und bei Lungenembolie als Folge einer körpereigenen Spontanfibrinolyse. D-Dimere finden sich allerdings auch nach Operationen, bei Tumorpatienten und bei Verbrauchskoagulopathie. Ein normaler Wert schließt eine Thrombembolie weitgehend aus; ferner können D-Dimere zur Verlaufskontrolle einer Thrombolysetherapie herangezogen werden [60] [35],[75],[115].

Blutgase

Bei einer schweren Lungenembolie besitzt auch die venöse Blutgasbestimmung eine gewisse Aussagekraft: Der arterielle pO_2 ist erniedrigt, der pCO_2 ebenfalls, während die

arteriovenöse O₂ Differenz vergrößert ist [102]. Hypokapnie bei hohem pO₂ hingegen spricht eher für psychogene Hyperventilation [58].

	pO ₂	pCO ₂	arteriovenöse O ₂ Differenz
respiratorische Partialinsuffizienz	↓	~	↑/~
respiratorische Globalinsuffizienz	↓	↑	↑/~
Lungenembolie	↓	↓	↑
psychogene Hyperventilation	↑	↓	↓/~

Tabelle 8: Blutgase – Überblick [60],[58]

Eine Hypoxämie mit einem pO₂ von weniger als 60 mmHg ist hochverdächtig in Bezug auf ein embolisches Geschehen, besonders dann, wenn das Röntgenbild der Brust keine besondere pulmonale Pathologie aufdecken kann. Als Ursache für den erniedrigten pO₂ bei Lungenembolie wird die Shuntperfusion der nicht-embolisierten Lunge und ein großer alveolo-kapillärer O₂ Gradient durch den verminderten kardialen Auswurf angenommen. Die Reduktion des arteriellen pCO₂, die einer fulminanten pulmonalen Embolie folgt, ist der ausschlaggebende diagnostische Parameter, da eine alleinige Hypoxämie auch in anderen pulmonalen Erkrankungen wahrscheinlich ist und so zu Fehldiagnosen führen kann.

Zentralvenöser Druck

Ein niedriger ZVD (Norm: 4-12 cm H₂O) schließt in der Regel eine Lungenembolie als primäre Ursache einer systematischen Hypotension aus, da eine massive Embolie in den meisten Fällen immer mit erhöhtem rechtsventrikulären Druck und erhöhtem rechtsventrikulären Auswurf einhergeht. Durch das akute Cor pulmonale ist dabei der zentrale Venendruck fast immer erhöht [102].

EKG

Die wichtigste Aufgabe der EKG Diagnostik bei Lungenembolieverdacht besteht im Ausschluß eines Myocardinfarkts.

Bei schweren Formen der Lungenembolie lassen sich in etwa 50% der Fälle ebenso EKG Veränderungen in Form von typischen Rechtsherzbelastungszeichen beobachten [60],[102].

Zur Abgrenzung dieser spezifischen Veränderungen gegenüber einem Hinterwandinfarkt ist allerdings immer (falls vorhanden) ein Vergleich mit dem Vor-EKG nötig. Bei vorgeschädigtem Herzen sind die Veränderungen nur flüchtig (Stunden bis zu einem Tag). Kurzfristige Kontrollen sind daher erforderlich. Der eigentliche diagnostische Wert des Elektrokardiogramms liegt somit im Ausschluß eines Myocardinfarkts, einer Myokarditis oder einer paroxysmalen Tachykardie [58].

Angiographie

Die spezifischste und sensitivste Methode zur Diagnose einer Lungenembolie ist nach wie vor die Pulmonalisangiographie mit jodhaltigem Kontrastmittel. Sie ermöglicht eine genaue Aussage über Lokalisation und Ausdehnung der Lungenembolie [102],[8].

Durch die röntgenologische Kontrastmitteldarstellung der A. pulmonalis können Füllungsdefekte, bzw. -abbrüche, Plaques, Dilatationen der Lungenarterien, unvollständige Venenfüllungen in der späten venösen Phase oder asymmetrische Anfärbungen dargestellt werden. So können klinisch bedeutsame Embolien nahezu immer festgestellt werden. Nur bei kleineren Thromben, bzw. ab einem Arterien Durchmesser < 2 mm kommt es öfter zu falsch negativen Diagnosen [102],[54].

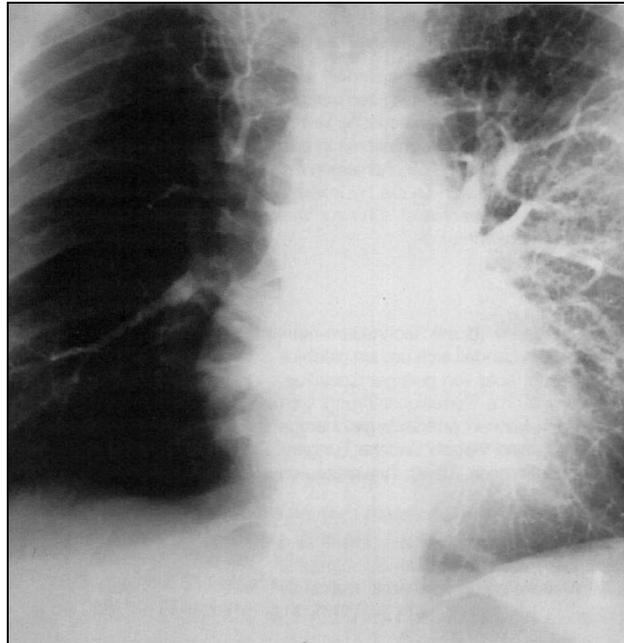


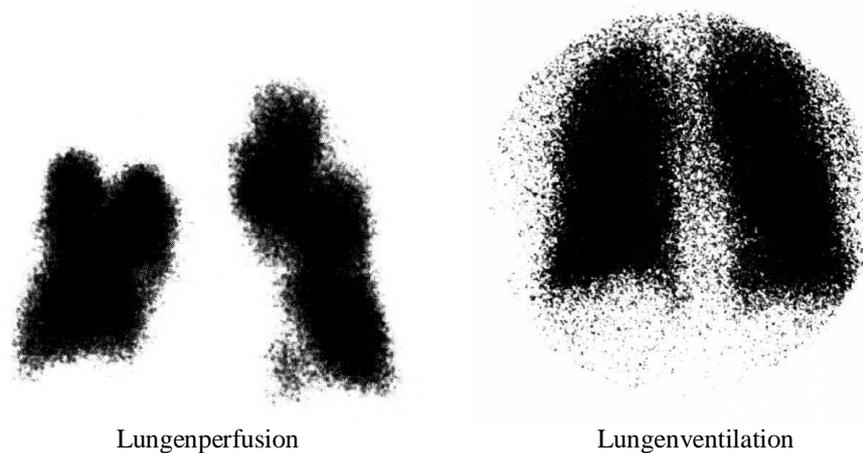
Abbildung 5: Pulmonalisangiographie mit Perfusionsausfall der rechten Lunge [161]

Da eine Angiographie eine invasive Diagnostik mit den Risiken einer Kontrastmittelinjektion (z.B. Unverträglichkeitsreaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock, lokale Venenirritationen, Verschlechterung einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz oder Verschlechterung einer hyperthyreoten Stoffwechsellaage) ist, sollte sie nur in zweifelhaften oder unzureichend abgesicherten Fällen und vor geplanten invasiven Maßnahmen, wie z.B. der Fibrinolyse oder Katheterintervention durchgeführt werden [102],[74]. Darüberhinaus muß der Patient in der Lage sein, den Atem für mehrere Sekunden anzuhalten. Im Hinblick auf die eventuelle Embolie-bedingte Stresssituation ist dies in vielen Fällen jedoch nahezu unzumutbar. Die digitale Subtraktionsangiographie mit zentralvenöser Injektion des Kontrastmittels ermöglicht die Erkennung und den Ausschluß großer zentraler Embolien. Zum Nachweis peripherer Embolien und zur genauen Quantifizierung des Ausmaßes der Lungenembolie ist jedoch die konventionelle Angiographie vorzuziehen [58].

Lungenszintigraphie

Die Lungenperfusionsszintigraphie mit 99m Techneium markierten Albuminmakroaggregaten beweist eine Lungenembolie, wenn in einem röntgenologisch unauffälligen Bezirk ein Perfusionsausfall besteht. In minderbelüfteten und somit auch minderdurchbluteten Lungenabschnitten (Euler-Liljestrand-Mechanismus) kann die technisch aufwendigere und seltener verfügbare Ventilationsszintigraphie Aufklärung

bringen [58]. Ein negatives Szintigramm schließt eine hämodynamisch wirkungsvolle Lungenembolie zu 90% aus; ein positives kann aber auch andere Ursachen, wie z.B. Emphyseblasen oder Tumoren haben. Es muß eine Ventilations-szintigraphie angeschlossen werden, wodurch die diagnostische Aussagekraft ähnlich der Pulmonalisangiographie auf über 90% steigt [52]. Die Lungenszintigraphie ist allerdings kostspieliger und aufwendiger als die Angiographie.



Die Lungenperfusionsszintigraphie mit Albumin ^{99m}Tc läßt deutlich einen Perfusionsausfall im rechten Oberlappen erkennen. Bei gleichmäßigem Ventilations-scan mit ^{133}Xe ist als Ursache an eine Lungenembolie zu denken.

Abbildung 6: Lungenperfusions- und -ventilationsszintigraphie [138]

Die Szintigraphie ist sowohl als Screeningmethode, als auch als Suchmethode für klinisch stumme Lungenembolien geeignet. Die Isotopenuntersuchung kann zur Sicherung der Verdachtsdiagnose Lungenembolie durchgeführt werden [52].

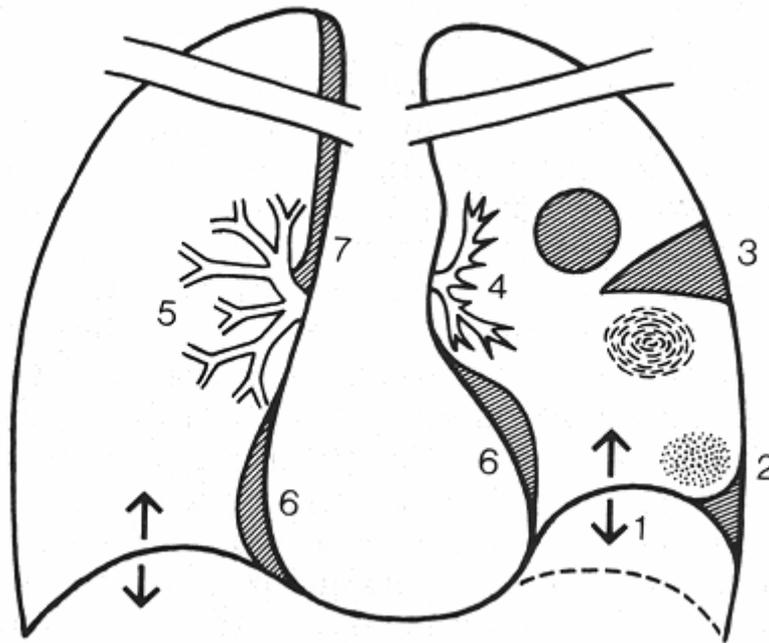
Computertomographie

Die Kontrastmittel-Computertomographie stellt eine semiinvasive Methode zum Nachweis einer Lungenembolie dar, mit der sich erweiterte zentrale und verengte periphere Gefäße, unregelmäßig erscheinende Gefäßverteilungen, keilförmige Veränderungen am Parenchym sowie auch direkt Thromben nachweisen lassen können [102]. Dies gilt insbesondere für die jüngere Spiral-CT-Technik.

Desweiteren eröffnet die Methode der Elektronenstrahltomografie (EBT) ebenfalls neue Perspektiven, das embolische Geschehen bildgebend zur erfassen.

Konventionelles Röntgen

Der primäre Wert der Thorax-Radiographie besteht im Ausschluß der differentialdiagnostischen Möglichkeiten wie Pneumonie, Pneumothorax, Schocklunge, Lungenödem, massiver Perikarderguß, Ösophagusperforation oder Herzstauung infolge einer Herzinsuffizienz. Die Röntgenthoraxaufnahme in zwei Ebenen ist bei einer Lungenembolie oft sehr uncharakteristisch und gibt nur in ca. 40% der Fälle Hinweise auf ein embolisches Geschehen [60].



1 Zwerchfellhochstand und verminderte Atemexkursion, 2 basale Verschattungen und kleine Pleuraergüsse, 3 Verdichtungen mit der Basis an der Pleuroberfläche, 4 avaskuläre, keilförmige Zonen (Westermark-Zeichen), 5 Hyperämie der kollateralen Lunge, 6 Dilatation des rechten Ventrikels, 7 Dilatation der V. azygos und der V. cava superior

Abbildung 7: mögliche radiologische Veränderungen bei Lungenembolie [121]

Rechtsherzkatheter

Bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung läßt sich ab einer drittgradigen LE ein erhöhter Pulmonalarteriendruck (Norm: 12-25 mmHg) und Gefäßwiderstand nachweisen.

Farbdoppler-Echokardiographie

In letzter Zeit ist als weitere Baustein in der Diagnostik der Lungenembolie die Echokardiographie hinzugefügt worden. Hinweise auf Embolien finden sich, wenn mindestens 30% der Lungenstrombahn verlegt sind.

	Diagnostische Zuverlässigkeit
EKG	50%
Rö-Thorax	20-40%
Echokardiographie	wenn < 30% der Lungenstrombahn verlegt keine Aussage möglich
Perfusionsszintigraphie	90%
Pulmonalisangiographie	> 90%

Tabelle 9: Zuverlässigkeit der LE Diagnostik [60],[58],[102]

5.7. Differentialdiagnose der Lungenembolie

Differentialdiagnostisch kann die akute Lungenembolie klinisch am häufigsten durchaus mit einem myocardialen Hinterwandinfarkt verwechselt werden. Ebenfalls ist die Verwechslung mit den Symptomen einer spontanen Aortendissektion, einer Aneurysmaruptur, einer Perimyokarditis, einer Herzbeutelamponade, einer Pleuritis oder einer Pneumonie, einer Intercostalneuralgie, einer ösophagealen Perforation oder gar einer Lumbago im Bereich der HWS oder der oberen BWS möglich. Die Vielfältigkeit der Emboliesymptomatik ist Ursache für die Tatsache, daß eine Lungenembolie vom Kliniker nur in etwa der Hälfte der Fälle erkannt wird. Der wichtigste diagnostische Schritt ist somit in suspekten Fällen immer mit an eine Lungenembolie zu denken.

5.8. Therapie der Lungenembolie

Die Therapie der Lungenembolie umfaßt zwei Ziele. Zum einen soll ein Lungenembolierезidiv verhindert (70% der letalen Embolien verlaufen in Schüben) und zum anderen eine Rekanalisierung des obstruktiven Gefäßabschnittes erreicht werden [60].

Sofortmaßnahmen

Die Sofortmaßnahmen bei eingetretener akuter Lungenembolie bestehen aus einer Schock- und Symptombekämpfung [60],[105],[102]:

1. Halbsitzende Lagerung und vorsichtiger Transport zur Klinik,
2. Sedierung und Schmerzbekämpfung,
3. Sauerstoffgabe, bei respiratorischer Insuffizienz Intubation und Beatmung mit PEEP und 100% O₂,
4. zentralvenöser Zugang – keine i.m. Injektionen, um Labordiagnostik nicht zu beeinflussen,
5. Bolusgabe von 5.000–10.000 IE Heparin (UFH) i.v.,
6. Katecholamingabe (β -Sympathomimetika),
7. Vasodilatation mit Nitroglycerin.

Spezifische Maßnahmen

Die weitere kausale Therapie richtet sich nach dem Schweregrad der Embolie: Prinzipiell besteht die Möglichkeit zur konservativen Therapie (Antikoagulation, Fibrinolyse) oder zur chirurgischen Intervention. Ohne Therapie werden durch spontane fibrinolytische Aktivität der Lunge innerhalb von Wochen embolisch verstopfte Gefäße zum Teil wiedereröffnet.

Antikoagulation

In der Akutphase der klinischen Stadien I und II sowie bei Kontraindikation zur Lyse oder Thrombektomie ist die Antikoagulation mit Heparin indiziert.

Dadurch werden die Apposition weiterer Thromben und das Auftreten von Rezidiven verhindert. Die Fähigkeit des Heparins, die weitere Freisetzung des Vasokonstriktors Serotonin zu verhindern, rechtfertigt ebenfalls dessen frühzeitigen Einsatz [138]. Ziel der Heparintherapie ist, die Plasmathrombinzeit (PTZ) auf das 2 bis 4-fache der Norm

(18-22 sec.) und die aPTT (25-38 sec.) auf das 1,5 bis 2 fache anzuheben. Nach 7-10 Tagen sollte sich dann anfänglich überschneidend eine orale Antikoagulantientherapie mit Cumarinen für ca. 6 Monate anschließen, bei speziellen Risikogruppen (z.B. AT III-Mangel) zeitlich unbegrenzt.

Thrombolytische Therapie

Ab den klinischen Stadien II und III, also bei mittelschweren Lungenembolien mit Schock und massiver Lungenembolie ohne Schock sollte nach **GSCHNITZER** eine Thrombolyse eingeleitet werden [52]. Ziel ist dabei die Auflösung des Embolus (Rekanalisierung) und ursächlicher Thromben (Beseitigung der Rezidivquelle).

Im Anschluß an die pulmonale Angiographie und die pulmonale Druckmessung wird der Katheter in der pulmonalen Strombahn belassen und über diesen die lokale Applikation des Thrombolytikums vorgenommen. Dabei wird versucht, den Katheter unmittelbar in das thrombotische Material zu legen. Die anschließende thrombolytische Therapie wird unter intensivmedizinischen Bedingungen durchgeführt.

Infolge der Thrombolysetherapie bei massiver Lungenembolie können folgende Komplikationen auftreten [3]:

- *Sickerblutungen (z.B. durch Gefäßpunktionen),*
- *Hämaturie,*
- *Hämarthros,*
- *zerebrale Blutungen,*
- *Gastrointestinale Blutungen.*

Blutungskomplikationen können durch eine sorgfältige neurologische Anamnese – zur Identifizierung cerebraler Gefäßanomalien – durch eine Minimierung der venösen und arteriellen Punktionen, durch Einstellung der Heparinapplikation und durch Aufdecken anderer potentieller Blutungsmöglichkeiten reduziert werden.

Chirurgische Intervention

Die Indikationen zur Embolektomie werden intensiv diskutiert. Im Folgenden sind die meistgenannten aufgeführt [52],[67],[103],[129],[6],[98]:

- *Lungenembolie mit mehr als 50%iger Obstruktion des Pulmonalarterienbettes,*
- *Kontraindikation zur oder Versagen der Antikoagulation,*
- *therapierefraktärer hämodynamischer Schock mit RR syst. < 90 mmHg,*
- *arterieller PO_2 < 65 mmHg,*
- *Azidose,*
- *Pulmonalarteriendruck > 20 mmHg-40 mm Hg,*
- *erhöhter ZVD (Patienten im Stadium III und IV der Lungenembolie).*

Nach **SCHELD** ist die Indikation zur pulmonalen Embolektomie im Sinne der Trendelenburg Operation als ultima ratio gegeben, wenn es nach Versagen aller konservativen Maßnahmen innerhalb der 1. Stunde infolge einer Lungenembolie zum Auftreten eines Herzstillstandes oder eines Schocks gekommen ist und mittels Reanimationsmaßnahmen eine Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Funktion nicht mehr erreichbar ist [129].

Folgende Möglichkeiten der Embolektomie stehen dabei zur Verfügung:

- *die klassische Trendelenburg-Operation,*
- *die Embolektomie mit cardiopulmonalem Bypass (CPB),*
- *die Kathetersaugextraktion, die zu den interventionellen Kathetermaßnahmen zählt,*
- *kombinierteinterventionelle Therapie der Lungenembolie.*

Eine schwerwiegende medizinische Entscheidung ist der Versuch einer pulmonalen Embolektomie bei embolisch schwer kompromitierten Patienten. Die berichteten Sterberaten sind hier außergewöhnlich hoch, jedoch schwer zu interpretieren, da die Ergebnisse stark von den chirurgischen Fähigkeiten des Operateurs, des Zeitraums bis zur Operation und der Schwere der zugrundeliegenden kardiopulmonalen Beeinträchtigung abhängig sind. Es bleibt jedoch anzumerken, daß eine Notfall-Embolektomie gelegentlich tatsächlich lebensrettend sein kann.

Kombinierte interventionelle Therapie der Lungenembolie

Die von **BASCHE** und **OLTMANN** 1995 vorgeschlagene kombinierte interventionelle Lungenembolietherapie beinhaltet die lokale Applikation des Thrombolytikums direkt an den Thrombus, die Fragmentation großer Thromben in den pulmonalen Hauptgefäßen mittels Ballonkatheter und die temporäre Insertion von V. cava Filtern [3]. In einzelnen Fällen besteht ferner die Indikation zur Applikation eines permanenten Cavafilters (s. 7.6.1) [74],[102].

Therapieschlußfolgerungen - Risikoabwägung					
Pat. unstabil bei hohem Risiko				Pat. stabil, aber hohes Risiko	Pat. stabil, Risiko gering
Urokinase oder t-PA		Embolektomie		Vena cava Filter	Antikoagulation
Langzeit-antikoagulation	Vena cava Filter (optional)	Antikoagulation	Vena cava Filter	Antikoagulation	

Tabelle 10: Management der akuten Lungenembolie nach **SEYMOUR** [138]

5.9. Prognose der Lungenembolie

Für die massive akute Lungenembolie wird je nach Stadium eine durchschnittliche Letalität von 10% angenommen. Die Prognose der Lungenembolie hängt dabei ab von [60]:

- *Schweregrad,*
- *Alter und Vorerkrankungen,*
- *frühzeitige Diagnose und Therapie,*
- *Komplikationen und evtl. Rezidiven.*

Bei überlebtem akuten Ereignis, steht die Behandlung des Grundleidens und die Prophylaxe erneuter Embolien im Vordergrund, da die Rezidivrate mindestens 30% beträgt [60].

6. Prophylaxe der Phlebothrombose und der Lungenembolie

Sowohl die medikamentöse als auch die chirurgische Thromboserapie sind prophylaktische Maßnahmen zur Vermeidung einer Lungenembolie. Die nachfolgend geschilderte Prophylaxe der Phlebothrombose ist somit gleichzeitig eine Prophylaxe der Lungenembolie:

Primärprohylaxe
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ermittlung und Vermeidung kausaler Faktoren</i> • <i>Bei Risikopatienten frühzeitige Mobilisation in Verbindung mit physikalischen Maßnahmen, aktiver Krankengymnastik sowie low-dose-Heparin Gabe bereits einige Stunden präoperativ.</i>
Sekundärprohylaxe
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Beseitigung der Emboliequellen: z.B. Thrombektomie tiefer Venenthrombosen und evtl. Anlegen einer arteriovenösen Fistel zur Verhinderung von Rethrombosen</i> • <i>Antikoagulanzenherapie mit Cumarinen (s. 0)</i> • <i>Bei rezidivierenden Lungenembolien trotz Antikoagulanzen (oder bei Kontraindikationen zur Gabe von Antikoagulanzen) evtl. V. cava inf. – Sperrmaßnahmen (s. 6.1)</i>

Tabelle 11: Prophylaxe der LE [60]

Low dose Heparin

Vor allem in der perioperativen Prophylaxe der Phlebothrombose hat sich der Einsatz von low dose Heparin bewährt. Bei dieser Dosierung besteht kein Blutungsrisiko, so daß Gerinnungskontrollen im Regelfall nicht nötig sind. Trotzdem sollte man besonders bei Risikopatienten einen Antithrombin III-Mangel (der die Heparinwirkung vermindert) ausschließen. Bei Patienten mit hohem Thromboserisiko und schwerem Antithrombin III Mangel ist eine AT III-Substitution zur Optimierung der Heparinwirkung sinnvoll [60].

Niedermolekulare Heparine (NMH)

Die unter 4.9 angesprochenen medikamentösen Maßnahmen zur Hemmung der Hämostase, wie insbesondere die Verabreichung von Cumarinderivaten, bedürfen aufgrund des mit ihrer Wirkung verbundenen erhöhten Blutungsrisikos einer strengen Indikation, so daß sie für die Primärprophylaxe nicht in Frage kommen. Hier sind die niedermolekularen Heparine (NMH) Mittel der ersten Wahl [113][114]. Das Risiko eine postoperative Thrombose zu entwickeln, wurde so bei operierten Patienten mit leichtem und mittlerem Thromboserisiko (s. 4.3) von ca. 30% auf 5-15% gesenkt [79]. Bei Totalendoprothesenoperationen sogar von 42% auf 12% [15]. Als zusätzlicher Vorteil ist wegen der längeren Halbwertszeit der NMH die tägliche

s.c. Einmalinjektion für Patient und Personal anzusehen. Die Herabsetzung des hämorrhagischen Risikos durch NMH bleibt vorerst weiterhin fraglich. Typische Indikationen sind postoperative Zustände, Immobilisierung, längere Bettlägerigkeit und Entwässerungsbehandlung.

	Unfraktioniertes Heparin (UFH)	Niedermolekulares Heparin (NMH)
Mittleres Molekulargewicht (Dalton)	2.000 - 60.000	3.000 – 7.000
Bevorzugte Wirkung	Endphase der Gerinnung: Inhibierung von Faktor II (Thrombin)	Vorphase der Gerinnung: Inhibierung von Faktor Xa (sog. Anti-Faktor Xa)
Halbwertszeit nach s.c.-Gabe	2 h	4 - 5h
s.c.-Anwendung in niedriger Dosierung	dreimalig 5.000 IE s.c./d	einmalig 2.500 - 5.000 IE s.c./d

Tabelle 12: Heparin in niedriger Dosierung [60]

Frühmobilisation, Krankengymnastik, mechanische Methoden

Bereits im 17. Jahrhundert erkannte **RICHARD LOWER** (1631-1691) den Sinn von gymnastischen Übungen und Bewegung zur Thromboseprophylaxe [146]. Diese Maßnahmen können allerdings nicht die medikamentöse Prophylaxe ersetzen, sondern sich nur gegenseitig ergänzen [4]. Ebenso steht es um andere mechanische Maßnahmen wie der Beinhochlagerung, wobei der venöse Rückstrom verstärkt und somit das Auftreten venöser Thrombosen vermindert wird. Elastische Kompressionsstrümpfe erhöhen ebenfalls die venöse Flußgeschwindigkeit [9].

6.1. Operative und interventionelle Lungenembolieprophylaxe

Im Laufe der letzten 150 Jahre sind zahlreiche Maßnahmen zur Sperrung oder Filterung des Blutstroms in der Vena cava inferior zur LE-Prophylaxe entwickelt worden, von denen die zunächst erfolgversprechensten im Folgenden aufgeführt sind. Die in Abbildung 10 wiedergegebenen Sperrvorrichtungen sind dabei allerdings bereits im Tierversuch fehlgeschlagen [116].

6.1.1. Ligatur und Plikatur

1868, also 12 Jahre nachdem **VIRCHOW** die Beinvenen als Hauptquelle der Lungenembolie identifiziert hatte, war es **TROUSSEAU**, der als erster überlegte, daß eine Embolisierung der Pulmonalgefäße durch eine Ligatur der Vena cava inferior verhindert werden könne [18]. Da die chirurgische Darstellung der unteren Hohlvene allerdings relativ schwierig ist, war die erste OP zur Embolieprophylaxe die

Unterbindung der Femoralvenen durch **HOMAN** 1929 [18],[31],[69]. Da dieses Verfahren aber mit erneuten Thrombembolien, welche über Umgehungskreisläufe aus den Beckenvenen entstanden einherging, begannen **OCHSNER, DE BAKEY** und **O'NEIL** in den 40er Jahren damit, die Vena cava inferior direkt zu unterbinden [18],[31],[69],[154],[93]. Im Folgenden wurde die Femoralvenenligatur nur noch bei extrem instabilen Patienten angewendet, die nicht in der Lage waren, invasivere Maßnahmen über sich ergehen zu lassen. Die komplette Ligatur der Vena cava inferior ist jedoch mit einem alarmierend hohem Grad an haemodynamischer Instabilität verbunden gewesen. So führte die Ligatur in einigen Fällen zum fatalen Herzstillstand oder zum akuten Nierenversagen. Hierfür verantwortlich scheint die 47%ige Reduktion der kardialen Auswurfleistung im Moment der kompletten Unterbindung zu sein [42]. Derzeit existieren jedoch noch drei mögliche Indikationen für die komplette Ligatur der Vena cava inferior:

- *Gefahr der septischen Embolisierung und intravaskuläre Sepsis,*
- *bereits dokumentierte oder potentiell mögliche paradoxe Embolisierung,*
- *bei Reoperation infolge Dislokation einer anderen Cavasperrmaßnahme.*

Durch die vollständige Cavaunterbindung wird der venöse Blutrückstrom zum Herzen extrem verringert. In ca. 20-50% der Fälle führte die durch Ligatur induzierte chronische venöse Stauung zu Ödemen, Ulzera und venöser Klappeninsuffizienz. Desweiteren können über die Ausbildung von Kollateralen wiederholt Lungenembolien auftreten. Die Inzidenz wird mit etwa 6% angegeben. Die Mortalität ist mit 12-15% innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage relativ hoch [12],[18],[57],[166],[117].

Aus diesem Grund wurde 1962 von **SPENCER** erstmalig die Kavaplikatur durchgeführt, d.h. die teilweise Unterbrechung der Vene durch Naht (plica (lat.) = Falte):

Hierzu wurde die Vene durch grobe Naht in parallele Kompartimente mit einem Durchmesser von jeweils etwa 3-4 mm unterteilt (s. 5.4). Das Lumen wurde somit um 20-35% eingeengt, operative Letalität, Rezidiv- und Verschlußrate blieben aber aufgrund Lockerung der Naht und Expansion der Kanäle zwischen den Nähten unverändert [18],[31],[113],[117]. Ein zusätzlicher Nachteil beider Verfahren besteht in der Verletzung der Gefäßintima, die einen weiteren Thromboserisikofaktor darstellt [48].

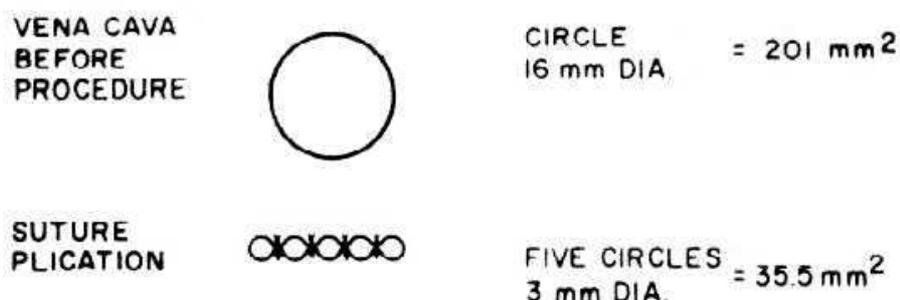
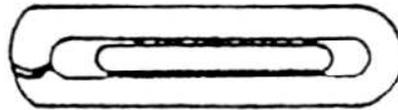


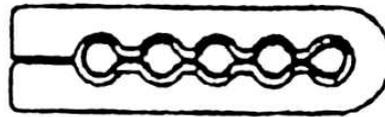
Abbildung 8: Methode der V. cava Plikatur [116]

6.1.2. Vena Cava Clip

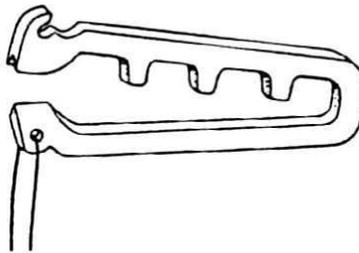
Nach den Mißerfolgen der Ligatur/Plikatur wurde in der Folgezeit der Vena Cava Clip aufgrund des geringeren hämodynamischen Einflusses und der geringen venösen Komplikationen, sowie des nahezu gegen Null gehenden Risikos an Rezidivembolien die Standardmethode der transabdominalen Vena cava Unterbrechung. In Abbildung 9 sind einige der derzeit noch gängigen Clips aufgeführt [18],[48],[113]:



Clip nach Moretz, zwei glatte Kanten (auch als Adams-De-Weese glatter Clip geläufig)



Clip nach Miles, zwei gezahnte Kanten



Clip nach Adams-De-Weese, eine glatte und eine gezahnte Kante

Abbildung 9: Derzeit noch gängige Vena cava Clips [101]

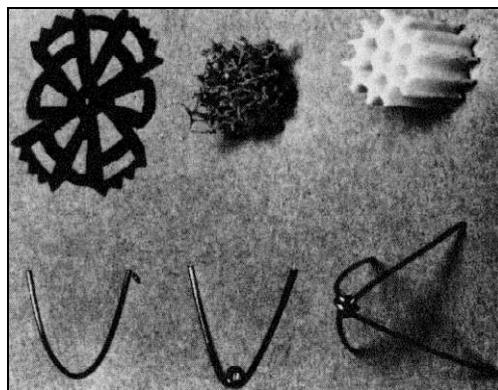
Die häufigste Verwendung findet hierbei der gezahnte Clip nach Adams-De-Weese, da dieser die Vena Cava in vier gleichgroße Kanäle unterteilt und nicht, wie z.B. der Moretz Clip, das Venenlumen nur einengt. Der Eingriff kann in Allgemein- oder Spinalanästhesie durchgeführt werden [23].

Obwohl die Durchgängigkeit der Cava-Clips mit 65-90% angegeben wird, unterscheidet sich die Komplikationsrate nur gering von den konventionellen Sperrmaßnahmen. Ödeme treten in 6-24% der Fälle, Ulzera und Kollateralenentwicklung wesentlich seltener auf [23],[62],[18]. Eine sehr seltene Komplikation stellt die Ureterobstruktion durch den Clip dar [11]. Sekundäre Cavathrombosen aufgrund des Clippings werden in bis zu 30% der Fälle beschrieben [47],[62]. Die Lungenembolierate liegt zwischen 2,3 und 5,3%, tödliche Embolien traten bis jetzt jedoch kaum auf [18],[23]. Die Mortalität innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage betrug bis zu 12%. Lagen präoperativ keine chronischen lebensbedrohlichen Krankheiten vor, so war die Mortalität praktisch gleich Null [23],[62],[18].

Der Chirurg, der sich zum Einsatz eines IVC Clips entschließt sollte sich der Gefahr der hohen Inzidenz kardiopulmonaler Kollapse während der Anästhesieeinleitung bei Lungenemboliepatienten bewusst sein. Eine Ursache hierfür können asynchrone Muskelfibrillation während der Muskelrelaxation sein, die zu rezidivierenden Embolien führen. Eine weitere Hypothese nimmt an, daß das Kreislaufsystem eines Embolikers nicht in der Lage ist, Vasodilatation und myokardiale Depression infolge der Anästhesie zu tolerieren [41].

6.1.3. Intravasale Auffangmöglichkeiten

Da die bisherigen oben aufgeführten Methoden in den meisten Fällen eine nicht risikoarme Laparotomie voraussetzen, wurden in der folgenden Zeit die ersten perkutan implantierbaren Auffangmöglichkeiten entwickelt.



von links oben: Acetat-„Schirm“, Polyurethan-Schwamm, Silikon-Honigwaben;
von links unten: sich im Blutstrom entfaltende Federn, Feder-Schirm

Abbildung 10: Tierexperimentelle Vena cava Sperrmaßnahmen bei Hunden [116]

6.1.3.1. Eichelter Sieb

1968 stellte **EICHELTER** ein schirmähnliches, koaxial aufgebautes Polyethylensieb, das via die V. femoralis in die V. cava inferior eingeführt werden konnte, vor [33]. Die Indikation bestand in der überbrückenden Anwendung bei instabilen Patienten bis zur operativen Cavaunterbrechung:

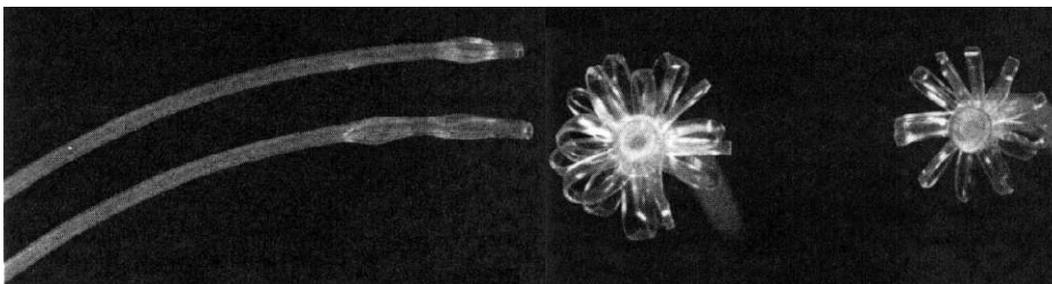


Abbildung 11: Eichelter Sieb, links geschlossenes (der untere Katheter besitzt zwei Siebe), rechts geöffnetes Sieb [33]

Die große tierexperimentell dokumentierte Emboliegefahr durch aufgefangene oder anhaftende Thromben verhinderte dabei jedoch auf lange Zeit den temporären Einsatz am Menschen [47],[48]. Dies, obwohl einige Studien dem Filtersystem durchaus Sicherheit und Effektivität in der Lungenembolieprophylaxe zugesprochen haben [95]. Mitte der 90er Jahre wurde von der Firma Cordis® mit dem PROLYSER™ ein temporäres Filtersystem auf den Markt gebracht, in welchem die Form des Eichelter-Siebs mit anderem Material (Teflon) wieder aufgegriffen wurde (s. 8.7.3).

6.1.3.2. Pate Feder

PATE ET AL. stellten 1969 eine vergoldete Feder aus starkem Klavierdraht vor, die, transfemorale in die untere Hohlvene eingesetzt, das Lumen bis auf 3mm verringerte (s. 5.4) [116]. Obwohl dieses Modell sehr vielversprechend war, fand es kaum klinische Verbreitung [18],[46].

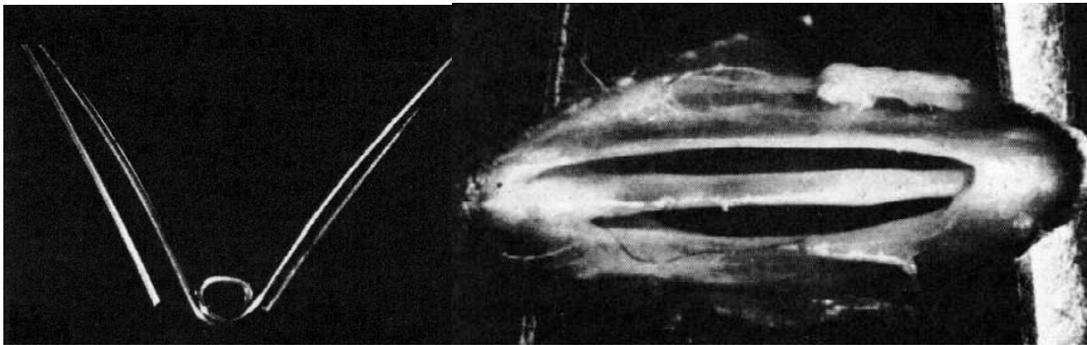


Abbildung 12: Pate Feder, rechts in situ [33]

6.1.3.3. Hunter Ballon

HUNTER entwickelte 1970 einen aufblasbaren Ballon, der über die V. jugularis interna perkutan in die V. cava inferior eingeführt werden konnte und sich über einen Zeitraum von etwa zwei Jahren langsam wieder entleerte. Dabei fibrosierten die Venenwände und nahmen letztlich die Größe des zurückgebliebenen Ballons an. Das Ergebnis entsprach also dem der Ligatur, der Vorteil lag allerdings in der transvenösen Insertionsmöglichkeit [66]. Signifikante klinische Erfahrungen mit dieser Verschlussmöglichkeit sind nicht bekannt [41].

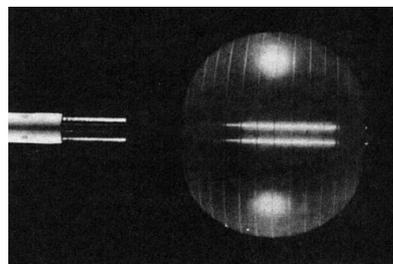


Abbildung 13: Hunter Ballon [66]

6.1.3.4. Vena cava Schirme

Zu den weiteren intravasalen Auffangmöglichkeiten gehörte auch der 1967 erstmals vorgestellte Mobin-Uddin Schirm, mit dem der erste weit verbreitete Vena cava Filter auf dem Markt war (s. 7.1).

6.1.4. Indikationen der Vena Cava Unterbrechung

Eine Übersicht über die Indikationsstellung zur Vena cava Unterbrechung soll im Folgenden gegeben werden. Die weiter unten aufgeführten Punkte stellen eher kontroverse Indikationen dar [41]:

- *Lungenembolie oder extensive tiefe Beinvenenthrombose und absolute Kontraindikation für Antikoagulanzen (z.B. bei Ulcuskrankheit),*
- *starke Blutung bei Antikoagulation wegen Embolie oder Phlebothrombose,*
- *rezidivierende Embolien mit starken hämodynamischen Beeinflussungen*
- *Fehlschlagen der adäquaten Rezidiv-protaktiven Antikoagulation,*
- *chronisches Cor pulmonale bei rezidivierenden Lungenembolien,*
- *septische Embolien bei septischer Thrombophlebitis,*
- *Embolektomie,*
- *massive Lungenembolie ohne erkennbare reversible Prädisponierende Faktoren.*

6.1.5. Komplikationen

Mortalität und Morbidität der IVC Unterbrechung sind weitgehend abhängig vom präoperativen Zustand des Patienten und vom Ausmaß einer eventuell zuvor bestehenden Lungenembolie. Die häufigsten Komplikationen sind [41]:

- *Beinödeme aufgrund des venösen Ruckstaus mit konsekutiver Thrombosierung der tiefen Beinvenen, bzw. Kollateralisierung,*
- *rezidivierende Lungenembolien durch die veränderte Hämodynamik im Gebiet der Cava Unterbrechung.*

7. Vena cava inferior - Filter

7.1. Mobin-Uddin Schirm - Filter der ersten Generation

Der erste weit verbreitete intravasale Filter war der 1967 vorgestellte und 1969 erstmals erfolgreich eingesetzte konische Mobin-Uddin Schirm. Der große Vorteil dieses und des 1973 folgenden Kimray-Greenfield Filters® (Medi-tech) bestand darin, daß sie, im Gegensatz zu den bisherigen Modellen, per Venotomie eingesetzt werden konnten. Der Mobin-Uddin-Schirm hat einen Angelpunkt, von dem sechs Stahlspeichen ausgehen, die mit einer heparinimprägnierten konischen Scheibe mit achtzehn 3 mm umfassenden Löchern bedeckt sind [19],[71],[92],[151],[160],[168]. Die Fixierung des Schirmes in der Vene erfolgte über die spitzen, überstehenden Stahlspeichen.

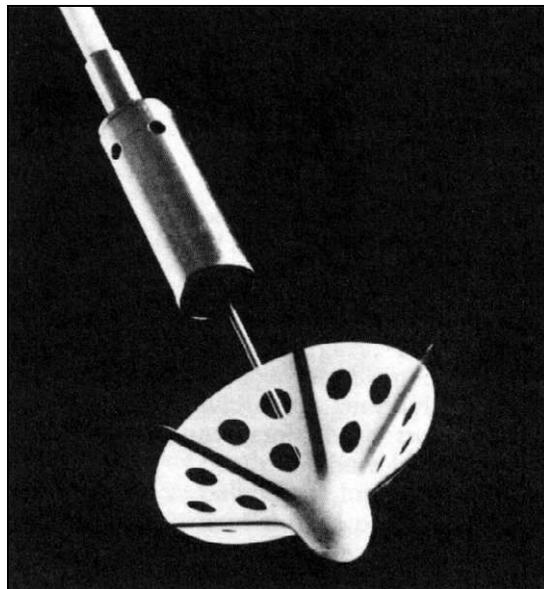


Abbildung 14: Mobin-Uddin Vena cava Schirm [41]

Der Mobin Uddin Filter wurde allerdings wegen seiner sehr hohen Cava-Thrombose-Komplikationsrate verursacht durch Perforation und Dislokation der Heparin beschichteten Kunststoffmembran vom Markt genommen. Der Kimray Greenfield Filter findet jedoch auch heute vereinzelt noch Anwendung.

Filter	Mortalität	venöse Probleme	Rezidivembolien	Durchflußrate
Mobin-Uddin	0-15%	5-75%	0-45%	27-45%
Kimray-Greenfield	0-5%	13-38%	2-4%	95%

Tabelle 13: Vergleich transvenöser Filter der ersten Generation [41]

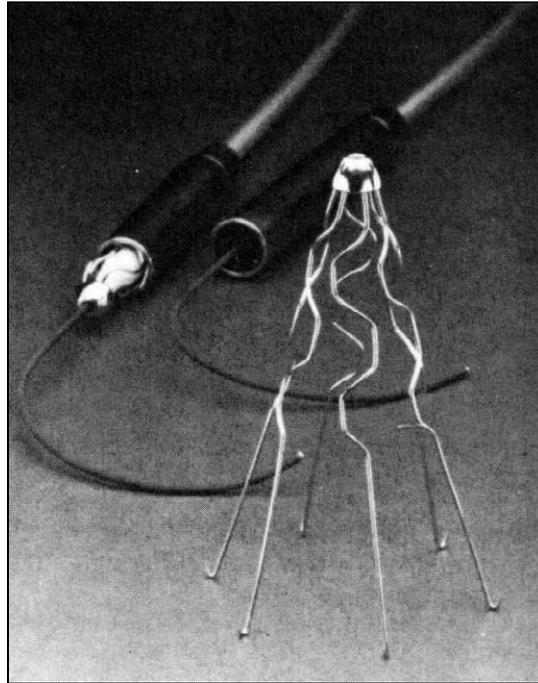


Abbildung 15: Kimray-Greenfield Vena cava Schirm [41]

Komplikationen des Eingriffs

Es sind verschiedene Komplikationen des Mobin-Uddin-Schirmeinsatzes bekannt. So wurde der Schirm z.B. aufgrund technischer oder anatomischer Probleme manchmal schräg oder versehentlich suprarenal bzw. in die V. renalis oder iliaca eingesetzt, eventuell sogar in den rechten Ventrikel. Das Entstehen von Thromben am Schirm wird ebenfalls beschrieben. Aufgrund der hohen Migrationsrate der ersten Filtergeneration wurde der Durchmesser von 23 mm auf 28 mm vergrößert. Vollständig behoben werden konnte dieses Problem dadurch allerdings nicht. Seltener Komplikationen waren Hämatome, Luftembolien, Heiserkeit infolge einer Verletzung des Nervus laryngeus recurrens, Perforation des Duodenums oder des Ureters, Instrumentenbruch, Sepsis oder perinephritische Abszesse. Das größte Problem des Mobin-Uddin Schirmes war die hohe Verschlussrate, die in der Literatur mit 33% bis 85% angegeben wird. Hieraus ergab sich eine hohe Inzidenz an Stasekomplikationen (ca. 20%) und Embolierезидивen aufgrund von Kollateralbildungen (0-11%). Die Mortalität in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff wird sehr unterschiedlich mit bis zu 15% angegeben [127].

Der chirurgische Filtereinsatz war also mit gewissen Nachteilen und Problemen verbunden. Zusätzlich war ein komplettes Operationsteam notwendig. Ferner konnte der Filtereinsatz bei zu adipösen Patienten, wenn keine ausreichend große Vene vorhanden war, fast unmöglich werden.

Das in späteren Jahren mögliche transkutane Einführen des Mobin-Uddin Schirmes sowie die Entwicklung des Kimray-Greenfield Filters stellten somit eine erhebliche Verbesserung dar.

7.2. Filter der folgenden Generationen

HARJOLA konnte 1975 tierexperimentell zeigen, daß gelegentlich auch größere Thromben den Greenfield-Filter mühelos passieren. Ein Kompromiß durch Applikation eines engmaschigeren, zumal mit Angiographie-Kathetertechnik implantierbaren Filters schien 1986 mit dem Günther-Filter erreicht [53],[55].

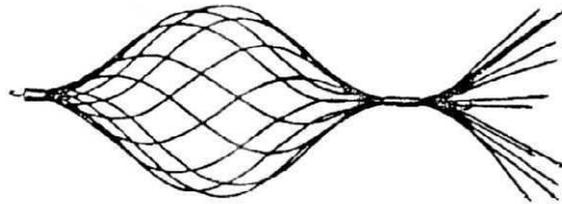


Abbildung 16: tulpenförmiger Günther-Filter [53]

Dennoch ergaben sich in der Folgezeit durch Korrosionsschäden Materialbrüche und Filterdislokationen bis in den rechten Vorhof [161],[132],[94],[68]. Mehr als 30 verschiedene Filtertypen sind schließlich in den vergangenen Jahrzehnten entwickelt worden. Einige der Filter kamen jedoch über die tierexperimentelle Phase nicht hinaus. Interessanterweise gibt es länderspezifische Unterschiede. So waren in den USA 1996 nur fünf Filtersysteme (davon keine temporären) von der Food and Drug Administration (FDA) für den klinischen Einsatz zugelassen (Titanium Greenfield, Vena Tech LGM, SNF, BNF, Steal Titanium Greenfield) [20]. Für die Zulassung von Vena cava-Filter-Systemen in Deutschland ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte verantwortlich. Hierbei waren 1996 folgende Typen zugelassen: Simon Nitinol Filter, OPCETRA, Vascor, Birds Nest Filter, Günther Tulip, Cardial, Vena Tech LGM, Steal Greenfield, Titanium Greenfield, FCP 2002, Angiocor, Anthéor permanent, sowie die temporären Systeme Günther temporary Vena cava Filter, PROLYSER, Anthéor TC, DIL, Filcard RF02.

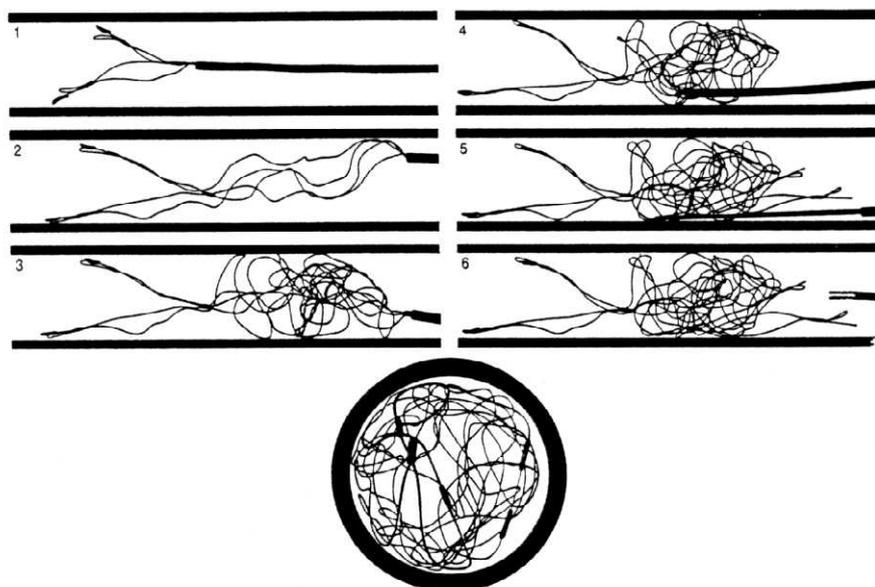


Abbildung 17: Implantation des Bird's Nest Filters [161]

Von der mittlerweile großen Vielzahl auf den Markt gebrachter Filtersysteme ist unter den permanent plazierbaren Schirmen der Bird's Nest Filter® (Cook) mit in vitro Fangraten von 79 – 85% gegenüber den anderen Modellen als relativ zuverlässig anzusehen [32]. Dieser wird durch Kathetertechnik entweder transjugulär oder transfemorale eingeführt. Zwischen zwei Verankerungen kann schließlich ein aus vier Drahtfäden bestehendes Knäuel in der Hohlvene aufgebaut werden. Allerdings sind die Sichtverhältnisse für den dünnen Draht auch unter hochauflösender Bildverstärker-Fernsehtechnik oft sehr mangelhaft (s. Abbildung 17).

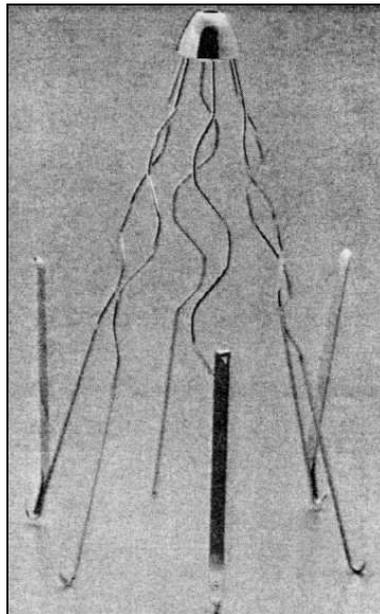


Abbildung 18: Vena Tech LGM "autocentring" Filter [161]

Als Weiterentwicklung des Kimray Greenfield Filters sind verschiedene Modelle eines "autocentring" Filters entwickelt worden. Der Klassiker ist hierbei der Vena Tech LGM® Filter (L.G. Medical), bei dem vier der Verstreben, welche sich in der Wand der Hohlvene verhaken sollen, mit einer schmalen Wandstütze versehen sind, welche das Kippen des Filters aus der Gefäßachse vermeiden helfen soll.

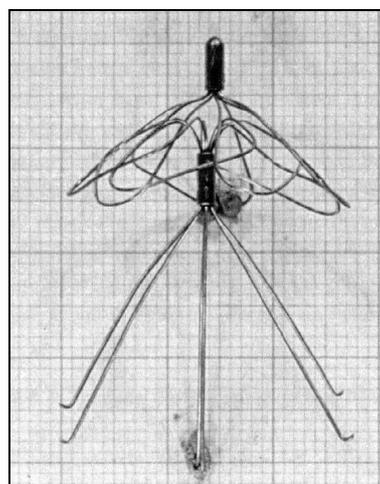
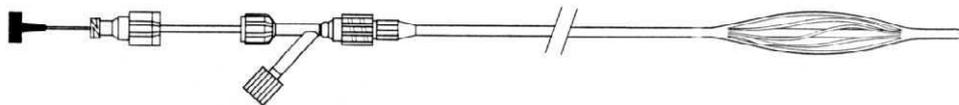


Abbildung 19: Simon Nitinol Filter [32]

Die Verarbeitung von Nitinol, einer Nickel-Titanium Legierung mit "thermo-memory-effect", ermöglichte 1977 die Konstruktion von sich bei adäquater Temperatur selbstständig entfaltenden Stufenfiltern. Der von **SIMON** entwickelte Schirm kann somit, da gefaltet, platzsparend in die Vena cava eingeführt werden, bevor er sich, aufgewärmt durch die Körpertemperatur, in seine optimale Paßform entfaltet [142].

7.3. Temporäre Vena cava Filter

Aufgrund der sich mit zunehmender Erfahrung deutlich aufzeigenden Probleme der Implantation permanenter Vena cava Sperrmaßnahmen (s. 7.8), stehen seit Anfang der 90er Jahre alternativ temporäre Filtersysteme zur Verfügung, die den Vorteil einer relativen Rutschsicherheit und Entfernbarkeit, sowie externer Steuerung mit sich bringen. Nach bisherigen klinischen Erfahrungen scheinen temporäre Filter hinsichtlich ihrer Effizienz den permanenten Schirmen gleichwertig. Auch sie sind transfemorale oder transjugulär applizierbar und können z.B. über die Dauer eines schweren abdominal-chirurgischen Eingriffs als Embolieprophylaxe bei Risikopatienten für einige Tage belassen werden. Allerdings muß nach spätestens 10 Tagen auch unter Vollheparinisierung mit einer beginnenden Wandfixierung durch thrombotische Agglutination an den Wandverstreben und beginnender Neo-Epithelialisierung gerechnet werden [161].



Der durch Verschiebung der inneren Katheterführung gegen die äußere entfaltbare Filterkorb bleibt über die Fixierung mit dem Führungskatheter von extrakorporal steuerbar.

Abbildung 20: Temporäres Vena cava Filtersystem (PROLYSER) [22]

7.3.1. Fakultativ temporäre Filter

Unter den permanenten Filtern gibt es ferner einige Systeme (s. Tabelle 16), deren spezielle Konstruktion eine leichte Bergung ermöglichen soll. So verfügen sowohl der Günther als auch der FCP 2002 Filter über eine kleine Öse, mit der die Schirme unter Zuhilfenahme eines speziellen Katheters aus der Vene entfernt werden können. Die fakultativ temporären Netzwerk-Filter (DIL, BNF) werden über ihr relativ großlumiges Einführungssystem wieder zurückgeholt [21]. Aufgrund des großen Durchmessers (34F) erfordert das Rückholset von Greenfield eine Venotomie. Die Gefahr der irreversiblen cavalen Adhäsion limitiert den sinnvollen temporären Gebrauch des Greenfield Filters auf etwa eine Woche [155].

Verweildauer	Filter	Konstruktions- prinzip	Durchmesser [mm]	Länge [mm]	Material	NMR	Einführungssystem [Außendurchmesser in F]
permanent	Mobbin-Uddin	konisch	30	5	Rostfreier Stahl, Silikon	-	24
	Vena Tech LGM	konisch	30	35	Phynox	+	12
	Opcetra	Stufenfilter	35	35	Phynox	+	12
	Anthéor permanent	konisch	31	54	Phynox	+	8
	Simon Nitinol*	Stufenfilter	30	40	Nitinol	+	9
<i>fakultativ temporär</i>	Birds Nest	Netzwerk	bis 40	bis 150	Rostfreier Stahl	-	14
	DIL	Netzwerk/ Feder	bis 40	bis 45	Chrom- Kobalt	+	7
	Kimray-Greenfield	konisch	30	35	Rostfreier Stahl	-	24
	Amplatz	konisch	18, 28	30	Rostfreier Stahl	-	14
	FCP 2002	Stufenfilter	37	50	Phynox	+	9
	Günther Tulip	Stufenfilter	30	60	Rostfreier Stahl	-	10
temporär	Eichelter Sieb	Stufenfilter/ Netzwerk	bis 30	Bis 35	Poly- ethylen	+	8
	PROLYSER*/ Filcard RF 02	Stufenfilter/ Netzwerk	bis 35	Bis 50	Teflon	+	8
	Günther temporär*	Stufenfilter	30	45	Rostfreier Stahl	-	6,5
	Anthéor temporär*	Stufenfilter	31	45	Phynox	+	9,5
	Novamedical TF 40*	Stufenfilter	35	50	Rostfreier Stahl	-	6
	Spring	Netzwerk/ Feder	24		Nitinol	+	7
	Tempofilter*	konisch	30	35	Phynox	+	12

* im Rahmen der vorliegenden Studie getestete Filtersysteme (s. 8.7)

Tabelle 14: Vena cava Filter - Übersicht

7.4. Konstruktionsprinzipien

Beim Versuch die Konstruktionsprinzipien von Cavaschirmen zu klassifizieren lassen sich grob drei Gruppen herausarbeiten:

Konische Filter

Der Prototyp der konischen Filter ist neben dem von femoral eingeführten Mobbin-Uddin Schirm der Kimray-Greenfield Filter. Er besteht aus sechs Edelstahlstreben, die konisch zulaufen und an der Spitze miteinander verbunden sind (s. 7.2). An den Enden der Stahlstreben befinden sich kleine Haken zur Fixierung des Filters in der Cavawand. Konische Filter vermeiden die komplette Okklusion der Vena cava, da die losgelösten Thromben zentral im Konus gefangen werden sollen, wobei paraxial peripher der Blutstrom relativ lange erhalten bleibt.

Stufenfilter

Der Stufenfilter besteht aus mindestens zwei Fangeinheiten, die in den meisten Fällen konvergent zur Strömungsrichtung verlaufen. Somit stellt dieser Schirm zumeist eine Weiterentwicklung des konischen Filters dar. Als Beispiel sei hier der Simon Nitinol Filter aufgeführt (s. 7.2).

Netzwerk Filter

Der Prototyp der Netzwerk Filter ist der Bird's Nest Filter. Er besteht aus vier 25 cm langen Stahldrähten, die nach Freisetzung in der Vena cava eine zufällige Knäuelform annehmen (s.o.) In dem so entstandenen feinen Maschenwerk der Drähte werden Thromben auf unterschiedlichste und nicht vorhersehbare Weise gefangen.

7.5. Filterinstallation

Der mittlere Durchmesser der unteren Hohlvene beträgt unterhalb der Nierenvenenzumündungen etwa 20 mm, kann jedoch zwischen 13 und 30 mm differieren. In 3% der Fälle muß mit einem Cava-Durchmesser von mehr als 28 mm gerechnet werden [120].

Aufgrund der unterschiedlichen Durchmesser und Varianten der unteren Hohlvene stellen einige Anbieter demzufolge unterschiedliche oder individuell anpaßbare Filtergrößen (z.B. PROLYSER) zur Verfügung. Voraussetzung für die Bemessung ist eine gut kontrastierte Darstellung der unteren Hohlvene, die je nach Thromboselokalisation auf transfemoralem Weg von der Gegenseite oder transjugulär vor Filterimplantation durchgeführt werden muß. Besondere Bedeutung hat dabei die eindeutige Identifikation der Nierenvenenzumündungen, da der Filter möglichst hoch infrarenal plaziert werden sollte. Anatomische Varianten wie Cava-Duplikatur oder eine akzessorische Nierenvenenmündung (s. 3.1.2) müßten deshalb angiographisch identifiziert werden können [161].

Die meisten Hersteller empfehlen – zur Vermeidung von Fehlplatzierungen oder Kippungen der Filterachse – eine Applikation von der rechten transfemorale oder transjugulären Seite aus. Bei der Größenbemessung des Filters muß berücksichtigt werden, daß je nach Bauart und Applikationsform eine diskrete „Filterwanderung“ möglich ist. Zu klein bemessene Filter können erheblich dislozieren (nach distal oder proximal bis hin zu Komplikationen durch Abwandern in den Bereich des rechten Herzens und der Pulmonalarterien) [17]. Aus diesem Grunde sollte die Filterapplikation

mit EKG-Monitoring und unter Bildverstärker-Fernsehtechnik durchgeführt werden. **WEBER** empfiehlt die Applikation mit 5.000 IE UFH Heparin periinterventionell zu schützen. Eine nachfolgende Antikoagulation sollte sich für mindestens ein Jahr nach Applikation anschließen (s. 0) [161]. Kontrolluntersuchungen sind nötig, um Filtersitz und Durchfluß zu dokumentieren. Dazu eignen sich unter Umständen auch Ultraschalluntersuchungen im B-Scan oder Duplex-Verfahren [161]. Bei der Interpretation bildgebender Kontrolluntersuchungen muß die relative Variation der Filterlage infolge respiratorischer Einflüsse auf die Vena cava bei der Beurteilung einer evtl. Filtermigration berücksichtigt werden [39]. Insbesondere bei temporären Systemen ist je nach Risikolage die tägliche Kontrolle des Filters indiziert, um einer beginnenden Filterthrombose rechtzeitig begegnen zu können.

7.6. Indikation

Während im angelsächsischen Schrifttum die prophylaktische Filterimplantation z.T. sehr großzügig empfohlen wird, sieht man im deutschsprachigen Raum die Indikationstellung eher restriktiv.

7.6.1. Permanente Filter

Für die Implantation eines permanenten Vena cava Filtersystems ergeben sich folgende Indikationen [138]:

- *Kontraindikation, Fehlschlagen oder Komplikationen einer Koagulanzen-therapie,*
- *Pat. mit Lungenembolie, die eine pulmonale Gefäßquerschnittsverkleinerung von 50% und mehr haben, zur Prophylaxe wiederholter Embolien,*
- *Pat. mit Venenthrombose zur Prophylaxe der ersten Lungenembolie - (generell mögliche Überlegung),*
- *bei Pat. mit erhöhtem Risiko für eine Lungenembolie (z.B. infolge einer APC Resistenz oder eines Protein C oder S Mangels),*
- *Hochrisikopatient über 40 Jahre mit Adipositas, schwerwiegenden assoziierten gesundheitlichen Problemen (z.B. Herzinsuffizienz), malignen Erkrankungen oder nach vorrangegangenen Lungenembolien bei großem abdominellen oder vaskulären Eingriff.*

7.6.2. Temporäre Filter

Die Implantation temporärer Filter scheint ideal für Patienten, die lediglich eine zeitlich begrenzte effiziente Lungenembolieprophylaxe benötigen. Somit ergeben sich die im Folgenden aufgeführten weiteren Indikationen [3],[133],[81],[135]. Hierbei ist darauf zu achten, daß der Filter maximal 10-12 Tage belassen werden sollte, da nach dieser Zeit die Gefahr der Wandadhärenz und Endothelialisierung der Filterstreben besteht [133].

- *frei flottierende Thromben (Bein-, Beckenvenen, V. cava inf.) bei Thrombolysetherapie oder venöser Katheterthrombektomie,*
- *Pat. mit akuter massiver und fulminanter Lungenembolie (St. III und IV) zur Verhinderung des vital bedrohlichen Rezidivs,*

- *Filtereinsatz periinterventionell bei Pat. mit Sectio caesarea, venöser Thrombektomie, orthopädischen Operationen an Hüfte und Oberschenkel,*
- *bei Maßnahmen mit vorübergehend notwendiger Unterbrechung der Antikoagulation wegen bedrohlicher Blutungskomplikationen bei vorliegender Bein-Beckenvenen-Thrombose,*
- *Prophylaktisch bei Hochrisiko-Trauma Patienten (z.B. Rückenmarks-, schwere Kopf-, komplexe Becken- oder multiple Röhrenknochen-Verletzungen und Frakturen), die Lungenembolie ist hier mit einer Inzidenz von 22% dritthäufigste Todesursache schwer traumatisierter Patienten,*
- *Patienten mit Beckenvenenthrombosen und systemischer Lysetherapie, da sich bei dieser Konstellation trotz Antikoagulation insbesondere bei UHSK Lyse in bis zu 5% der Fälle tödliche Embolien ereignen.*

Ein temporärer Filter mit längerer Liegedauer (bis zu 6 Wochen) ist der TPF. Das Eichelter Sieb ist in einigen Fällen lebenslang belassen worden, da die entsprechenden Patienten entweder eine Entfernung ablehnten, oder eine Entfernung unmöglich war [95].

Lokalisation	unterhalb der Nierenveneneinmündungen
Thromboseschutz	Heparin (wenn nicht kontraindiziert)
Radiologische Kontrolle	mind. 2-3 tägig
Verweildauer	max. 12 Tage

Tabelle 15: Implantation temporärer Vena cava Filter – Übersicht [3]

7.7. Filterentfernung

Neben der regulären Entfernung temporärer oder fakultativ temporärer Filter (s. Tabelle 14), ist zusätzlich bei einigen der unter 7.8 genannten Komplikationen die Entfernung, bzw. ein Austausch auch permanenter Filtersysteme unumgänglich.

Da in etwa einem Drittel der Fälle zum Zeitpunkt der Filterentfernung Thromben im oder am Filter beobachtet wurden [16],[155],[53], kann dieser Eingriff mit einem relativ hohen Embolierisiko verbunden sein. Die Filterthrombose stellt somit eine besonderes schwer zu handhabende Komplikation dar, insbesondere wenn eine Lyse des thrombotischen Materials erfolglos war oder kontraindiziert ist. Desweiteren sind unabhängig davon Verdrehungen des Systems mit Folge der Venenwandverletzung (→ Thrombose), Venenspasmen und die Luftembolie über den relativ großlumigen Entfernungskatheter bei der Filterentfernung denkbar [30],[95],[122],[170].

Befindet sich kein Thrombus im Filter, kann dieser gewöhnlich ohne Komplikationen entfernt werden. Zeigt die Cavographie allerdings thrombembolisches Material, sind zur Entfernung gewisse Vorsichtsmaßnahmen indiziert:

An erster Stelle steht hierbei der Versuch der medikamentösen Lyse des Thrombus, sobald diese nicht mehr kontraindiziert ist. Kann das Material effizient aufgelöst werden, schließt sich die problemlose Beseitigung des Filtersystems an [155]. Bleibt die Auflösung oder Fragmentation des Materials erfolglos, muß sekundär ein permanenter Filter transjugulär in einem oftmals schwierigen, risikoreichen und zeitintensiven Eingriff proximal des zu entfernenden Schirms und ebenfalls infrarenal plaziert werden. Je nach Größe der verwendeten Filter kann es aufgrund des relativ kurzen infrarenalen

Verlaufs der V. cava dabei zu erheblichen Platzproblemen kommen [155]. Kann der primäre Filter nicht transfemorale entfernt werden (z.B. transjugulär gelegter temporärer Filter), so ist die sichere infrarenale Implantation eines zweiten Filters unmöglich. In diesem Fall bleibt die operative Entfernung die einzige Option [86].

	Filter	Max. Liegedauer vor Entfernung (Tage)	Entfernungssystem
<i>fakultativ temporär</i>	Birds Nest*	7	24 F System
	Kimray-Greenfield*	7	34 F System
	Günther Tulip	7	22 F System, Bergungsöse
	FCP 2002	7	Bergungsöse
	Amplatz	14	Bergungsöse
temporär	PROLYSER/ Filcard RF 02	12-14	Lyse über Schirmschaft
	Anthéor temporär	12-14	Lyse über Schirmschaft
	Novamedical TF 40	12-14	Lyse über Schirmschaft
	Günther temporär	12-14	Lyse über Schirmschaft, 22 F System
	Cragg	7	Draht kann wieder eingezogen werden
	Tempofilter	42	-

* Primär nicht zum temporären Einsatz vorgesehen, jedoch in Einzelfällen beschrieben worden [21],[156]

Tabelle 16: (fakultativ) temporäre Vena-cava-Filter, Entfernungsmöglichkeiten

Wenn ein großlumiges System zur Filterentfernung benötigt wird (z.B. 22F für GTF) empfiehlt sich die Einführung über eine Venotomie der V. femoralis unter Lokalanästhesie, da eine perkutane Insertion oftmals zu traumatisch und die Blutstillung nur schwer zu gewährleisten ist [155]. In besonders schwer zu überschauenden, extrem risikoreichen Fällen bleibt als ultima ratio die Cavotomie zur direkten operativen Entfernung des Schirms indiziert [104],[86].

Temporäre Filter sollten nach Möglichkeit von transfemorale eingesetzt werden, um im Falle einer Filterthrombose bei Entfernung die transjuguläre Platzierung eines zweiten Schirms sicher stellen zu können. Die Beseitigung eines transjugulären temporären Vena cava Filters kann folglich nicht geschützt werden und stellt somit eine erhebliche Emboliegefahr dar. Ein daraus resultierender sicherer Umgang mit der temporären Vena cava Filtration ist mit der Entwicklung wieder entfernbare (fakultativ temporärer) permanenter Schirme gegeben, die ebenfalls bis zu maximal 14 Tagen oder bei Kontraindikation zur Entfernung dauernd belassen werden können (s. Tabelle 16) [86].

In Tierversuchen konnte gezeigt werden, daß für die meisten Filter nach 14 Tagen aufgrund der beginnenden Wandadhärenz eine atraumatische Explantation nicht mehr möglich ist (→ Thrombosegefahr) [24],[25],[53].

Für die meisten temporären Systeme wird bei Dursicht der Literatur eine durchschnittliche Liegezeit von 2-6 Tagen angegeben [118],[30],[122],[1],[171],[38],[133], wobei insbesondere zu berücksichtigen scheint, daß die meisten perioperativen Filterthrombosen 7-10 Tage nach einem Risikoeingriff im Bereich des kleinen Beckens (orthopädisch, gynäkologisch oder unfallchirurgisch) auftreten [155].

7.8. Komplikationen

Das Auftreten und die Häufigkeit von Filter-assoziierten Komplikationen ist für permanente wie temporäre Vena cava Filter stark von der jeweiligen Bauart, vom Filtermaterial, der Insertionstechnik und insbesondere für temporäre Systeme von der Liegedauer abhängig [133]. Es können *direkte* Schirmkomplikationen von *lokalen* Komplikationen im Bereich der Insertionsstelle des Filterkatheters abgegrenzt werden. Zu den häufigsten direkten Schirmkomplikationen zählen [3],[133]:

- *Filterdislokationen mit der Notwendigkeit einer Neupositionierung (bei temporären Systemen einfacher, schneller und zuverlässiger möglich als bei permanenten Schirmen),*
- *Filtermigration (häufiger nach caudal mit Verschuß ber Iliacalbifurcation, aber auch nach cranial bis in den rechten Ventrikel möglich),*
- *Filterthrombosierung mit möglichem Cavaverschuß (ödematöse Stauung der unteren Extremität mit erhöhtem Risiko einer Becken-Beinvenenthrombose),*
- *Infektionen über den liegenden Katheter mit folgender Thrombophlebitis.*

Desweiteren können beobachtet werden [3],[133]:

- *Filterbruch,*
- *unvollständige Filteröffnung oder Fixierung,*
- *Bakteriämie (mit Gefahr der bakteriellen Endokarditis),*
- *Venenperforation und Verletzung retroperitonealer Strukturen (z.B. Duodenum, Aorta, Ureteren),*
- *Embolierezidiv durch Ineffektivität des Filters.*

Die lokalen Komplikationen umfassen Hämatome – insbesondere bei temporären Filtern unter Lysetherapie, Infektionen und Thrombosierungen an, um und in der Insertionsstelle des Filterkatheters.

7.9. Der „ideale“ Vena cava Filter

Hauptaufgabe des IVCF Projektes ist es einen „idealen“ Vena cava Filter zu realisieren, dessen spezielle Bauart, Materialzusammensetzung und Einführungstechnik einen nahezu komplikationslosen und sicheren Schutz vor pulmonalen Embolien bieten soll. Um die speziellen Eigenschaften dieses „idealen“ Filters genau definieren zu können, ist es notwendig, die derzeit gängigsten Filtersysteme auf ihre Schwachstellen hin zu

überprüfen, um ähnliche Fehler bei der Konstruktion eines neuen Filters vermeiden zu können. Gegenstand dieser Arbeit ist die ausführliche Auseinandersetzung mit der Mehrzahl der in Deutschland derzeit erhältlichen temporären Vena-cava-Filtersystemen, um auch den Aspekt der Reversibilität einer Filterimplantation in die Überlegungen zur Entwicklung eines „idealen“ Filters mit einbeziehen zu können.

Anforderungen an den „idealen“ Vena cava Filter:

- *Zurückhaltung nach Möglichkeit aller Thromben aus dem Bein- und Beckenvenensystem*
- *einfache, perkutane Applikation mittels eines Katheters geringen Durchmessers (max. 8 French)*
- *sichere, exakte Platzierung und Fixation in der Hohlvene, ohne Tendenz zur Kippung oder Dislokation*
- *hohe Biokompatibilität ohne signifikante Verletzung der Venenwand und geringer Thrombogenität des Filters*
- *Möglichkeit ein temporäres Filtersystem bedarfsweise in ein permanentes zu überführen*
- *Möglichkeit zur problemlosen Entfernung des Filters über ein Kathetersystem*
- *gute bildgebende Kontrollmöglichkeit des Implantats*

Beim Studium der verfügbaren Literatur fällt auf, daß die Realität der temporären Cavafilterimplantation derzeit noch weit von der Realisierung der Ansprüche an den „idealen“ Filter entfernt ist (s. 11.11).

8. Material und Methoden

Die Entwicklung eines optimalen Vena cava Filters kann nur dann erfolgreich sein, wenn die Mechanismen des Fangvorgangs und der Rückhaltung bekannt sind. Auf dieser Basis kann eine verbesserte Filtergeometrie entwickelt werden. Die dafür notwendigen analytischen Untersuchungen sind allerdings nur in vitro mit mechanischen Modellen der Vena cava möglich, da hier eine selektive Manipulation der hydrodynamischen Kräfte unter standardisierten und reproduzierbaren Bedingungen realisierbar ist. Deshalb wurde im Rahmen der Projektarbeit eine neue Anlage konzipiert, mit der es möglich ist, die unterschiedlichsten Parameter des menschlichen Kreislaufs einzustellen und die Filter unter gleichen Versuchsbedingungen zu testen, um sie später direkt miteinander vergleichen zu können.

8.1. Vena cava in-vitro Modelle

Die Bestimmung der eigentlichen Effektivität von Vena cava Schirmen in klinischen Studien oder Tierversuchen ist äußerst problematisch. Meist reicht die Anzahl der registrierten Reembolien stationärer Patienten mit implantiertem Cavaschirm nicht aus, um statistisch signifikante Unterschiede einzelner Filtertypen bestimmen zu können. Desweiteren ist die klinische Erfassung von Reembolien oft nicht eindeutig. Hinzu kommt, daß die Implantation eines Vena cava Filters aufgrund der Undurchsichtigkeit der Ereignisse am und um den Filter immer noch zu den medizinischen Kuriositäten gehört. Vergleichbare Angaben über die Effizienz lassen sich daher im wesentlichen nur aus experimentellen Untersuchungen gewinnen. Dabei lassen in-vitro Studien am besten die Effektivität der Vena cava Filter in Abhängigkeit von verschiedenen Untersuchungsparametern erkennen.

8.1.1. Studien

In der Vergangenheit sind viele Versuche ein physiologisches Modell der VCI zur vergleichenden Testung von permanenten und temporären Vena cava Filtern zu konstruieren nicht immer erfolgreich gewesen [110],[53],[108],[28],[148],[167],[109]. Sowohl die Kreislaufmodelle selbst, die Materialien zum Ersatz der Hohlvene, die Beschaffenheit und Größe der Thromben, als auch die physiologischen Parameter, die simuliert wurden, waren dabei in den unterschiedlichen Versuchen sehr variabel und oft nicht standardisiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind somit zum Teil widersprüchlich (s. Tabelle 38).

8.1.2. Anforderungen an ein physiologisches Modell

Ein physiologisches Kreislaufmodell der unteren Hohlvene zur Testung temporärer Vena cava Filter sollte in der Lage sein, alle rheologischen und hämodynamischen Kreislaufparameter möglichst exakt zu simulieren (s. 8.6). Im Rahmen des IVCF-Projekts wurden diese in einem ersten Schritt ermittelt und anschließend auf das Konzept der unter 8.2 beschriebenen Versuchsanlage übertragen [164].

Diese Form der Filteruntersuchung macht Tierversuche und klinische Testreihen zum Teil überflüssig, bzw. kann sie auf ein Minimum reduzieren. Ein weiterer Vorteil besteht in der Möglichkeit der vollständigen visuellen Überwachung und Dokumentation der Testungen.

8.2. Versuchsanlage

8.2.1. Überblick

Die Filter-Test-Anlage stellt einen stabilen *Pumpenkreislauf* einer *Blutersatzflüssigkeit* dar, der durch eine kontinuierlich fördernde *Kreiselpumpe* angetrieben wird.

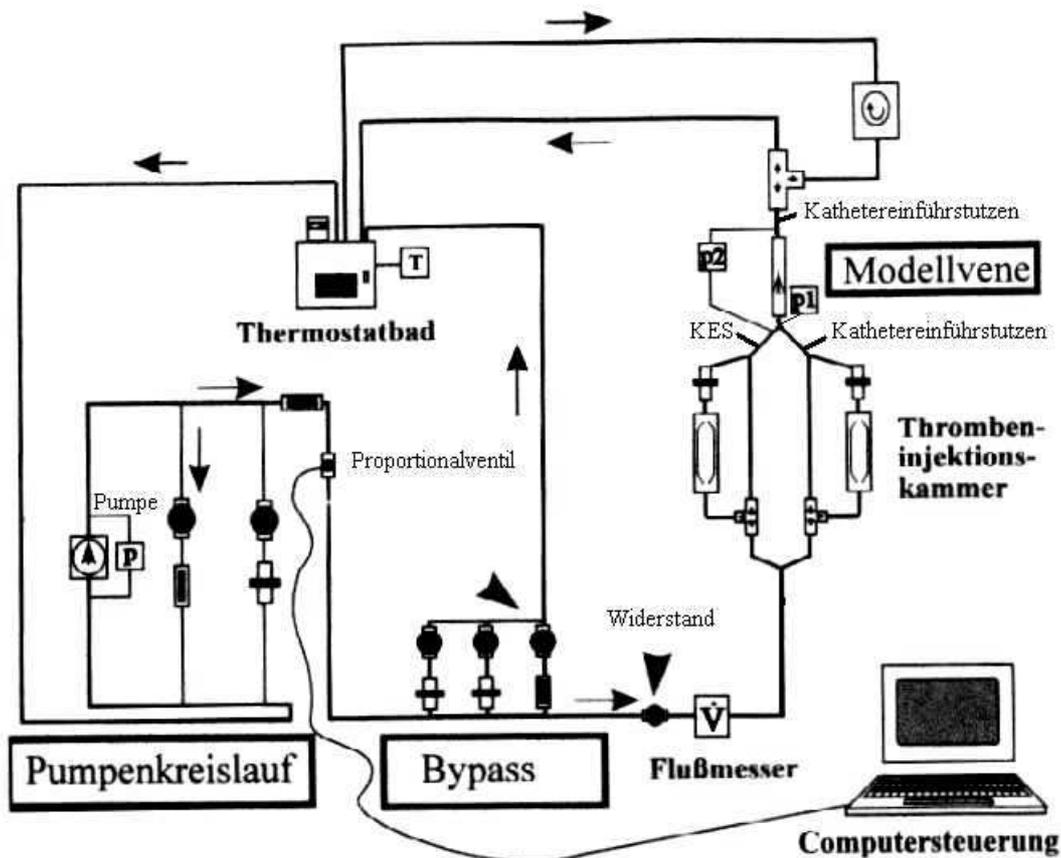


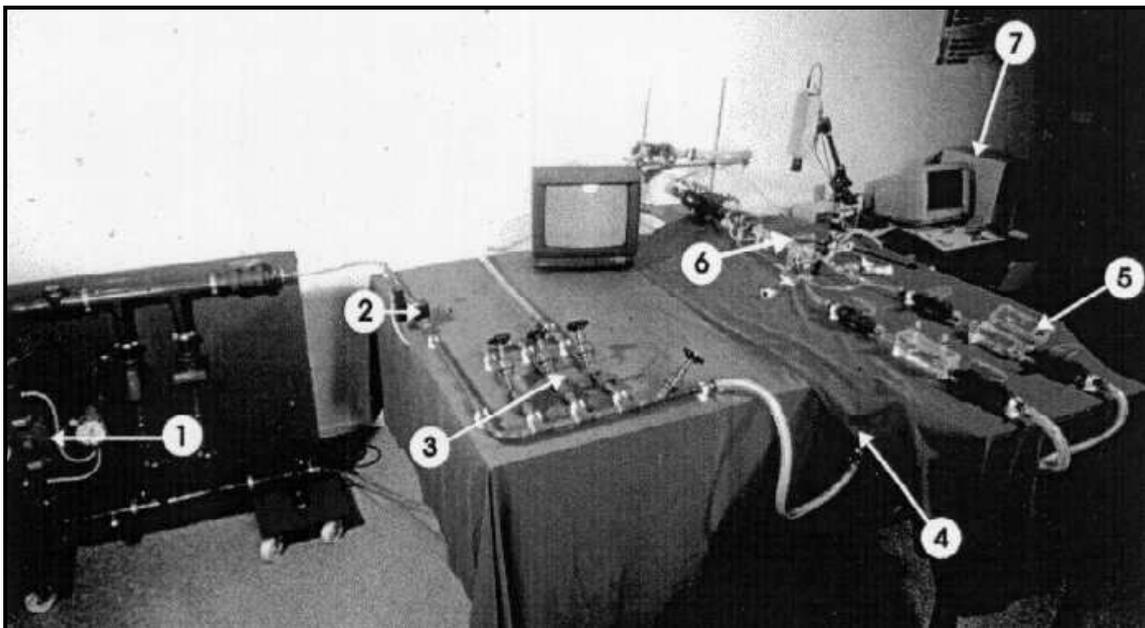
Abbildung 21: Versuchsanlage

Zwischen dem *Pumpenkreislauf* und dem *Experimentaltteil* mit der *Modellvene* ist ein elektromagnetisches *Proportionalventil* eingebaut. Der Öffnungsgrad des Ventils ist über eine *Computersteuerung* variabel einstellbar, so daß unterschiedliche Volumenströme realisierbar sind. Eine *Bypass-Schaltung* im Experimentaltteil sorgt für die Einhaltung physiologischer Druck/Volumenstrombeziehung bei stenosierter Modellvene. Ein verstellbarer *hydraulischer Widerstand* zwischen dem Bypass und der Modellvene simuliert die Kapillarwiderstände. Die *Modellvene* aus einem austauschbaren PVC-Schlauch ist über eine *Glasbifurkation* und zwei *Thrombeninjektionskammern* in den Pumpenkreislauf integriert. Am Auslauf der *Modellvene* befindet sich ein *Thermostatbad*, welches an den Pumpenkreislauf angeschlossen ist. Ein großflächiges, feinporiges Polyethylensieb verhindert die

Verschleppung der Versuchsthromben in die Kreiselpumpe. Die Experimentaleinheit ist auf einer *Kippvorrichtung* aufgebaut, so daß das Filterverhalten sowohl in horizontaler als auch in vertikaler Stellung beobachtet werden kann. Für die Platzierung der temporären Filtersysteme sind oberhalb und unterhalb der Modellvene *Kathetereinführstutzen* angebracht.

8.2.2. Detaillierte Beschreibung

Der Kreislauf der Testanlage besteht aus einem halboffenen Röhrensystem aus *PVC-Schläuchen mit einem Innendurchmesser von 16 mm und einer Wandstärke von 4 mm*. Das Pumpensystem setzt sich aus einer kontinuierlich und pulsationsfrei fördernden *Kreiselpumpe* (Firma Wilo, Typ RS 30/10) als Herzäquivalent und einer Bypass-Schaltung zusammen. Jeder der drei *Bypässe* ist, neben einem *Schrägsitzventil*, mit einem *Kugelhahn* versehen, um ihn entsprechend zu- oder abschalten zu können. Über das Ventil kann der Widerstand der Bypassleitung variiert und somit die Förderhöhe der Pumpe für den Kreislauf nach dem Ohm'schen Gesetz den experimentellen Gegebenheiten angepaßt werden.



1 Kreiselpumpe, 2 rechnergesteuertes elektromagnetisches Proportionalventil, 3 Bypass-Schaltung zur Einhaltung der physiologischen Druck/Volumenstrom-Beziehung, 4 magnetisch induktiver Durchflußmesser, 5 Thrombeninjektionskammern, 6 Meßstrecke, 7 Computer zur Steuerung der Anlage

Abbildung 22: Versuchsanlage

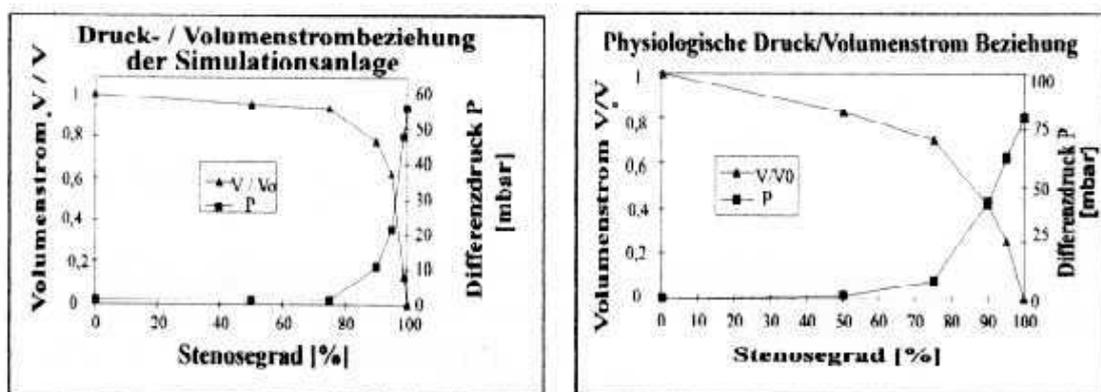
Durch einen weiteren *Kugelhahn* läßt sich das *Pumpensystem* vom *Experimentalteil* abkoppeln [164]. Zwischen *Pumpensystem* und *Bypass-Schaltung* des Versuchsteils ist ein programmierbares *Proportionalventil* (ASCO Controls B. V., Niederlande) (s. Abbildung 22, Nr.2) eingebaut, das dem Volumenstrom eine definierte fluiddynamische Charakteristik aufprägt, deren Form über das Programm *DisyLab⁺⁺* angesteuert wird. Durch dieses Ventil können konstante und pulsatile Volumenflußqualitäten untersucht werden. Die pulsatilen Volumenflüsse von 0-2 l/min (Mittel: 1,2 l/min) und 0-6 l/min (Mittel: 3,6 l/min) weisen hierbei eine Frequenz von einem Hertz (1 Hz) auf. Die Daten

der aktuellen Volumenflußkurve, der Differenz- und Systemdruckkurve und der digitalen Werte für den aktuellen Systemdruck, Differenzdruck und die mittlere Volumenflußrate werden von spezifischen Sensoren aufgegriffen, kontinuierlich an die Steuereinheit übermittelt und auf dem Bildschirm in mm Hg angezeigt.

Durch die *Bypasseinheit* aus drei parallel geschalteten Rohrsystemen (Innendurchmesser 16 mm) mit jeweils einem *Schrägsitzventil* kann der maximale Fluß durch die *Modellvene* reguliert werden. Abhängig von der Stellung der *Kugelhähne* und der *Schrägsitzventile* wird ein bestimmter Teil der Versuchsflüssigkeit an der Modellvene vorbeigeführt. Gleichzeitig dient die *Bypass-Schaltung* auch der Einhaltung der physiologischen Druck/Volumenstrombeziehung bei Stenosierung der Modellvene (s. Abbildung 23) [164].

Der *Bypasseinheit* schließt sich ein *magnetisch induktiver Durchflußmesser (MID)* (Firma Endres + Hauser) mit vorgeschaltetem *Schrägsitzventil* und einer MID-Anzeige an. Hier wird der maximale Verschußdruck eingestellt. Die Höhe des sich einstellenden maximalen Druckanstiegs bei verschlossener Modellvene ist prinzipiell variabel handhabbar, wird jedoch auf 80 mmHg eingestellt.

Die *Experimentaleinheit* besteht aus zwei parallel geschalteten Systemen: zwei *Thrombeninjektionskammern* und je einer *Bypass-Schaltung*. Die Injektionskammern werden je von einem Dreiwegehahn vor und einem Absperrhahn nach der Kammer begrenzt. Durch die Möglichkeit der Parallelschaltung ist stets ein kontinuierlicher Volumenfluß durch die Experimentaleinheit gewährleistet. Die beiden parallel geschalteten Systeme, welche die Venae iliacae simulieren, vereinigen sich wieder mit einem Winkel von 74° in der *Glasbifurkation*, an der sich die *Modellvene* anschließt. Die Vene besteht aus einem klaren PVC-Schlauch mit einem Innendurchmesser von wahlweise 20 oder 28 mm und einer Wanddicke von 2 mm, welcher eine visuelle Auswertung der Ereignisse in der Vene ermöglicht. Oberhalb hiervon befindet sich der *Kathetereinführstutzen* für den supracardialen Zugang. Ein *Schleusenbahn* ermöglicht die Fixierung der eingebrachten Filtersysteme. Um das spezifische Filter-Fangverhalten unter den verschiedenen Venendurchmessern beurteilen zu können, sind die Modellvene, die Bifurkation und die zu- und abführenden Schläuche beliebig austauschbar.



Der Stenosegrad gibt die Flächenreduktion der verengten Vene an und ist definiert als $1 - A_2/A_1$ mit A_1 = Durchflußfläche der frei durchströmaren Vene und A_2 = Durchflußfläche der verengten Vene.

Abbildung 23: Physiologische Druck/Volumenstrombeziehung und Simulationsverhalten

Durch eine *Videokamera* werden alle Versuchereignisse wie das *Thrombenfangverhalten* der spezifischen Filter, die *Volumenflußkurve* und die *Differenzdruckkurve* dokumentiert. Die Druckdifferenz ergibt sich aus den sowohl vor als auch hinter der Modellvene plazierten *Systemdruckaufnehmern* (pvb medizintechnik) (s. Abbildung 22, Nr.9). Die *Experimentaleinheit* wird im weiteren Stromverlauf durch einen *Dreiwegehahn* (FIP GmbH, Deutschland) abgeschlossen, an den sich eine *Rollerpumpe* (Stöckert) anschließt. Diese erlaubt eine Strömungsumkehr und somit die Möglichkeit, einen gefangenen Thrombus wieder in die Thrombeninjektionskammer zurück zu pumpen.

Dem *Dreiwegehahn* schließt sich ein Schlauch von 32 mm Innendurchmesser an, welcher zu einem offenen Ablauf führt, der in eine *Thermostateinheit* mündet. Dieser Auslauf ist in der geodätischen Höhe frei variierbar, so daß der statische Druck in der Modellvene den physiologischen Gegebenheiten angepaßt werden kann. In der Thermostateinheit (Julabo, Typ F33 MW) kann die Versuchsflüssigkeit auf Körpertemperatur erwärmt und gehalten werden. Ferner dient die Thermostateinheit gleichzeitig als Flüssigkeitsreservoir, aus dem die *Kreislaufpumpe* ihre Flüssigkeit beziehen kann.

8.3. Einstellungen der Anlage

Bei Einstellung der Kreiselpumpe auf einen Vordruck von 0,72 bar, zeigte das *Stellventil* die besten Versuchseigenschaften. Durch das *Thermostatbad* wurde die Versuchsflüssigkeit auf die physiologische Bluttemperatur von 37°C eingestellt. Der Systemdruck wurde gegen den vorherrschenden Luftdruck und der Differenzdruck auf 0 mmHg geeicht. Über die *Bypasseinheit* und den hydraulischen Widerstand des *Schrägsitzventils* ist die Volumenflußrate auf 2 l/min bzw. 6 l/min eingestellt worden. Der Venenverschlußdruck war auf 80 mmHg festgesetzt und das *Proportionalventil* wurde über den Computer auf 51,7 % Öffnungsgrad und 100 % Amplitude für den pulsatilen Volumenfluß eingestellt. Die Frequenz des pulsatilen Volumenflusses betrug 1 Hz.

Um möglichst reliable, valide und mit den physiologischen Bedingungen vergleichbare Versuchsergebnisse zu erlangen, sind die Flußparameter so weit möglich auf physiologische Werte eingestellt gewesen.

Flußparameter	Mensch (in vivo)	Simulationsanlage (in vitro)
Pumpe	Herz	Kreiselpumpe
Frequenz in Ruhe	60 - 80 Hz	60 Hz
Volumenflußrate	1,5 - 4,5 l/min	0 - 6 l/min
Flußgeschwindigkeit	10 - 32,5 cm/sec	2,7 - 31,8 cm/sec
Flußqualität	pulsierend	pulsierend
Druck in Ruhe im Liegen (horizontal)	11 - 22 mmHg	10 - 16 mmHg
maximaler Venenverschlußdruck	60 - 80 mmHg	80 mmHg

Tabelle 17: Physiologische Parameter des menschlichen Kreislaufs und deren Simulation [143]

8.4. Versuchsflüssigkeit

Die Verwendung von humanem Frischblut erweist sich ebenso wie die Verwendung von humanen Blutthromben für die Beurteilung von Vena cava Filtern aus verschiedenen Gründen als schwierig. Als Versuchsflüssigkeit wurde deshalb ein 44 % Glycerin/Wasser-Gemisch verwendet, das bei 37°C eine vergleichbare Viskosität und Dichte zu Blut (Hämatokrit von 42%) aufweist [143]. Die Transparenz der Flüssigkeit erlaubte eine direkte Beobachtung intraluminärer Vorgänge und deren Aufzeichnung über eine Videokamera. Durch die *Thermostateinheit* der Simulationsanlage wurde die Temperatur der Versuchsflüssigkeit auf 37°C, entsprechend der Körpertemperatur, erwärmt.

„Blut“-Parameter	Mensch (in vivo)	Simulationsanlage (in vitro)
Zusammensetzung	venöses Blut bei einem Hämatokritwert von 42 %	44 % Glycerin/Wasser-Gemisch
Dichte	1,06 g/ml	1,124 g/ml
relative Viskosität (Wasser = 1)	4,5	4,5
Temperatur	37°C	37°C

Tabelle 18: Physiologische Parameter des Venenblutes in vivo und in vitro [143]

8.5. Versuchsvene

Als Versuchsvene wurde ein 16 cm langer, transparenter PVC-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 20 bzw. 28 mm verwendet. Die Größenverhältnisse entsprechen dabei etwa denen eines ausgewachsenen Menschen.

Venenparameter	Mensch	Simulation
Bifurkationswinkel	60 - 80 °	74 °
Wandbeschaffenheit	Gefäßendothel	PVC
Wanddicke	0,4 mm	2 mm
Durchmesser	20,9 mm im Durchschnitt (12 - 27 mm)	20 bzw. 28 mm
Länge	8 - 14 cm	16 cm
Querschnitt	variabel: rund, oval, hantelförmig	rund
Ausrichtung	vertikal (stehend), horizontal (liegend)	horizontal (liegend)
Beschaffenheit	weich, dehnbar, kollabierbar	stabil, nur wenig dehnbar, nicht kollabierbar

Tabelle 19: Physiologische Parameter der Versuchsvene [143]

8.6. Versuchsthromben

8.6.1. Herstellung

Wie bereits oben angesprochen, erweist sich die Verwendung von humanen Blutthromben für die Beurteilung von Vena cava Filtern aus verschiedenen Gründen als schwierig. Daher wurden **blaugefärbte 3,5 % Polyacrylamid-Gele** verschiedener Größe, Durchmesser und Geometrie als Thromben verwendet.

Die Herstellung der *Gelthromben* basiert auf einer standardisierten chemischen Methode und führt zu Thrombensubstituten mit standardisierter Form und einheitlichen viskoelastischen Eigenschaften:

Hierzu wurde Polyacrylamidgel verwendet, welches beispielweise in der Gelelektrophorese eingesetzt wird. Es ist ein Polymerisationsprodukt von Acrylsäureamid ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$) und wird durch N,N'-Methylenbisacrylsäureamid ($\text{CH}_2=\text{H}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$) vernetzt. Das dreidimensionale Maschenwerk des Gels bildet sich durch Vernetzung paralleler Polyacrylamidketten, die durch Vinyl-Polymerisation entstehen. Die Viskosität, Elastizität und Festigkeit des Gels hängt dabei vom Polymerisations- und Vernetzungsgrad des Acrylsäureamids ab [72].

Zur Herstellung der Thromben wurden ca. 10 cm lange, zylindrische Glasröhrchen verschiedener Durchmessern (von 1,5 - 8,5 mm) einseitig mit Parafilm abgeklebt und mit der Polymerisationsflüssigkeit befüllt.

Die auspolymerisierten Gelzylinder wurden nach einer Stunde mit Wasser aus den Röhrchen gelöst und für zwei Tage in eine blaue Färbelösung eingelegt. Um die Dichte der Thrombensubstitute von 1,034 g/ml auf 1,136 g/ml zu erhöhen, wurden die Gele bei täglicher Erneuerung der Flüssigkeit insgesamt zweimal in 44% Glycerin/Wasser eingelegt, anschließend in die einzelnen Versuchslängen zugeschnitten und bei konstant gehaltener Dichte im Kühlschrank bis zum Gebrauch gelagert.

Bei Einbringen der Gelthromben in die Versuchsfüssigkeit läßt sich durch das so eingestellte Gel/Flüssigkeitsverhältnis ein langsames Absinken der Thromben beobachten. Dadurch ist Mitreißen der Thromben durch die Versuchsfüssigkeit gewährleistet. Die so hergestellten Thromben zeigen in ihrer Dichte, ihrem Elastizitätsmodul und in ihrer Geometrie somit insgesamt physiologische Eigenschaften (s. Tabelle 20).

Parameter	Blutthromben (in vivo)	Gelthromben (in vitro)
Zusammensetzung	menschliches Blut	3,5 % Polyacrylamid-Gel
Dichte	1,145 g/ml	1,136 g/ml
Elastizitätsmodul	35-105 mN/cm ²	100 mN/cm ²
Thrombendurchmesser	1 - 12 mm	1,5 - 8,5 mm
Thrombenlänge	1 - 150 mm	10fache des Durchmessers
Thrombenanzahl	variabel	Einzeln bis zu 20 seriell

Tabelle 20: Physiologische Parameter der Thromben in vivo und in vitro [143],[72]

Alle zur Herstellung der Polyacrylamidthromben verwendeten Chemikalien stammen von der Firma Merck, Darmstadt. Methanol, Eisessig und Temed wurden reinst verwendet:

- 99 ml Aqua destilata,
- 60 ml TRIS/HCL-Puffer 1,5 M – pH 8,8
(Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, $C_4H_{11}NO_3$),
- 21 ml N,N`-Methylenbisacrylamid (2,6%),
- 300 µl Ammoniumpersulfat,
- 300 µl Temed (N,N,N`,N`-Tetramethylethyldiamin, $C_6H_{16}N_2$).

Der Farbstoffgehalt einer Tablette Coomassie Brillantblau betrug 24 - 26 mg.

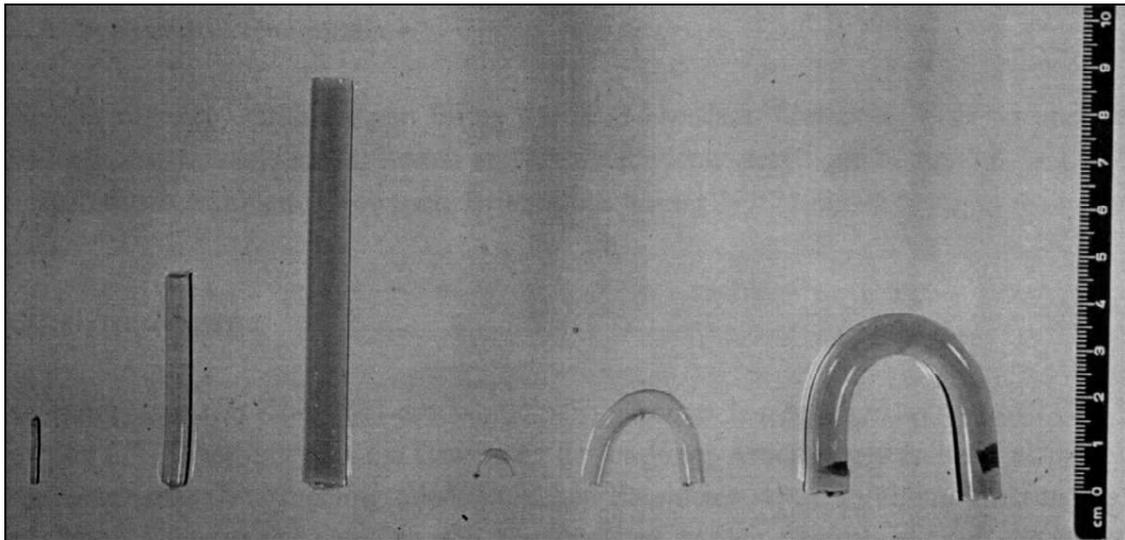


Abbildung 24: Verwendete Polyacrylamid-Gelthromben

8.6.2. Thrombengeometrie

Durchmesser (mm)	Testblock A (<i>kurz</i>) Volumen (ml)	Standardtestblock B (<i>lang</i>) Volumen (ml)
1,5	0,003	0,026
2,5	0,012	0,122
3,5	0,034	0,336
4,5	0,072	0,715
5,5	0,131	1,307
6,5	0,216	2,156
7,5	0,331	3,313
8,5	0,482	4,823

Tabelle 21: Thrombenvolumina

Die verwendeten Polyacrylamidthromben wurden so zurecht geschnitten, daß sie in 8 unterschiedlichen Durchmessern und je Durchmesser in zwei verschiedenen Längen vorlagen. So konnten die entsprechenden Filterfangverhalten mit 16 verschiedenen Thrombentypen getestet werden. Die Thrombendurchmesser umfaßten dabei eine

Spannbreite von 1,5 bis 8,5 mm. Der Abstand zum nächst größeren Durchmesser betrug 1 mm.

Während die sogenannten *kurzen* Thromben in ihrer Länge gleich ihrem Durchmesser waren, wurde für die Länge der sog. *langen* Thromben der Durchmesser mit dem Faktor 10 multipliziert.

8.7. Getestete temporäre Vena cava Filter

Schwerpunkt dieser Arbeit war die Testung temporärer Vena cava Filter. Hierzu wurde versucht, die geläufigsten, auf dem deutschen Markt erhältlichen temporären Systeme in die Testung einzubeziehen. Es sind diese:

- Günther temporary Vena cava Filter (GTF) – William Cook® Europe
- Novamedical TF-40 (NM-TF 40) – Novamedical Vertriebsgesellschaft Düsseldorf
- PROLYSER (PRO) – Cordis®
- Anthéor TC (ANT TC) – Boston Scientific, Medi tech®
- TEMPOFILTER (TPF) – B. Braun®

Desweiteren wurde der Simon Nitinol Filter (SNF) – Medical Technologies® mit frei beweglicher cranialer Fangstufe im Vergleich zur fixierten cranialen Fangstufe getestet, um Hinweise zu bekommen, inwieweit sich eine Filterbewegung nach Platzierung in situ auf das Fangverhalten des Filters auswirken kann (s. 8.8).

Während der Günther temporary Vena cava Filter (GTF), der Novamedical TF-40 (NM TF-40), der PROLYSER (PRO), als auch der Anthéor TC (ANT TC) sowohl von femoral als auch von jugulär, bzw. brachial in die Vena cava inferior eingebracht werden können, ist der TEMPOFILTER (TPF) nur von jugulär, bzw. brachial zu platzieren. Um einen Vergleich der Filter untereinander gewährleisten zu können, wurden diese ausschließlich von jugulär platziert getestet. Nur der als Standard geführte GTF ist sowohl von jugulär als auch von femoral platziert in allen Testblöcken beschossen worden. Jeder Filter wurde in seiner optimalen, vom Hersteller angegebenen Position in der Modellvene getestet. Dabei wurden die Filter über ihren Katheter in der cranialen Einführungsschleuse (jugulärer Zugang) so fixiert, daß der erste distale Berührungspunkt des temporären Filters 7 cm cranial der Glasbifurcation gelegen war. Die Fixierung erfolgte durch Drehung des Schleusenans am Kathetereinführstutzen, so daß der Katheter in der Schleuse fixiert werden konnte (s. 8.2.2).

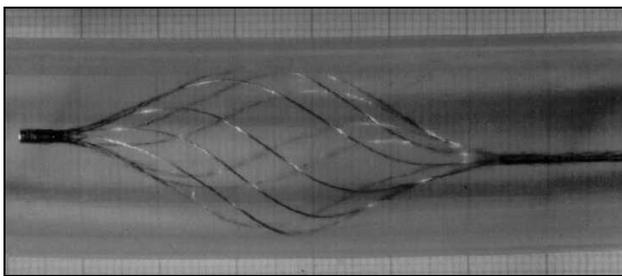
8.7.1. Günther temporary Vena cava Filter - GTF

Der seit 1993 auf dem Markt erhältliche, den Stufenfiltern zugeordnete, Günther temporary Vena cava Filter (GTF) ist das Pendant des seit 1986 im Einsatz befindlichen Günther Tulip Filtersystems (s. 7.2). Der tulpenförmige Filter an sich hat einen Durchmesser von 30 mm, eine Länge von 45 mm und besteht aus einem Korb aus rostfreiem Stahl, der sich aus 10 runden Filterstreben eines Durchmessers von je 0,3 mm zusammensetzt. Der effektive Filterdurchmesser ist dabei von der Venengröße direkt abhängig. Die Porengröße - i.e. Abstand der Filterstreben voneinander - nimmt dabei mit dem Durchmesser der Implantatvene zu.

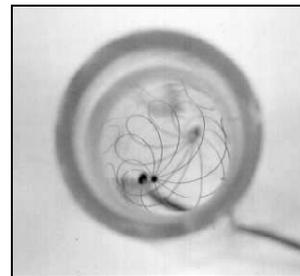
Der Filter wird mit einem Einführungskatheter von 6,5 French entweder femoral über die Vena femoralis oder seltener supracardial über die Vena jugularis, subclavia oder brachialis mittels Seldinger-Technik in den infrarenalen Teil der Vena cava inferior

eingesetzt. Aufgrund der Materialeigenschaften (rostfreier Stahl) ist der GTF nicht NMR kompatibel.

Das implantierte Filtersystem setzt sich aus dem *Filterkorb*, der nach caudal zur *Filterspitze* konvergiert und nach cranial in einem weiteren *Konus* in den 100 cm langen 0,97 mm im Durchmesser betragenden *Katheterdraht* übergeht zusammen. Fixiert wird das Kathetersystem mittels eines *Silikoncuffs* in der Cutis des gewählten Zugangs. Eine 8 cm lange *Faltkartusche* aus Teflon ermöglicht durch Zug am Katheterdraht gegen die 50 cm lange, 6,5 French betragende Einführungsschleuse aus Teflon nach Lösen der am proximalen Ende des Kathetersystems angebrachten *Fixierungsschraube* das Zusammenfallen des Filters. Abhängig vom Ausmaß der gefangenen Thromben kann der Filter entweder direkt durch die *Einführungsschleuse*, durch die *Entfernungsschleuse* oder durch die Entfernungsschleuse nach Platzierung eines permanenten Filters cranial des temporären Systems entfernt werden. Wenn keines der genannten Manöver möglich ist bleibt als chirurgische ultima ratio das "Cava-Clipping". Über einen *Seitenport* am extrakorporal gelegenen Teil des Filtersystems ist durch Applikation eines Kontrastmittels eine angiographische Kontrolle der Implantation möglich.



a) seitlich



b) frontal

Abbildung 25: Günther temporary Vena cava Filter in der Testvene

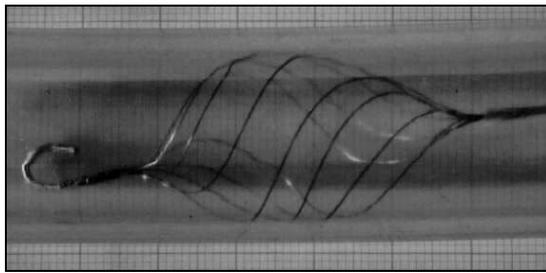
8.7.2. Novamedical TF-40 – NM TF-40

Der relativ junge, erst seit 1997 erhältliche Novamedical TF-40 ist in seiner Form dem GTF sehr ähnlich. Der einzige morphologische Unterschied besteht in der Anbringung einer „J-Drahtspitze“ am Filterende, wie sie in der Radiologischen Angiologie zur gezielten Sondierung von Gefäßen in Gebrauch ist. Der tulpenförmige Filter an sich hat einen Durchmesser von 35 mm, eine Länge von 50 mm und besteht aus einem Korb aus rostfreiem Stahl, der sich aus 8 runden Filterstreben eines Durchmessers von je 0,13 mm zusammensetzt. Der effektive Filterdurchmesser ist dabei von der Venengröße direkt abhängig. Die Porengröße - i.e. Abstand der Filterstreben voneinander - nimmt dabei mit dem Durchmesser der Implantatvene zu.

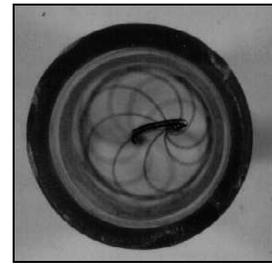
Der Filter wird mit einem Einführungskatheter von 6 French entweder supracardial über die Vena brachialis oder V. basilica oder seltener transfemoral mittels Seldinger-Technik in den infrarenalen Teil der Vena cava inferior eingesetzt. Aufgrund der Materialeigenschaften (rostfreier Stahl) ist auch der NM TF-40 ebenfalls nicht NMR kompatibel.

Das implantierte Filtersystem setzt sich ähnlich dem GTF aus dem *Filterkorb*, der nach caudal zur - den „J-Draht“ tragenden - *Filterspitze* konvergiert und nach cranial in einem weiteren *Konus* in den *Teflonkatheter* übergeht zusammen. Fixiert wird das

Kathetersystem durch Annaht in der Cutis des gewählten Zugangs. Das am Ende des Katheters angebrachte *Griffstück* kann soweit zurückgezogen werden, daß selbst die „*J-Drahtspitze*“ in der Katheterteflonhülle verschwindet. Abhängig vom Ausmaß der gefangenen Thromben kann der Filter entweder durch die *Einführungsschleuse* oder durch direktes Zurückziehen entfernt werden. Wenn keines der genannten Manöver möglich ist bleibt als chirurgische ultima ratio hier ebenfalls das “Cava-Clipping”. Eine angiographische Kontrolle ist ebenfalls über einen *Seitenport* möglich (s. 8.7.1).



a) seitlich



b) frontal

Abbildung 26: Novamedical TF-40 in der Testvene

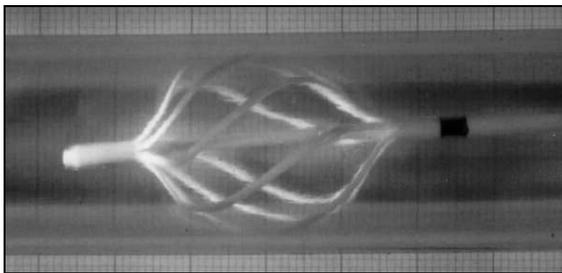
8.7.3. PROLYSER – PRO

Der PROLYSER ist ein Stufenfilter, der zusätzlich bei entsprechendem Bedarf die Möglichkeit zur i.v. Lyse bietet. Vom morphologischen Prinzip ist er in die Reihe der zuvor genannten Systeme einzuordnen. Der tulpenförmige Filter an sich hat einen Durchmesser von maximal 35 mm und ist von extern in 5 mm Abstufung von 15-35 mm abhängig vom zuvor cavographisch gewonnenen Durchmesser der Vena cava inferior frei variabel. Die Länge des aus einer Mischung von Teflon mit 12% Bariumsulfat bestehenden Filterkorbes ist somit ebenfalls variabel. 8 Spiralstreben eines Durchmessers von 0,7 mm formen den Filterkorb, der proximal und distal mit je einem röntgendichten Markierungsring versehen ist. Im Zentrum des Filterkorbs setzt sich der Katheter als Segment mit 10 spiralförmig angeordneten Löchern fort, die bei gegebener Indikation die durch den Seitenport die unmittelbare Zuführung eines Thrombolytikums, bzw. eines angiographischen Kontrastmittels in den Filterkorb und in Fortsetzung der Filterspitze gewährleisten können.

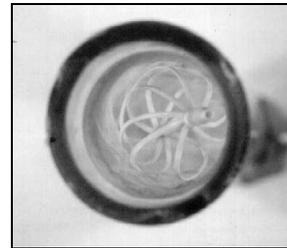
Der Filter wird mit einem Einführungskatheter von 8,5 French entweder femoral über die Vena femoralis oder supracardial über die Vena jugularis, subclavia oder brachialis mittels Seldinger-Technik in den infrarenalen Teil der Vena cava inferior eingesetzt. Aufgrund der Materialeigenschaften (Teflon-Mix) ist der GTF im Gegensatz zu vielen anderen Systemen NMR kompatibel.

Das implantierte Filtersystem setzt sich aus dem *Filterkorb*, der nach caudal zur *Filterspitze* konvergiert und nach cranial in einem weiteren *Konus* in den 110 cm langen 5 French im Durchmesser betragenden *Teflonkatheter* übergeht zusammen. Fixiert wird das Kathetersystem durch Annaht in der Cutis des gewählten Zugangs, wobei der Korbdurchmesser durch die externe *Steuereinheit* weiterhin frei variabel bleibt. Abhängig vom Ausmaß der gefangenen, bzw. lysierten Thromben kann der Filter entweder durch die *Einführungsschleuse* oder direkt entfernt werden. Wenn keines der

genannten Manöver möglich ist bleibt als chirurgische ultima ratio das “Cava-Clipping”.



a) seitlich

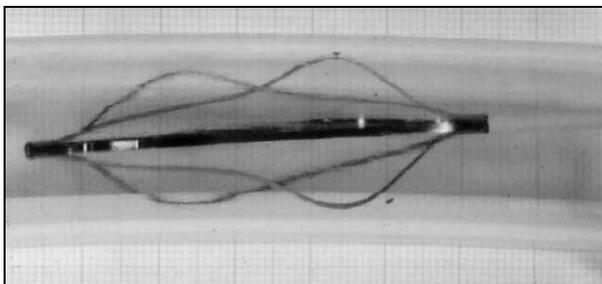


b) frontal

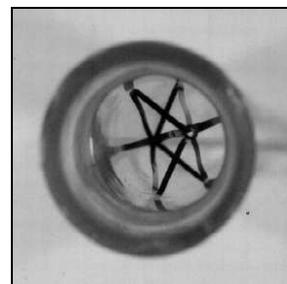
Abbildung 27: PROLYSER in der Testvene

8.7.4. Anthéor TC - ANT TC

Der ebenfalls zu den Stufenfiltern zählende Anthéor TC besitzt die Form einer Spindel aus 6 flachen Streben von 1 mm Durchmesser und 35 mm Länge. Die Streben der Spindel haben im Gegensatz zum permanenten Pendant des ANT TC keine Widerhaken, da der Filter durch den Katheter an Ort und Stelle gehalten werden kann. Die Einführung des Filters über den 9,5-French-Katheter erfolgt mittels Seldinger Technik von femoral oder jugulär in den infrarenalen Teil der Vena cava inferior. Der Filterkorb besteht aus Phynox mit einer zusätzlichen Carbonbeschichtung und ist somit NMR kompatibel.



a) seitlich



b) frontal

Abbildung 28: Anthéor TC in der Testvene

Das implantierte Filtersystem setzt sich aus dem *Filterkorb*, der nach caudal zur *Filterspitze* konvergiert und nach cranial in einem weiteren *Konus* in den sich anschließenden *Trägerkatheter* mit verlängerbarem Schaft übergeht zusammen. Fixiert wird das Kathetersystem durch Annaht in der Cutis des gewählten Zugangs. Ein Zurückziehen des Filterkorbs in eine Faltkartusche wie beim GTF ist hier jedoch nicht möglich.

8.7.5. TEMPOFILTER – TPF

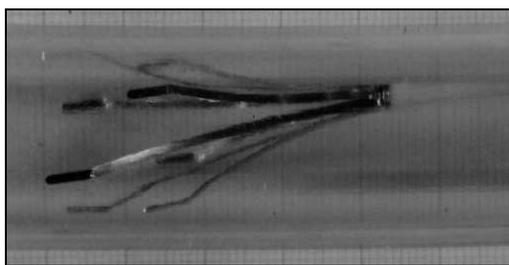
Der TEMPOFILTER von Braun ist das Pendant zum Vena Tech LGM Filter, der bereits in der Arbeit von **KOLB** ausführlicher Gegenstand der Betrachtung war [77]. Der

konische Filter hat einen Durchmesser von 30 mm, eine Länge von 35 mm und besteht aus 8 1,2 mm breiten konvergierenden Streben aus Phynox. Der effektive Filterdurchmesser ist dabei von der Venengröße direkt abhängig. Die Porengröße - i.e. Abstand der Filterstreben voneinander - nimmt dabei mit dem Durchmesser der Implantatvene zu.

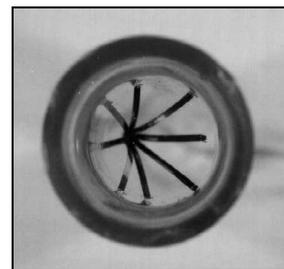
Der Filter kann aufgrund seiner speziellen Konfiguration mit einem Einführungskatheter von 12 French nur supracardial über die Vena jugularis, subclavia oder brachialis mittels Seldinger-Technik in den infrarenalen Teil der Vena cava inferior eingesetzt werden. Aufgrund der Materialeigenschaften (Phynox) ist der TPF NMR kompatibel.

Das implantierte Filtersystem setzt sich aus dem *Filterkorb*, der nach caudal hin offen ist und nach cranial konvergierend in den sich anschließenden *Trägerkatheter* übergeht zusammen. Fixiert wird das Kathetersystem mittels eines *Silikoncuffs* in der Cutis der Zugangsstelle. Ein Zurückziehen des Filterkorbs in eine Faltkartusche wie beim GTF ist hier jedoch nicht möglich.

Abhängig vom Ausmaß der gefangenen Thromben kann der Filter entweder direkt oder nach Platzierung eines permanenten Filters cranial des temporären Systems entfernt werden. Wenn keines der genannten Manöver möglich ist bleibt als chirurgische ultima ratio das "Cava-Clipping".



a) seitlich



b) frontal

Abbildung 29: TEMPOFILTER in der Testvene

8.8. Simon Nitinol Filter

Am Beispiel des permanenten Simon Nitinol Vena cava Filters (SNF) soll exemplarisch der Einfluß einer in der Hohlvene bei Thrombenkontakt frei beweglichen Filterkomponente (intravenöse Motilität), wie sie bei temporären Filtern die Regel ist, im Gegensatz zu fixierten Filterkomponenten, wie bei permanenten Systemen, dargestellt werden. Hierzu wurde der SNF im Gegensatz zu den Untersuchungen von EGGL (SNFfix) mit frei beweglicher cranialer Filtersufe in den Testblöcken A – F getestet [32]. Dabei ist eine frei bewegliche kraniale Stufe als Normalfall anzusehen. Erst durch Mikrotraumen der Venenwand und durch hämorrhagische Ablagerungen kann die kraniale Stufe mit ihrer biologischen Umgebung verwachsen.

Der Filter besteht aus *zwei Stufen*: Die konusförmige *caudale Stufe* wird von 6 konvergierenden Beinen gebildet, an die sich die *craniale Stufe*, bestehend aus einem Geflecht von sieben überlappenden Schleifen, deren Öffnungen nicht größer als 2 mm sind, anschließt. Der Außendurchmesser des so gebildeten Schirmes beträgt 25 mm, der der Beine 32 mm. Die Beine enden mit kleinen spitzen Haken, die für die Fixierung des

Filters an der Venenwand unerlässlich sind. Der Filterdraht hat dabei einen Durchmesser von 0,038 mm.

Die Einführung des Filters in den infrarenalen Teil der Vena cava inferior erfolgt über die V. femoralis oder jugularis über ein *9-French-Katheter*.

Das Material des SNF ist Nitinol, eine Nickel-Titanium-Legierung mit „*Thermo-Memory-Effekt*“: Zwei unterschiedliche kristalline Phasen dieser Legierung sorgen dafür, daß der Filter bei Raumtemperatur und darunter leicht deformierbar ist und sich zusammenfallen und so besser in die Vene einführen läßt. Bei Körpertemperatur findet jedoch eine rasche Transformierung der Legierung in ihre zweite kristalline Phase statt; der Filter wird robuster und stabiler als rostfreier Stahl und entfaltet sich in seine optimale Form. Nitinol ist oxidationsfrei, nicht magnetisch und somit NMR kompatibel.

Der Simon Nitinol Filter wurde optimal, gemäß den Angaben des Herstellers, ausgerichtet und zur Vermeidung einer Dislokation in der Modellvene mit seinen 6 Beinchen 5 cm cranial der Glasbifurkation in die PVC Vene eingeschmolzen, um eine sichere Fixierung des Filters in der artifiziellen und nicht mit der Qualität einer humanen Hohlvene vergleichbaren Wand zu gewährleisten. Sowohl die Strömung in der Modellvene als auch die Fangeigenschaften des Filters wurden durch diese Fixierungsmethode nicht beeinträchtigt. Auf eine Fixierung der cranialen Filterstufe (EGGL) wurde bewußt verzichtet [32].

8.9. Testverfahren

8.9.1. Grundlagen und Testprotokoll

Grundlage des in dieser Arbeit verwendeten Testprotokolls waren die Ergebnisse der Arbeit von **KOLB** [77], in der die oben beschriebene Anlage zum ersten Mal am Modellbeispiel eines konischen, permanenten Vena Cava Filters, des LGM Vena Tech 30 D/U, getestet wurde. Hierbei kam das Gros aller möglichen Parameter der Testung genau zur Untersuchung, um eine Reduzierung der Variablen auf die wesentlichen, statistisch signifikanten Größen zu erlangen. **KOLB** untersuchte den LGM Filter unter Beschuß von insgesamt 5200 Thromben unterschiedlichster Bedingungen [77]. Mittels eines logistischen Multiregressionsmodells wurden die folgenden, auf dem 5% Niveau statistisch signifikanten Parameter ermittelt, die anschließend in die Testung unterschiedlichster Vena Cava Filtersysteme eingingen:

- Art des Testverfahrens (Einzelbeschuß des Filters, Doppel- oder Mehrfachschuß (bis zu 20 Thromben)),
- Thrombendurchmesser und -länge,
- Durchmesser der Modellvene (20mm; 28 mm),
- Volumenstrom (0-2, bzw. 0-6 l/min) der Versuchsflüssigkeit in der Testvene.

Kein signifikanter Einfluß auf die Filtertestung konnte bei wechselseitigem Thrombenabschuß (rechte V. iliaca vs. linke V. iliaca) und bei Veränderung der Volumenflußqualität (konstanter Fluß vs. pulsatiler Fluß) beobachtet werden.

Basierend auf diesen Ergebnissen wurde zur Testung unterschiedlicher Vena cava Filter ein Testprotokoll entwickelt, das in Tabelle 22 kurz dargestellt ist.

Test-block	Test-verfahren	Throm-bengeo-metrie	Venen-durch-messer (mm)	Mittlerer Volumen-fluß (l/min)	Flußge-schwin-digkeit (cm/sec)	Ver-suche	Versuche je Thromben-durchmesser (mm)
A	Einzel-schuß	kurz	20	1,2	6,4	80	10
B	Einzel-schuß	lang	20	1,2	6,4	80	10
C	Einzel-schuß	lang	28	1,2	3,0	80	10
D	Einzel-schuß	lang	20	3,6	19,1	80	10
E	Doppelschuß	lang	20	1,2	6,4	80	10
F	Mehrfach-schuß	lang	20	1,2	6,4	160	20

Tabelle 22: Testprotokoll

Jeder optimal in der Versuchsvene fixierte Filter wurde mit insgesamt 560 Thromben beschossen. Diese 560 Ereignisse gliederten sich dabei in die sechs Testblöcke A bis F auf: 320 Thromben im Einzelschuß (A-D), 80 im Doppelschuß (E) und 160 im Mehrfachschuß (F) (s. Tabelle 22).

Bis auf Testblock F (Mehrfachschuß) wurde also jeder Filter mit bis zu 80 Thromben beschossen, wobei pro Thrombendurchmesser (1,5 – 8,5 mm) je 10 Schuß abwechselnd aus der rechten und linken Thrombeninjektionskammer erfolgten.

Um die unterschiedlichen Testblöcke untereinander beurteilen zu können, wurde für jeden Filter Block B als Standard definiert, gegen den die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen schließlich verglichen werden konnten. **Der abschließende Filtergesamtvergleich erfolgte gegen den Günther temporary Vena cava Filter mit Zugang von transjugulär (GTFjug) als Standard.**

Jeder abgeschossene Thrombus wurde im Einzel- und Doppelschußverfahren eine Minute lang beobachtet und die Art und Weise wie und ob er vom Filter gefangen wurde (*Fangklassifikation*) unmittelbar und in 15 Sekundenabständen bis zur vollen Minute protokolliert. Darüber hinaus sind bei allen Testungen eventuelle Thrombenfragmentierungen, Druckspitzen, Mittelwerte des aktuellen Volumenflusses und besondere nicht vorhersehbare Ereignisse registriert worden.

Im Mehrfachschuß-Testblock wurde nach Beendigung der Schußfolge von 20 Thromben pro Durchmesser im Abstand von je einer Minute die Summe der im oder vor dem Filter verbliebenen Thromben protokolliert.

Jeder Filter wurde in seiner optimalen, vom Hersteller angegebenen Position in der Modellvene getestet. Dabei wurden die Filter über ihren Katheter in der jeweiligen Einführungsschleuse so fixiert, daß der erste distale Berührungspunkt des temporären Filters 7 cm cranial der Glasbifurcation gelegen war. Der SNF wurde jedoch mit dem ersten distalen Berührungspunkt 5 cm cranial der Bifurkation durch Einschmelzen der Füßchen der distalen Fangstufe in die PVC Wand der Modellvene fixiert, um den Vergleich mit den Ergebnissen der Arbeit von EGGL gewährleisten zu können [32].

Filter, die trotz optimaler erstmaliger Platzierung ihre Position veränderten und sich während des Beschusses in ihrer Ausrichtung änderten, wurden vor jedem neuen Versuch wieder in ihre optimale Ausgangsposition gebracht. Anders wurde im Testblock F beim Mehrfachschußverfahren 20 Minuten lang nicht in das Geschehen eingegriffen.

Die verschiedenen Testverfahren Einzel-, Doppel- und Mehrfachschuß sollen drei unterschiedliche physiologische Situationen simulieren:

8.9.2. Einzelschuß

Im Einzelschußverfahren trifft ein einziger Thrombus auf den leeren Filter. Die Ergebnisse dieses Testverfahrens sollen Aufschluß über die Effektivität des Filterbaus geben und ermöglichen einen Überblick über die von der Filterform abhängigen Fangmechanismen der jeweiligen Filter.

Im Einzelschuß-Testverfahren wurden, um eine komplexere Beurteilung der Ereignisse am und um den Filter zu ermöglichen, die Parameter Thrombenlänge, Durchmesser der Modellvene und Volumenflußrate jeweils gegen den Standard (Testblock B) variiert.

8.9.3. Doppelschuß

Im Doppelschußverfahren wird ein Thrombus gegen einen bereits im Filterzentrum in der „optimalen“ Fangposition vorplatzierten „langen“ Thrombus (5,5 x 55mm) geschossen (s. Tabelle 23). Dabei bleibt zu berücksichtigen, daß die Platzierung aus Gründen der intra-Filter-Vergleichbarkeit nicht immer mit der im Einzelschuß beobachteten häufigsten Fangposition des jeweiligen Filters korreliert. Hier soll somit das Auftreffen eines Thrombus auf einen bereits teilweise verschlossenen Filter simuliert werden. Der Testblock E unterscheidet sich von Block B nur durch diesen Parameter.

Vorplatzierung im Doppel- und Mehrfachschußtestblock (E & F)			
GTF	II	NM TF-40	II
ANT TC	VI	PRO	VI
TPF	I	SNF	I

Zur Definition der Fangklassen s. 8.10 & Tabelle 24.

Tabelle 23: Fangklasse der Thrombenvorplatzierung im Doppel- und Mehrfachschuß

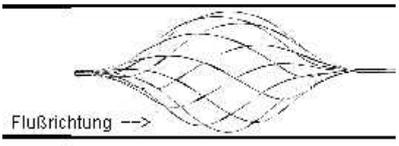
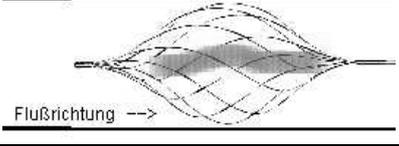
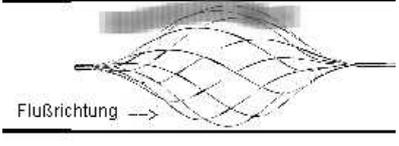
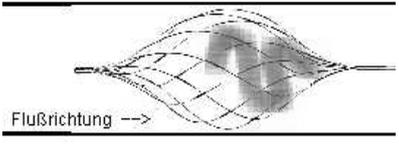
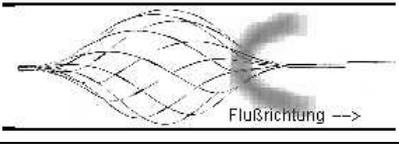
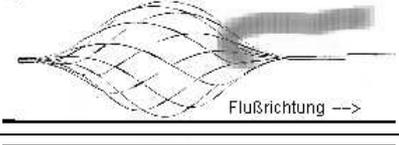
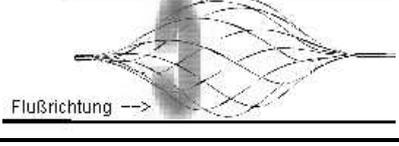
8.9.4. Mehrfachschuß

Im Mehrfachschuß-Testblock F soll die Extremsituation für den Filter durch Auftreffen mehrerer rezidivierender Emboli, wie sie bei Patienten mit frischer und ausgeprägter tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose beobachtet werden können, simuliert werden. Bei diesem aus 160 Versuchen bestehenden Block werden 20 Thromben eines Durchmessers in Serie, ohne zwischenzeitliche Reinigung des Filters, im Abstand von je einer Minute auf einen zentral vorpositionierten, „langen“ Thrombus (5,5 x 55 mm) geschossen (s. Tabelle 23). Die Protokollierung berücksichtigte in diesem Testblock nur die Summe der anschließend im Filter gefangenen Thromben, wobei der vorplatzierte Thrombus jedoch nicht mitgezählt wurde.

8.10. Fangqualitäten

Aufgrund der Erfahrungen von **KOLB** mit dem LGM Vena Tech Filter, wurden die theoretisch denkbaren Möglichkeiten einen Thrombus zu fangen vor der Testung im

Rahmen von Fangklassifikationen festgelegt [77]. Für GTF, NM TF-40 und PRO ergeben sich insgesamt sieben solcher Fangklassen:

Fangklasse		
0		Thrombus hat den Filter ungehindert passiert und ist somit nicht gefangen worden.
I		Thrombus ist parallel zur Strömungsrichtung im Filterkonus gefangen.
II		Thrombus ist an der Venenwand, in der Filterperipherie gefangen.
III		Thrombus wird durch die Strömung in den Filterkonus gepreßt und dort gefangen gehalten.
IV		Thrombenkörper wird bei frei in der Strömung nach cranial flottierenden Thrombenenden durch Filterkonus gehalten.
V		zuerst wie in I, dann Umschlagen des frei flottierenden Thrombenendes mit der Strömung nach cranial.
VI		Thrombus legt sich ringförmig um die Filterspitze, einzige „extra Filter“-Fangoption.

Die Klassen I-V lassen sich auch für konische Filtersysteme wie den TPF und SNF beschreiben.

Für den ANT TC konnten insgesamt nur zwei Fangklassen (I & VI) beschrieben werden.

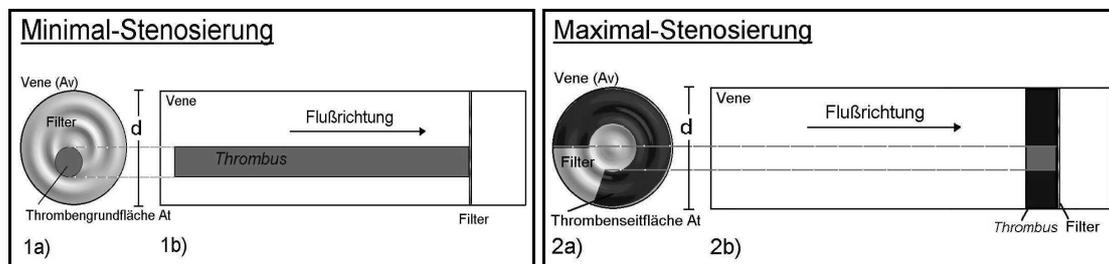
Als „intra Filter Fangklassen“ wurden die Klassen I, III, IV und V definiert.

Tabelle 24: GTF, NM TF-40, PRO – mögliche Fangklassen

Fangpositionen, bei denen der geschossene Thrombus, einmal vom Filter auf bestimmte Art gefangen, seine Position im oder am Filter innerhalb von einer Minute nicht mehr verändert hat wurden als primäre Fangklassifikationen von sog. sekundären unterschieden, bei denen sich der Thrombus innerhalb einer Minute nach Auftreffen auf den Filter noch bewegt, d.h. sich z.B. aufwindet, umklappt oder ein Ende durch den Filter rutscht. Diese filterspezifische Klassifizierungen helfen, den Filter zum einen qualitativ zu beschreiben und zum anderen Mechanismen zu entwerfen, die zum Auffangen möglichst vieler Thromben unterschiedlichster Parameter führen können.

8.11. Stenierungsgrade der Testvene

Abhängig vom Durchmesser der Vene und der dem Blutstrom zugewandten Fläche des aufgehaltene Thrombus sind unterschiedliche Stenierungsgrade der Filter möglich (s. 3.2). Idealerweise (bei moderater Strömung (0-2l/min)) wird dabei davon ausgegangen, daß die Thromben im Falle der **theoretisch minimal-möglichen Stenierung (TMinMS)** parallel zur Strömungsrichtung gefangen werden. Somit trägt nur die Thrombengrundfläche ($A=(d/2)^2*\pi$) (unabhängig von der Länge des Thrombus) zur Stenierung der Hohlvene bei (s. Abbildung 31). Die **theoretisch maximal-mögliche Stenierung (TMaxMS)** dagegen kommt durch Drehung des gefangenen Thrombus um 90° zur Strömungsrichtung zu Stande, so daß die gesamte Fläche der Thrombenlängsseite für die Stenierung verantwortlich ist. Dabei wird davon ausgegangen, daß sich der Thrombus in einer zur Strömungsrichtung senkrechten Ebene vor dem Filter aufrollt.



a) Frontansicht; b) Seitenansicht

Abbildung 31: Minimal und maximal mögliche Stenierung der Testvene

8.12. Statistik

Grundlage der Ergebnisauswertung der unterschiedlichen Filterfangqualitäten ist die Berechnung von relativen Fanghäufigkeiten der Cavaschirme gewesen. So können rein deskriptiv die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der verschiedenen Testblöcke innerhalb einer spezifischen Filtertestung und der gesamten getesteten Filter untereinander verglichen und im folgenden beschrieben werden.

Am Beispiel des Günther temporary Vena cava Filters sind die unterschiedlichen Einsatz- und Beschußmöglichkeiten, die die meisten temporären Vena cava Filter bieten exemplarisch getestet worden. Da die juguläre Applikation bei allen Testfiltern möglich war und der Günther Filter den ältesten der getesteten Schirme darstellt, ist der von jugulär eingeführte GTF für die weiteren Versuche als Standard definiert worden, gegen den die unterschiedlichen Fangeigenschaften der übrigen Testfilter jeweils verglichen wurden (s. 9.1). Im Rahmen des Testblockvergleich wurde für alle getesteten Filter der Testblock B als Standard definiert, gegen den die übrigen Testblöcke des jeweiligen Filters verglichen wurden.

Zur exakten statistischen Beurteilung der Ergebnisse wurde ein logistisches Regressionsmodell in Bezug auf die unterschiedlichen Fangraten der fünf temporären Filter angewendet. Die Testblöcke A bis F wurden weiterhin mit einem Wahrscheinlichkeits-Verhältnis-Test überprüft, ob sie sich auf dem 5% Niveau signifikant zwischen GTF, NM-TF 40, PRO, ANT TC und TPF unterscheiden.

Schließlich sind die Filter mit Hilfe eines Bonferroni Adjustment dem als Standard angesetzten Günther temporary Vena cava Filter (Zugang von jugulär) mit einem Konfidenzintervall von 98,75% bei einem Signifikanzlevel pro Filter von 1,25% vergleichend gegenübergestellt worden.

Anthéor TC und TPF wurden ergänzend auf dem Boden eines einfachen logistischen Regressionsmodells in allen Testblöcken (A-F) für alle 560 Versuche mit ihren permanenten Pendants aus den Testungen von **EGGL** verglichen [32].

Der Simon Nitinol Filter wurde bezüglich der hier getesteten frei beweglichen cranialen Filterstufe gegen die fixierte Variante (**EGGL**) mit Hilfe von Fisher's exaktem Test auf dem 5% Niveau für alle Testblöcke im Rahmen eines Bonferoni-Holm Adjustments verglichen [32].

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SAS®, Ver. 6.12 unter Benutzung von „PROC GENMOD“ durchgeführt.

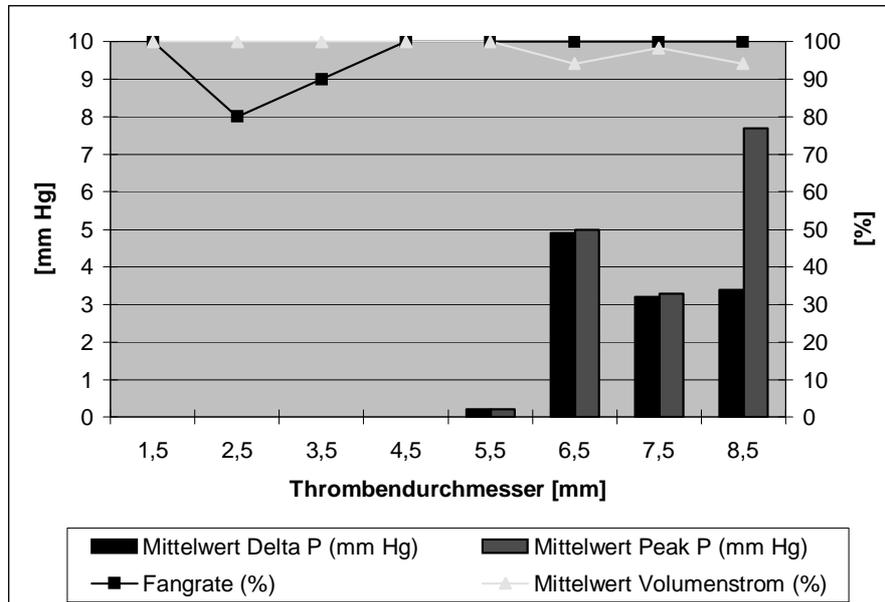
9. Ergebnisse und Beobachtungen

9.1. Günther temporary Vena cava Filter (GTF)

Am Beispiel des Günther temporary Vena-cava-Filters sind die unterschiedlichen Einsatzmöglichkeiten, die die meisten temporären Vena cava Filter bieten im Hinblick auf die jeweiligen Fangraten exemplarisch getestet worden. Da die juguläre Applikation bei allen Testfiltern möglich ist (s. 8.7) und der Günther Filter den klinisch bewertesten der getesteten Schirme darstellt, ist der von **jugulär** eingeführte GTF für die weiteren Versuche als **Standard** definiert worden. Gegen ihn wurden die unterschiedlichen Fangeneigenschaften der übrigen Testfilter jeweils verglichen.

9.1.1. Standardtestblock B

Die durchschnittliche Gesamtfangrate des GTFjug im Standardtestblock (B) betrug **96%**. Der Filter konnte ab einem Thrombendurchmesser von mind. 4,5 mm die auftreffenden Thromben zuverlässig und zu 100% aufhalten. Thromben kleinerer Durchmesser waren je nach Stellung des auftreffenden Thrombus in der Lage, den Filter zu überwinden. **Der maximale Abstand der Filterstreben (5 mm) hat hier vereinzelt noch genügend Raum zur Filterpassage geboten.** Dabei fällt ein anfänglich geringer Einbruch der Fangrate bei Beschuß mit 2,5 mm Thromben auf.



Delta P – Druckdifferenz zwischen den proximal und distal des Filters plazierten Druckabnehmern bei erfolgreich gefangenem Thrombus; Peak P - Spitzendruckdifferenz bei auftreffendem Thrombus

Abbildung 32: GTF jug, Standardtestblock B; Fangraten, Druck – und Volumenstromverhältnisse

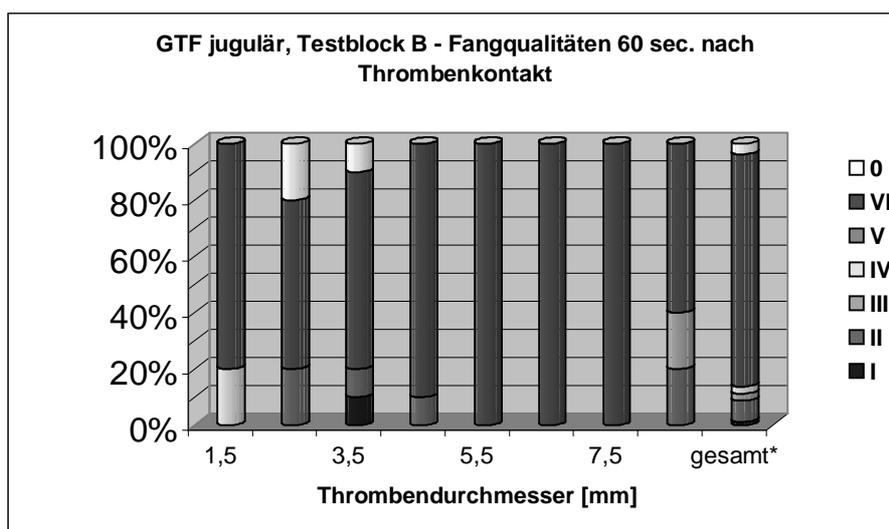
Ab einem Thrombendurchmesser von mind. 5,5 mm ist aufgrund der nun absoluten Siebung ein Anstieg der mittleren Differenz- und Spitzendrucke zu beobachten

gewesen. Hier war eine den Druckanstieg vermeidende Filterpassage nicht mehr möglich. Während der durchschnittliche, intravenöse Druckanstieg in der 5,5 mm Thrombenserie mit 0,2 mm Hg vernachlässigbar gering zu sein scheint, wurde er in der folgenden Serie mit Delta P 4,9 und Peak P 5 mm Hg dagegen signifikant deutlich. Ab diesem Punkt war auch eine **geringgradige Verminderung des Volumenstroms auf 94-98%** zu beobachten, die mit einem durchschnittlichen Stenosegrad der Testvene von 10-15% bei gefangenem Thrombus korreliert (s. 3.2).

Fangqualitäten

Abbildung 33 zeigt, daß die **auffretenden Thromben in allen Testserien des GTFjug Standardtestblocks in mindestens 60% der Fälle Klasse VI entsprechend gefangen wurden**. Für 5,5 – 7,5 mm Thromben scheint dies sogar die einzige Fangoption darzustellen. Sie sind aufgrund ihres Durchmessers nicht mehr in der Lage, die Lücken zwischen den Filterstreben zu passieren. Erstaunlicherweise wurden die 8,5 mm Thromben dagegen wieder in „intra Filter“ Klassen gefangen (s. Tabelle 24). Dieses Phänomen ist sicher vor dem Hintergrund der mit durchschnittlich 7,7 mm Hg relativ hoch liegenden Spitzendrucke bei Auftreffen dieser Thromben zu erklären. Hierdurch kann es zum Auseinanderweichen der Filterstreben bei Thrombenkontakt kommen.

Während 1,5 mm Durchmesser Thromben zu 20% in Klasse IV gefangen wurden, kann diese Option für größere Thromben nicht mehr beobachtet werden. Die relativ schlanken 1,5 mm Thromben, die nicht primär in Klasse VI vom Filter festgehalten wurden, sind nach Passage der Filterspitzenregion senkrecht zur Flußrichtung gedreht und anschließend durch die Strömung mit ihrem Körper so in den Konus gedrückt worden, daß sie dort durch die eng aufeinander zulaufenden Streben eingeklemmt wurden. Über den gesamten Standardtestblock B betrachtet, wurden die **Thromben zu 83% am häufigsten in Klasse VI, zu 8% in Klasse II und mit insgesamt 9% in etwa gleichmäßiger Verteilung in den übrigen Kategorien gefangen, wobei Klasse V als einzige in keiner Testserie zu beobachten war**.



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50 mm

Abbildung 33: GTFjug - Standardtestblock B; Fangqualitäten, Übersicht

Stenosegrade

Im Standardtestblock B konnte ab Beschuß mit 6,5 mm Thromben eine max. 63 prozentige Stenosierung der Testvene beobachtet werden. Der nach caudal konvergierende Filter verhinderte dabei die theoretisch maximal mögliche Stenosierung (TmaxMS), bei der die in Klasse VI gefangenen Testthromben in einer zur Flußrichtung senkrecht stehenden Ebene angenommen werden. Folglich wurden die Klasse VI Thromben so an die Venenwand geleitet, daß für einen Thrombendurchmesser $\geq 6,5$ mm stets ein zentraler Durchfluß beobachtet werden konnte.

9.1.2. Testblock A

Das Fangverhalten des Filters unterscheidet sich zwischen den Testblöcken A und B insgesamt nicht signifikant ($p=0,021$). Die Gesamtfangrate für Block A lag mit 86% allerdings unter der Fangrate des Standardtestblocks B (96%). Den markanten Unterschied zeigt der Anfang der Fangkurven ($d=1,5$ mm) (s. Abbildung 34). Bei einem Abstand der Filterstreben von maximal 5 mm ist ein Entweichen der kurzen Thromben geringen Durchmessers in moderater Strömung (0-2 l/min) höchst wahrscheinlich. In beiden Testblöcken zeigte sich daher erst ab einem Thrombendurchmesser von mind. 4,5 mm eine zu 100% verlässliche Filterfunktion.

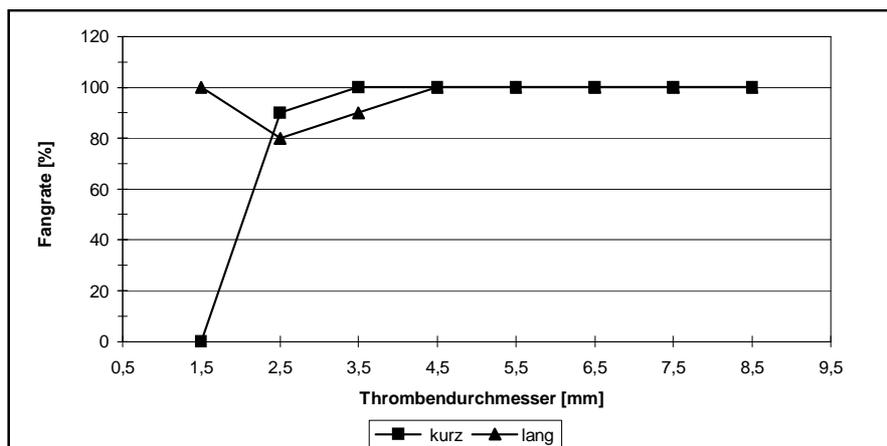


Abbildung 34: GTF jug – Testblock A (kurz) gegen B (lang)

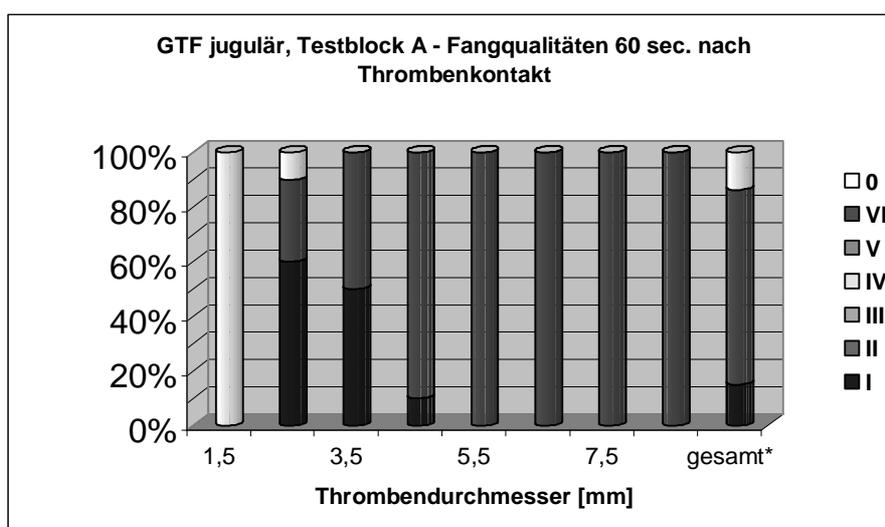
Während des gesamten A-Blocks konnten im Vergleich zu B keine Druck- oder Volumenstromveränderungen in der Testvene beobachtet werden. Das für den ersten Druckanstieg bei 5,5 mm Durchmesser in Testblock B verantwortliche minimale Thrombenvolumen (PIMV) von 1,307 ml wurde in A in keiner Serie erreicht (s. Tabelle 21). Eine sich auf den Volumenstrom auswirkende signifikante Stenosierung der Testvene blieb somit aus.

Fangqualitäten

Ab einem Thrombendurchmesser von 5,5 mm wurden die auftreffenden Thromben zu 100% der Klasse VI entsprechend gefangen. Wie im Standardtestblock B sind sie auch hier aufgrund ihres Durchmessers nicht mehr in der Lage, die Lücken zwischen den Filterstreben zu passieren. Für eine zuverlässige

Filterfunktion scheint also nicht die Länge sondern der Durchmesser der auftreffenden Thromben von Bedeutung zu sein. Diese korreliert in-vivo mit der venösen Herkunft (Bein-, Becken-, Cavathromben). Während 1,5 mm Thromben den Filter ungehindert passierten, wurden 2,5 und 3,5 mm Thromben nach Passage der Spitzenstreben zu 50-60% direkt im Filterkonus (Klasse III) festgehalten.

Eine durchschnittliche Gesamtbetrachtung der Fangklassenverteilung für den GTFjug in Testblock A ergibt folgende Reihenfolge: **Mit 71% wurden die Thromben am häufigsten in Klasse VI, danach mit 15% in Klasse I gefangen. 14% der Versuchsthromben haben den Filter ungehindert passieren können** (s. Abbildung 35).



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50 mm

Abbildung 35: GTFjug – Testblock A; Fangklassenverteilung. Übersicht

9.1.3. Testblock C

Die Fangrate des GTFjug im Einsatz in der 28 mm – Durchmesser - Testvene unterscheidet sich mit 64% signifikant ($p < 0,001$) von der Standardsituation in Testblock B (96%). Die Ursache hierfür spiegelt die erste Hälfte der Testblock C Fangkurve wider (s. Abbildung 36):

Durch den größeren Testvenendurchmesser ist dem Filter die Möglichkeit zur vollen Ausdehnung gegeben. Somit nimmt der Abstand der Filterstreben auf maximal 6 mm zu. Hierdurch ist auch noch ein Entweichen der 4,5 mm Thromben in moderater Strömung (2 l/min) gegenüber der Standardsituation in B wahrscheinlich. Daher zeigt sich für den Testblock C erst ab einem Thrombendurchmesser von mind. 5,5 mm eine zu 100% verlässliche Filterfunktion.

Auch im C Block ließen sich im Vergleich zu B keine registrierbaren Druck- oder Volumenstromveränderungen in der Testvene beobachten.

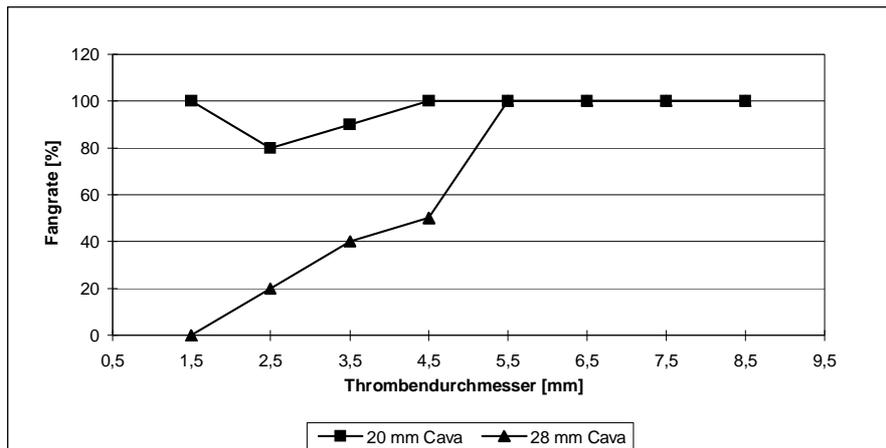
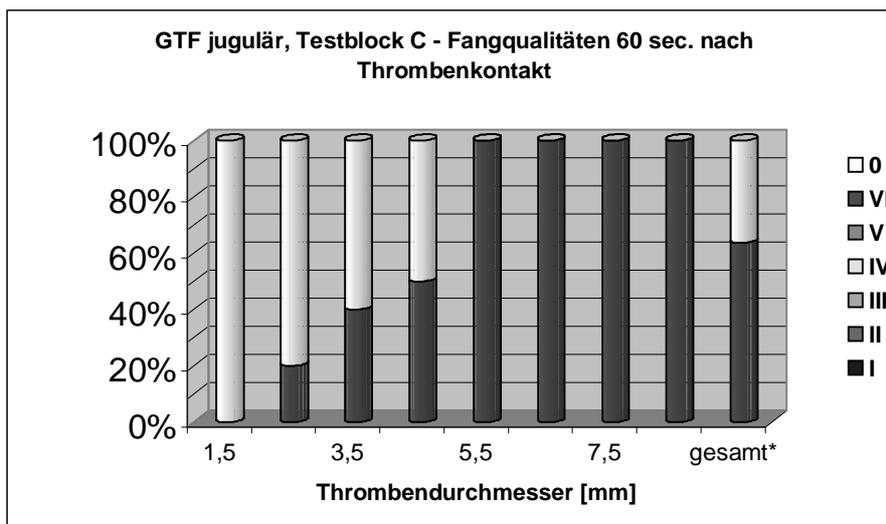


Abbildung 36: GTFjug – Testblock C (28 mm) gegen B (20 mm)

Durch den nach caudal konvergierenden Filter wurden **die ausschließlich in Klasse VI gefangenen Thromben** (s. Abbildung 37) **stets an die Venenwand geleitet. So konnte ein zentraler Venendurchfluß länger als in der Standardtestvene (20 mm) aufrecht erhalten werden.** Die zum ersten erkennbaren Druckanstieg notwendige Minimalstenosierung blieb somit in diesem Testblock aus (Vgl. 0).

Fangqualitäten

Es ist auffällig, daß **alle gefangenen Thromben**, trotz weiterem Abstand der Filterstreben gegenüber der Standardsituation, **in Klasse VI vor dem Filter festgehalten wurden.** Aufgrund **des größeren Venendurchmessers** war die **durchschnittliche Flußgeschwindigkeit** von 6,4 (Block B) auf 3,3 cm/s verringert (s. 8). Somit wurden die langsamer an den Filter herangeführten Thromben nicht sofort durch die Strömung über die erste Barriere (Filterspitze) weitergetrieben, sondern nach Filterkontakt moderat an die Kontur der Filterspitze angelegt.



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50 mm

Abbildung 37: GTFjug – Testblock C; Fangklassenverteilung, Übersicht

9.1.4. Testblock D

Zwischen den Testblöcken D (0-6l/min) und B (0-2l/min) besteht bezüglich der Fangraten des Filters insgesamt kein signifikanter Unterschied ($p=0,466$). Die Gesamtfangrate für D ist mit 93% vergleichbar zu B (96%). Eine zu 100% verlässliche Filterfunktion konnte im Testblock D jedoch nur bei 4,5 – 6,5 mm Thromben beobachtet werden (s. Abbildung 38).

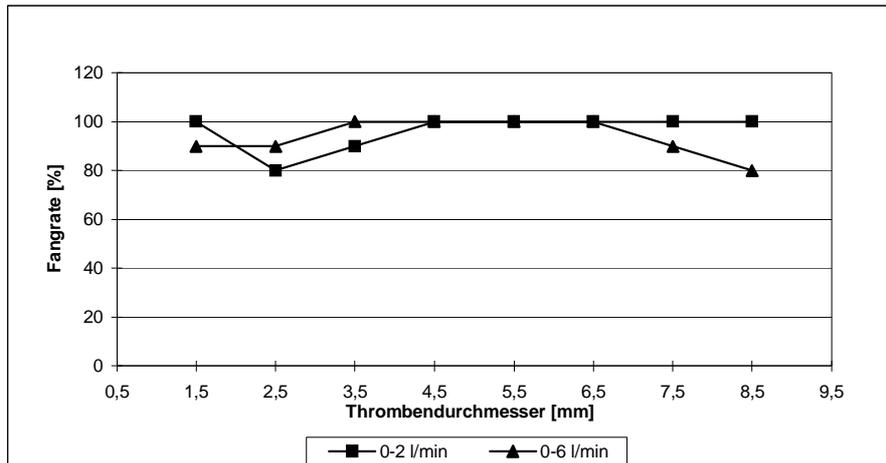


Abbildung 38: GTFjug – Testblock D (0-6 l/min) gegen B (0-2 l/min)

Die Ursache des Unterschieds zum Ende der Fangkurven ($d > 6,5$ mm) scheint dabei wahrscheinlich auf **die in D bei Auftreffen des Thrombus entstandenen nahezu doppelt so hohen Spitzendrücke in diesem Testbereich** zurückzuführen zu sein (s. Abbildung 39). Je nach Lage des auftreffenden Thrombus zum Filter wichen dessen Streben auseinander. Der Thrombus konnte durch die somit entstandene „Lücke“ weiter voran getrieben werden. Dabei war der mittlere Differenzdruck ΔP für Thromben $> 4,5$ mm Durchmesser in B und D nahezu identisch (ca. 4 mm Hg).

Die **größere Flußgeschwindigkeit** (19,1 cm/s) in den späten Testserien hatte **keinen Einfluß auf den Betrag des mittleren Differenzdruckes** (ΔP) bei gefangenen Thromben. **Das Auftreten des ersten Druckanstieges und der Spitzendruckbetrag (Peak P) zeigten sich dagegen scheinbar abhängig von der Flußgeschwindigkeit.** Dabei konnte eine Linksverschiebung der Druckkurve im Testblock D gegenüber dem Standard beobachtet werden, die vor dem Hintergrund des **Hagen Poiseulle’schen Gesetzes** (3) zu verstehen ist (s. 3.2):

$$(3) \quad \dot{V} = \frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot l} \cdot \Delta p$$

Das Hagen Poiseulle’sche Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen Volumenstrom \dot{V} , Radius r und Länge l der durchströmten Röhre, Viskosität η der durchströmenden Flüssigkeit und der in der Röhre bestehenden Druckdifferenz Δp . Dabei sind l und η in den unterschiedlichen Testreihen stets konstant.

Im Vergleich der Testblöcke D und B kann der in beiden Fällen ca. 4 mmHg betragende erste Differenzdruckanstieg Δp für $r_B = 10 - 6,5 = 3,5$ [mm] bzw. $r_D = 10 - 4,5 = 5,5$ [mm] als weitere Konstante definiert werden.

$$(4) \Delta p_D = \Delta p_B$$

r_B und r_D ergeben sich dabei im Hinblick auf die jeweiligen, den Druckanstieg auslösenden, Thrombendurchmesser, die zur Vereinfachung im Sinne einer TMaxMS die Testvene im gesamten Radius reduzierend angenommen werden. Unter Berücksichtigung der Konstanten und des in **Testblock D** gegenüber B **3fach höheren Volumenstroms** V ergibt sich aus (3) und (4):

$$(5) \Delta p = V \cdot \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4}$$

$$(6) 3V \cdot \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r_D^4} = V \cdot \frac{8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r_B^4}$$

Vereinfacht:

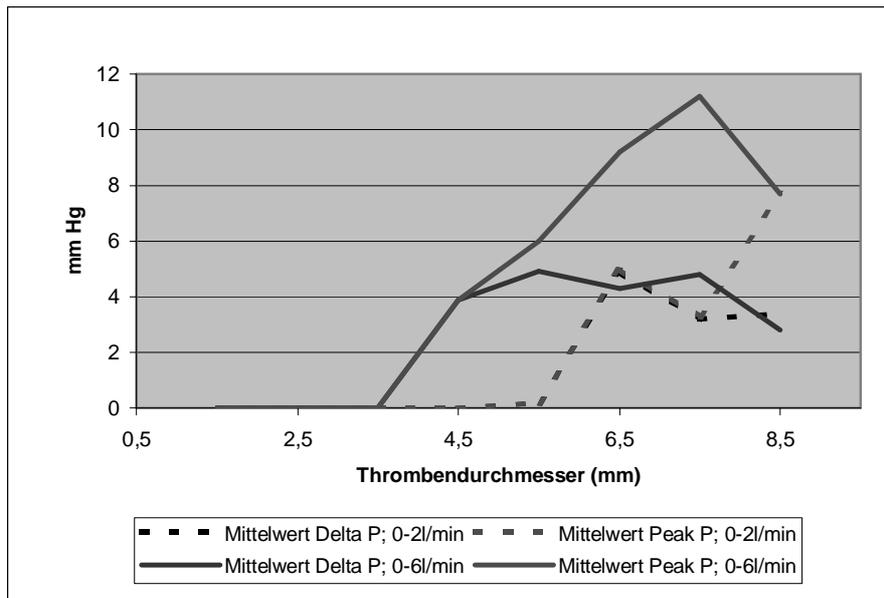
$$(7) r_D^4 = 3r_B^4$$

Der erste mit Testblock D vergleichbare Differenzdruckanstieg Δp im Testblock B ist somit bei einem Radius der Testvene von

$$(8) r_B = \sqrt[4]{\frac{r_D^4}{3}} \text{ gegeben.}$$

Für $r_D = 5,5$ mm (Venenradius in Block D bei erstem Druckanstieg) ist demnach $r_B \cong 4,2$ mm. Der daraus resultierende, zum Differenzdruckanstieg von $\Delta p \cong 4$ mmHg führende Thrombendurchmesser d muß demnach für Testblock B mindestens 5,8 mm betragen und somit mehr als 1 mm größer als bei den Druckanstieg auslösenden Thromben in Block D sein (s. Abbildung 39).

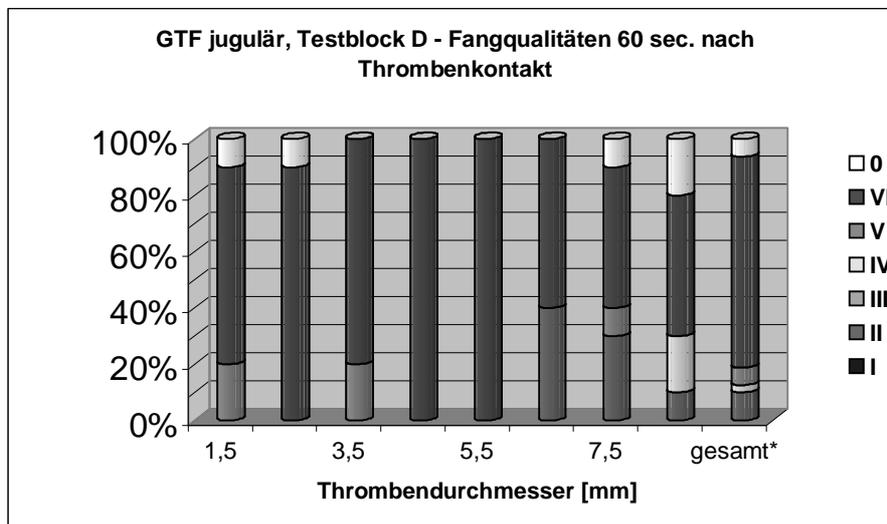
Trotz der in D auftretenden relativ hohen Differenz- und Spitzendruckbeträge blieb der Volumenstrom hier aufgrund der primär hohen Flußgeschwindigkeit weitgehend unbeeinflusst.



Delta P – Druckdifferenz zwischen den proximal und distal des Filters platzierten Druckabnehmern bei erfolgreich gefangenem Thrombus; Peak P - Spitzendruckdifferenz bei auftreffendem Thrombus

Abbildung 39: GTFjug – Druckverhältnisse im Testblock D (0-6 l/min) gegenüber Testblock B (0-2 l/min)

Fangqualität



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50 mm

Abbildung 40: GTFjug – Testblock D; Fangklassenverteilung, Übersicht

In mindestens 50% der Fälle des Testblock D wurden die auftreffenden Thromben vom GTFjug der Klasse VI entsprechend gefangen. Dabei ist dies für 4,5 und 5,5 mm Thromben die einzige Fangoption gewesen. Anders als im Standardtestblock B

wurden die Thromben ab 6,5 mm Durchmesser auch wieder in anderen Klassen gefangen. Aufgrund der relativ hoch liegenden Spitzendrucke bei Auftreffen der Thromben dieser Serien (durchschnittlich mindestens 7,7 mm Hg) kam es zum Auseinanderweichen der Filterstreben bei Thrombenkontakt.

Die relativ schlanken Thromben der 1,5 und 3,5 mm Serien wurden zu einem Großteil nach Passage der Filterspitze mit einem Ende so in den Konus geführt, daß sie dort durch die konvergierenden Streben eingeklemmt wurden. Die schnelle Strömung verhinderte dabei anfänglich eine Drehung des Thrombus an den Filterstreben senkrecht zur Flußrichtung. Erst nachdem der Thrombenkopf im Filterkonus fixiert war, ist der Thrombenschwanz durch die Strömung umgeschlagen und aus dem Filter herausgeführt worden.

Eine durchschnittliche Gesamtbetrachtung der Fangverteilung für den GTFjug im Testblock D ergibt folgende Reihenfolge: **Am häufigsten wurden mit 75% die Thromben in Klasse VI, danach mit 10% in Klasse II gefangen. 9% teilen sich auf die Klassen IV und V auf und 6% der Versuchsthromben konnten den Filter ungehindert passieren.**

Stenosegrade

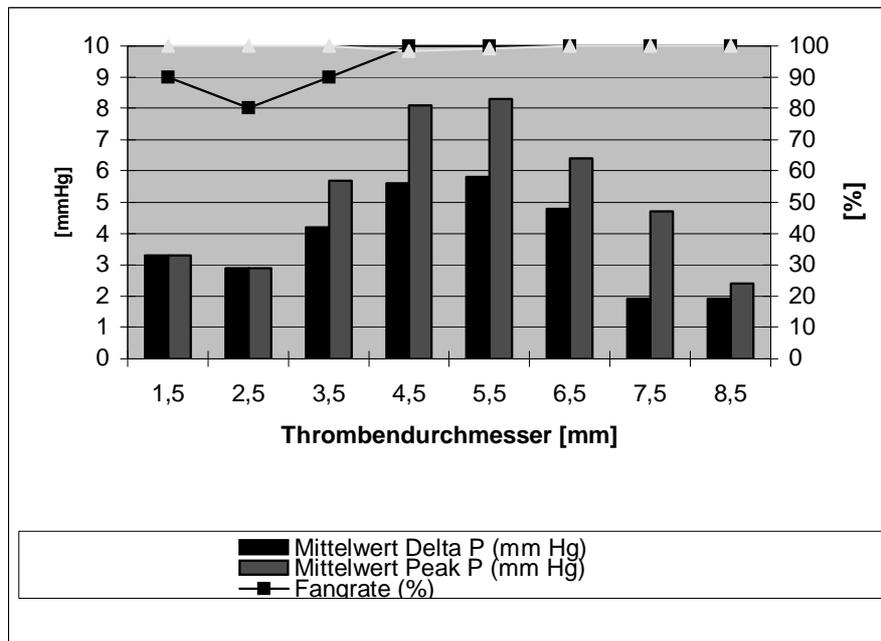
Aufgrund der hohen Flußgeschwindigkeit kann in D bereits bei 4,5 mm Thromben der erste hohe Differenzdruckanstieg (s. 9.1.4) beobachtet werden, der mit einer 60 prozentigen Stenosierung korreliert und somit der TMaxMS von 64% sehr nahe kommt. Im weiteren Verlauf des Testblocks D ($d > 4,5$ mm) lag die Stenosierung in den jeweiligen Serien weiterhin bei etwa 60%. Der nach caudal konvergierende Filter verhinderte dabei die TMaxMS, bei der die in Klasse VI gefangenen Testthromben in einer zur Flußrichtung senkrecht stehenden Ebene angenommen werden. Folglich wurden die Klasse VI-Thromben so an die Venenwand geleitet, daß **für $d > 4,5$ mm stets ein zentraler Venendurchfluß beobachtet werden konnte.**

9.1.5. Testblock E

Zwischen Testblock E und B lassen sich im Hinblick auf die jeweiligen Fangraten des GTFjug keine signifikanten Unterschiede erkennen ($p=0,699$). Die Gesamtfangrate in E ist mit 95% voll vergleichbar zu B (96%). Dabei konnte der geringe Einbruch der Fangrate bei Beschuß mit 2,5 mm Thromben auch in Block B beobachtet werden (s. 9.1.1). **Der vorplatzierte 5,5 mm Thrombus hatte hier somit keinen Einfluß auf die Fangraten.**

Dagegen wurden Druck und Volumenstrom deutlich in Folge der Klasse II Vorplatzierung beeinflusst. Durch den vorplatzierten Thrombus (TMinMS = 8%) war bereits vor Abschuß der Testthromben ein minimaler Differenzdruckanstieg zu registrieren.

Der durchschnittliche Differenzdruckanstieg in allen Testserien des E-Blocks betrug durchgehend mindestens 1,9 mmHg (s. Abbildung 41). Dabei traten die Höchstwerte sowohl für Differenz- (ca. 5,5 mmHg) als auch für Spitzendrucke (ca. 8 mmHg) bei 4,5 und 5,5 mm Thromben auf. Im Bereich von 3,5 bis 7,5 mm Thrombendurchmesser lagen die Spitzendruckbeträge dabei durchschnittlich um 2,2 mmHg über den Differenzdrucken.

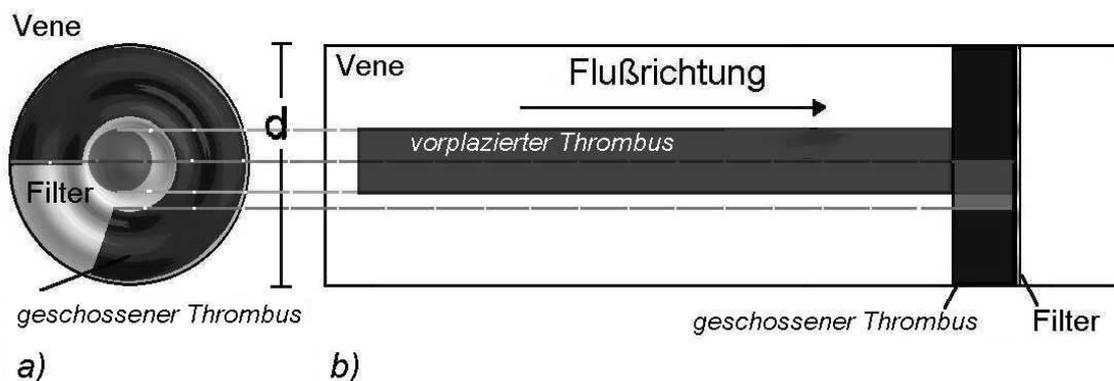


Delta P – Druckdifferenz zwischen den proximal und distal des Filters platzierten Druckabnehmern bei erfolgreich gefangenem Thrombus; Peak P - Spitzendruckdifferenz bei auftreffendem Thrombus

Abbildung 41: GTFJug – Doppelschußblock E; Fangraten, Druck – und Volumenstromverhältnisse

Für diese im Vergleich zum Standardtestblock B stark unterschiedlichen Druckphänomene scheint der vorplatzierte Thrombus verantwortlich zu sein. Dieser liegt als Klasse II Thrombus relativ instabil und anfällig gegenüber Zirkulationsänderungen in der Strömung. Bis zur 6,5 mm Durchmesser Serie führte das Auftreffen des zweiten Thrombus daher zum Umschlagen des Vorplatzierten zu Klasse VI.

Fixierungsphänomen



Betrag der Durchmesser des meist in Klasse VI gefangenen zweiten Thrombus mehr als 6,5 mm, so füllte der in Klasse II vor den Filter gefahrene vorplatzierte Thrombus die sonst frei bleibende Fläche nahezu vollständig aus. Somit wurde der Vorplatzierte durch die entstehende Nut fixiert und ein Umschlagen zu Klasse VI in diesem Fall verhindert.

Abbildung 42: Doppelschußtestblock; Fixierungsphänomen

Der damit verbundene größere Stenosegrad ging somit auch mit höheren Drucken im Vergleich zu Block B einher (s. Abbildung 42). Je größer dabei der zweite auftreffende Thrombus war, desto unwahrscheinlicher wurde ein Umklappen des Vorplazierten. Der meist in Klasse VI gefangene zweite Thrombus ermöglichte durch seine senkrecht zur Strömung stehende Position in gewisser Weise eine Fixierung des vorplatzierten Thrombenkopfes (s. Abbildung 42).

Da der auftreffende Thrombus über den gesamten Testblock nicht in Fortsetzung des Vorplazierten, sondern in unmittelbarem Kontakt zum Filter gefangen wurde, lag der Stenosegrad stets über der TMinMS. Der Druckanstieg betrug dabei mindestens 1,9 mm Hg.

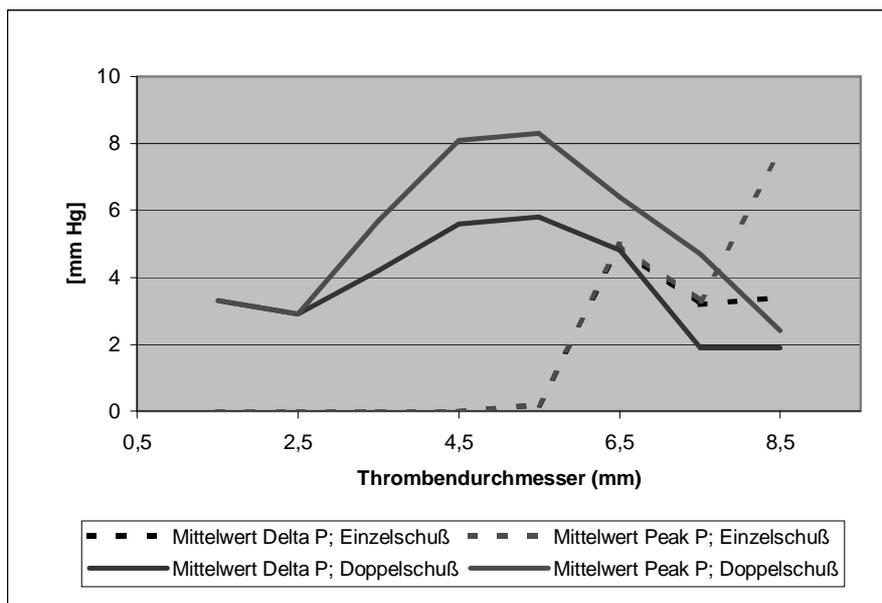


Abbildung 43: GTFjug; Druckverhältnisse in Testblock B (Einzelschuß) und E (Doppelschuß)

Fangqualitäten

Auch im Testblock E wurde die Mehrzahl der Thromben in Klasse VI gefangen (54%). Der Anteil der in Klasse II gefangen ist im Vergleich zum Standardtestblock B mit 20% deutlich erhöht. Durch den vorplatzierten Thrombus ein Umschlagen der auftreffenden Thromben < 4,5mm in einigen Fällen verhindern werden. In der 1,5 mm Serie wurde sogar zu 60% in Klasse II gefangen. Für 4,5 und 5,5 mm Thromben war gegenüber B eine Zunahme der in Klasse III gefangenen Thromben zu beobachten. Die sich in diesen Fällen im Filterkorb befindenden aufgeknaulten Thromben führten ihrerseits durch die Querschnittsverkleinerung der durchflossenen Vene zur Verstärkung des Druckanstieges.

Ab einem Thrombendurchmesser von 6,5 mm wurden die auftreffenden Thromben in nahezu 100% der Fälle der Klasse VI entsprechend gefangen. Das bereits oben angesprochene Fixierungsphänomen innerhalb dieser Serien scheint dabei für die Stabilität der Fangklassifikation bedeutsam zu sein.

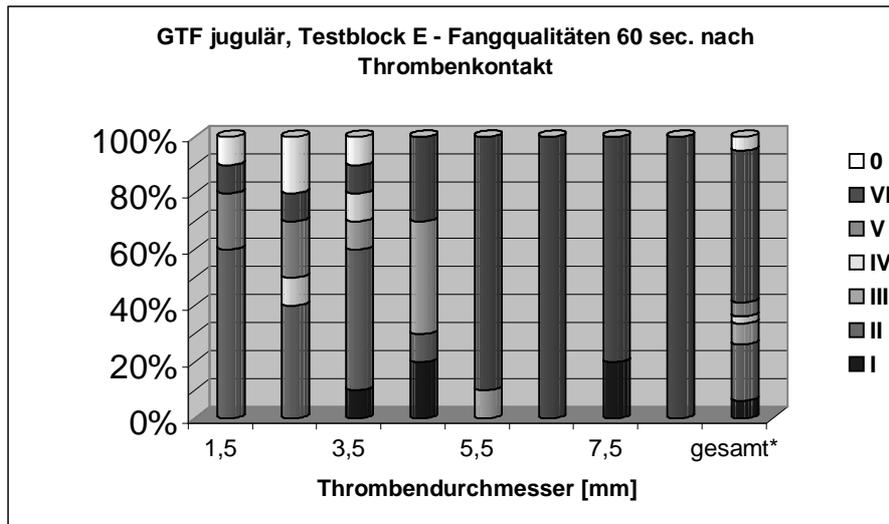


Abbildung 44: GTFjug – Doppelschußblock E; Fangqualitäten, Übersicht

Stenosegrade

Die Testvene war durch den vorplatzierten Thrombus noch vor Auftreffen der Versuchsthromben bereits um 8% stenosierte. Somit war bereits vor Abschluß der Testthromben ein minimaler Differenzdruckanstieg zu registrieren. Bei Auftreffen eines 1,5 mm Durchmesser Thrombus ist theoretisch eine Vergrößerung des Stenosegrades auf 15% möglich. Der beobachtete durchschnittliche Druckanstieg von 3,3 mm Hg korreliert jedoch mit einer 55%igen Stenosierung, die durch das Umschlagen des in Klasse II vorplatzierten Thrombus zu Klasse VI verursacht wurde. Mit zunehmendem Thrombendurchmesser kam immer mehr das oben beschriebene Fixierungsphänomen zum Tragen. Ein Umschlagen des vorplatzierten Thrombus nach Klasse VI wurde somit jedoch verhindert und ein größerer Durchfluß als in vergleichbaren Serien des Standardtestblocks B ermöglicht.

9.1.6. Testblock F

Die Gesamtfangrate liegt im Testblock F mit nahezu 22% deutlich signifikant ($p < 0,001$) unter der des Standardtestblocks B (s. Abbildung 55).

Allgemein fällt auf, daß sich die Fangraten bei Beschuß des GTFjug mit bis zu 20 Thromben pro Serie in den meisten Fällen um mindestens 20% unter der vergleichbaren Situation bei Beschuß mit nur 10 Thromben befinden. Wie Abbildung 46 zeigt, wurden in der Mehrzahl der Testserien die maximalen Fangraten bereits innerhalb der ersten 10 geschossenen Thromben erreicht. Der weitere Beschuß führte aufgrund der sich aufbauenden Stenose und der damit verbundenen Spitzendruckentwicklung zum Verlust bereits gefangener Thromben.

Der GTF ist dabei so konstruiert, daß die Stenosierung in allen Serien zwischen 45 und 66% gehalten wurde und die Differenzdruckanstiege zwischen 1,6 und 3,2 mm Hg lagen (s. Abbildung 49).

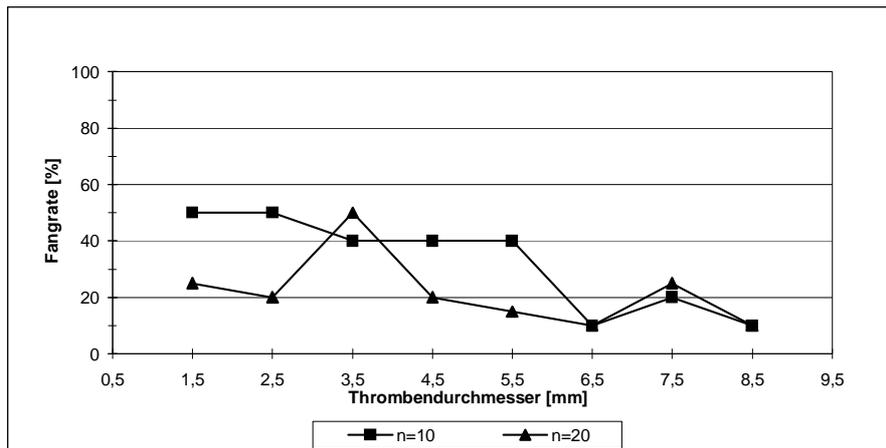


Abbildung 45: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F, Fangraten; Übersicht

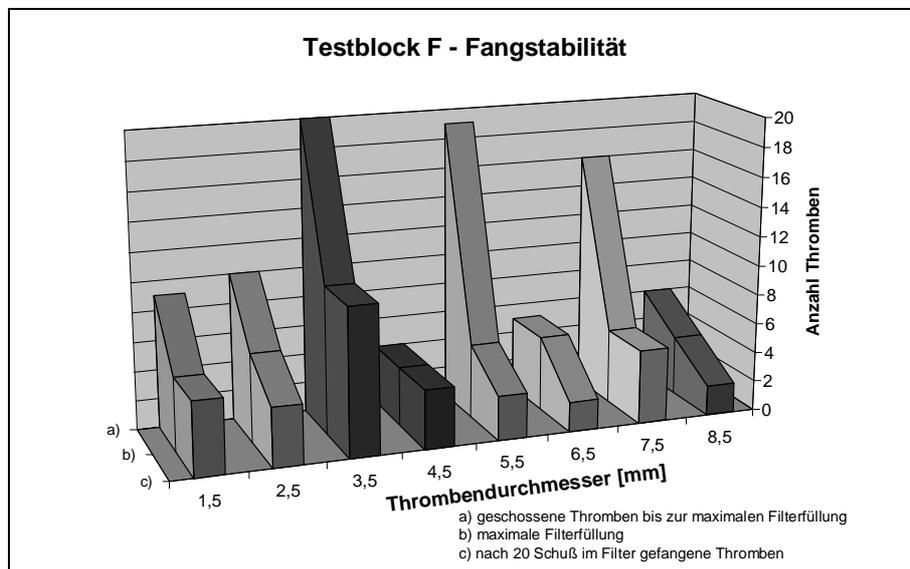


Abbildung 46: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F; Fangstabilität

Je größer das primär im Filter festgehaltene Thrombenvolumen, desto größer waren auch die mittleren Spitzendruckbeträge (bis 9,6 mm Hg bei 7,5 mm Thromben). Hierbei kam es jedoch vermehrt zur Fragmentierung, bzw. zum Entweichen bereits gefangener Thromben. Somit wurden Stenosierung (ca. 45%) und Differenzdruckbeträge (ca. 2 mm Hg) ab einem bestimmten Punkt weitgehend stabil gehalten (s. Abbildung 47, Abbildung 53). Ein maximal haltbares Volumen, nach dessen Erreichen es zur druckbedingten Fragmentierung oder zum Entweichen der bereits gefangenen Thromben kommen würde, läßt sich dabei allerdings nicht ausmachen. **Die vom Filter maximal festgehaltenen Thrombenvolumina stiegen mit zunehmendem Thrombendurchmesser nahezu stetig** (s. Abbildung 48).

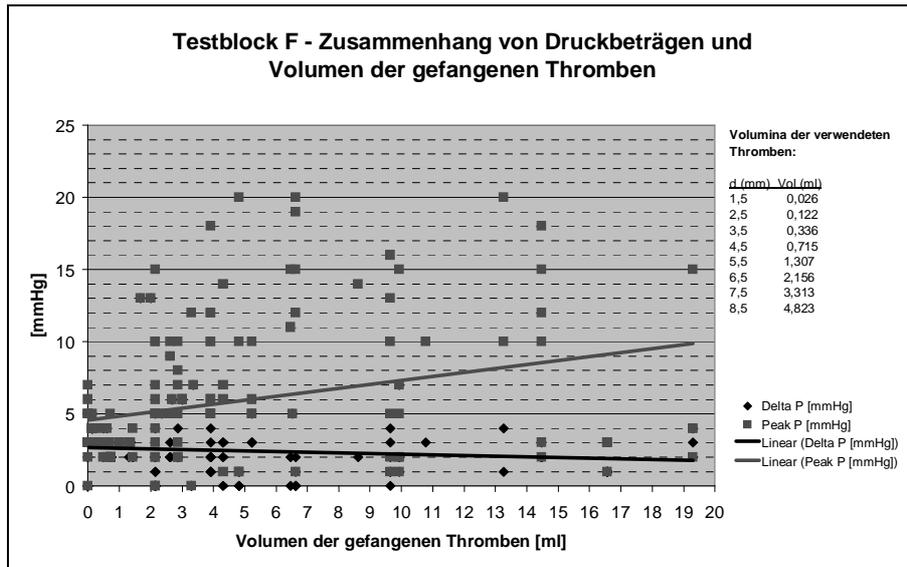


Abbildung 47: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F – Druckentwicklung

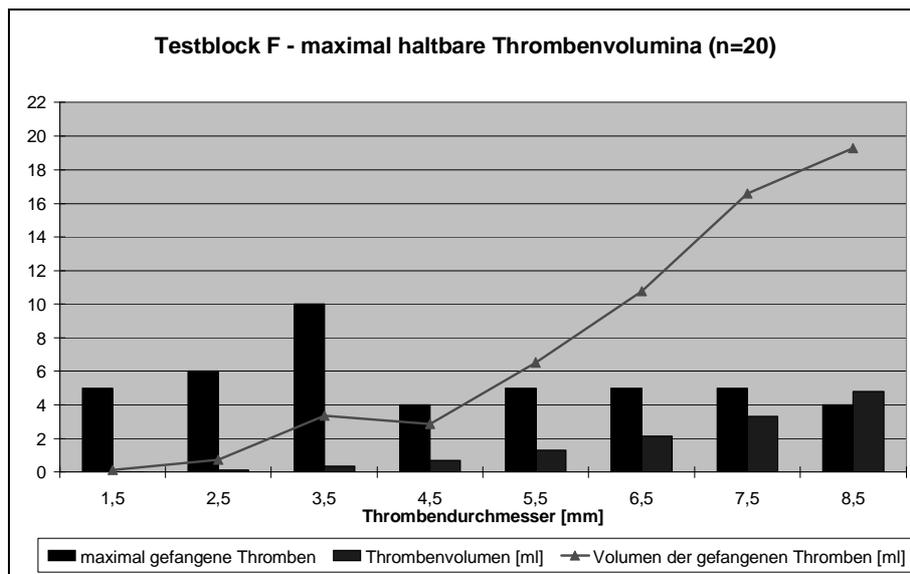
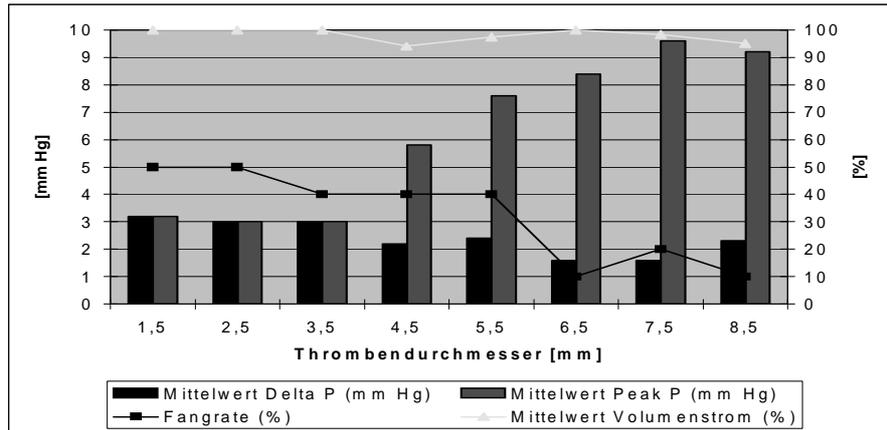


Abbildung 48: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F - Thrombenvolumina

Bei 9.1.5 konnte gezeigt werden, daß sich die Fangraten im Doppelschußblock E nicht signifikant von denen des Standardtestblocks B unterscheiden (s. Abbildung 55). Ein bereits gefangener Thrombus beeinflusst das weitere Fangverhalten nicht schwerwiegend. In Block F konnte dagegen beobachtet werden, daß die Wahrscheinlichkeit jeden weiteren Thrombus im Filter festzuhalten, mit der Anzahl bereits gefangener Thromben ab nimmt. So hat der GTF in den Fällen von F in denen nur noch ein Thrombus im Filter festgehalten war, den nächsten zu 59% gehalten. Waren allerdings bereits 7 Thromben vom Filter aufgehalten, sank die Fangwahrscheinlichkeit für den folgenden Thrombus auf 10% (s. Abbildung 50 u. Tabelle 25).



Delta P – Druckdifferenz zwischen den proximal und distal des Filters platzierten Druckabnehmern bei erfolgreich gefangenem Thrombus; Peak P - Spitzendruckdifferenz bei auftreffendem Thrombus. Der im Rahmen des Mehrfachschußtestblocks an den Filter gebrachte, in Klasse II vorplatzierte, 5,5 * (5,5 * 10) mm Thrombus führt infolge einer TMinMS von 8% bereits vor Abschluß der Testthromben zu einem minimalen Differenzdruckanstieg.

Die Spitzendruckbalken geben in diesem Fall den durchschnittlichen, kurzfristigen Druckanstieg bei Auftreffen eines erneuten Testthrombus der jeweiligen Serie wieder. Die Mitteldruckbalken dagegen zeigen die durchschnittliche Drucksituation vor dem Filter wie sie sich nach Auftreffen der jeweiligen Testthromben des stets einige Thromben gefangen haltenden Schirmes einstellt.

Abbildung 49: GTF jug, Mehrfachschußblock F (n = 10); Fangraten, Druck – und Volumenstromverhältnisse

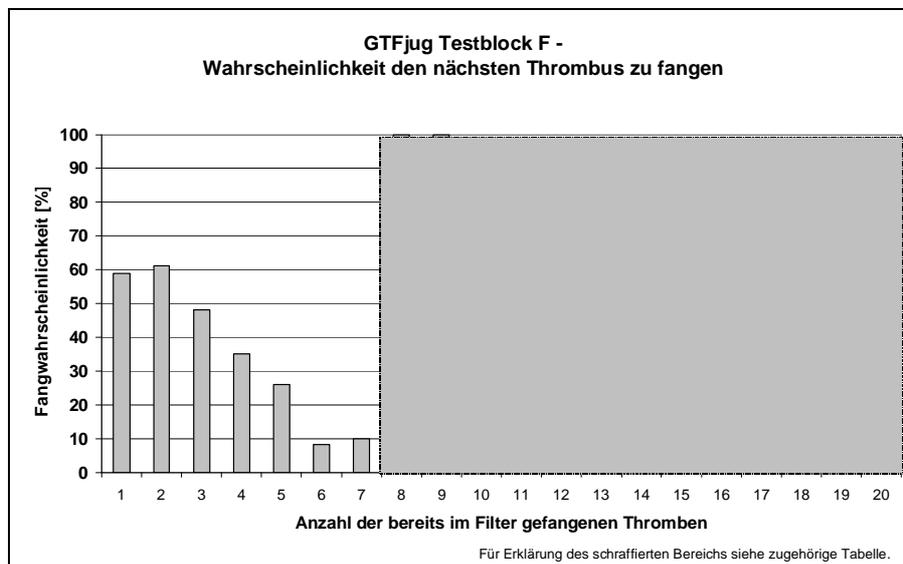


Abbildung 50: GTFjug - Mehrfachschußtestblock F – Fangwahrscheinlichkeiten

Über den gesamten Mehrfachschußtestblock F gesehen, war die Situation, daß sich vier Thromben im Filter befinden mit 25% am häufigsten. Die Zahl der maximal vom Filter zurückgehaltenen Thromben schwankte somit zwischen 3 und 6 (s. Abbildung 51).

vom Filter aufgehaltene Thromben	kommt in n Fällen vor	davon nächsten Thrombus gefangen	Fangwahrscheinlichkeit [%]
1	17	10	59
2	18	11	61
3	27	13	48
4	40	14	35
5	27	7	26
6	24	2	8
7	10	1	10
8	1	1	100
9	1	1	100
10	2	1	50
11	1	0	0

Tabelle 25: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F - Fangwahrscheinlichkeiten

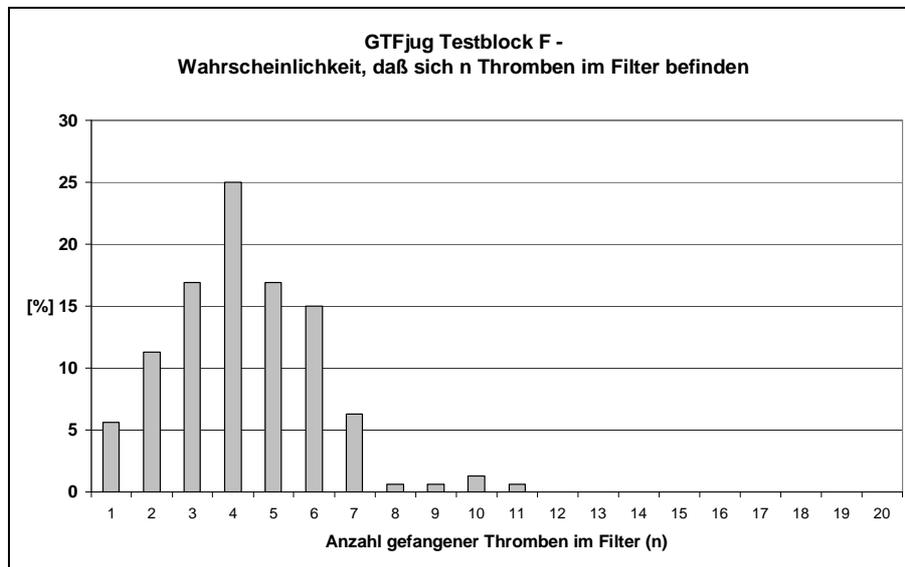


Abbildung 51: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F

Die Filterfunktion des GTFjug war im Mehrfachschußblock F somit also scheinbar weniger durch das Thrombenvolumen, als vielmehr durch die Anzahl der zurückgehaltenen Thromben gleichen Durchmessers limitiert. Das maximal vom Filter gehaltene Volumen betrug in der 8,5 mm Testserie sogar 19,3 ml, welches 742 vergleichbaren Thromben vom Durchmesser 1,5 mm oder 57 vom Durchmesser 3,5 mm entspräche. Da die gefangenen Versuchsthromben nicht aneinander haften und gegeneinander am Filter verschieblich sind, kam es tendenziell bei einem Spitzendruckanstieg > 12 mmHg zum Entweichen mindestens eines gefangenen Thrombus (s. Abbildung 53). Ab einem Durchmesser von $> 4,5$ mm konnten die Thromben weniger problemlos durch die Filterstreben entweichen; es kam somit zur vermehrten Druck-induzierten Thrombenfragmentierung (s. Abbildung 52 u. Abbildung 54).

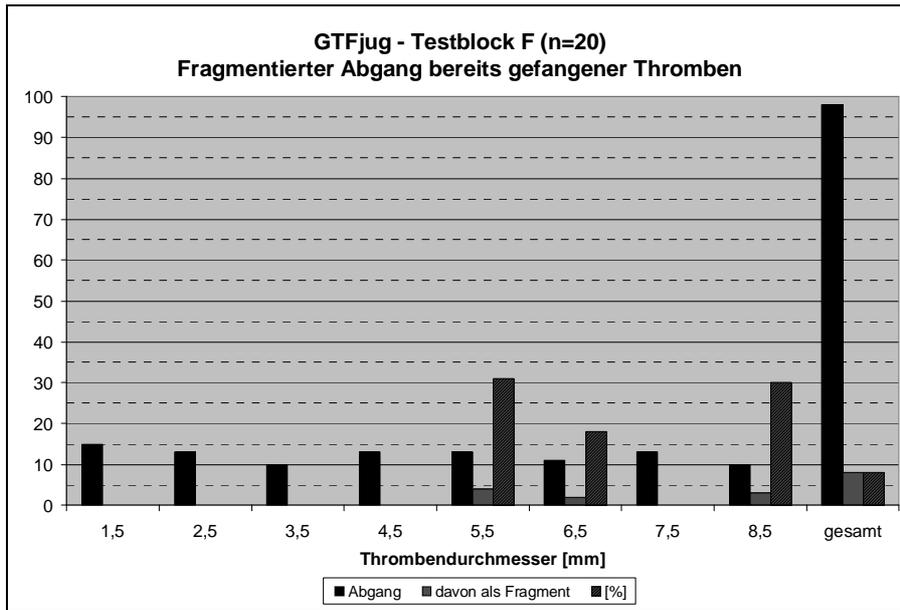


Abbildung 52: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F; Thrombenfragmente
 Dabei fallen insbesondere zwei Fragmentierungsspitzen bei 5,5 mm und 8,5 mm Durchmesser Thromben auf, bei denen der vollständige durch Fragmentierung verursachte Thrombenabgang etwa 30% betrug.
 Die Spitzendruckbeträge lagen in diesen Fällen stellenweise zwischen 15 und 20 mm Hg (s. Abbildung 54).

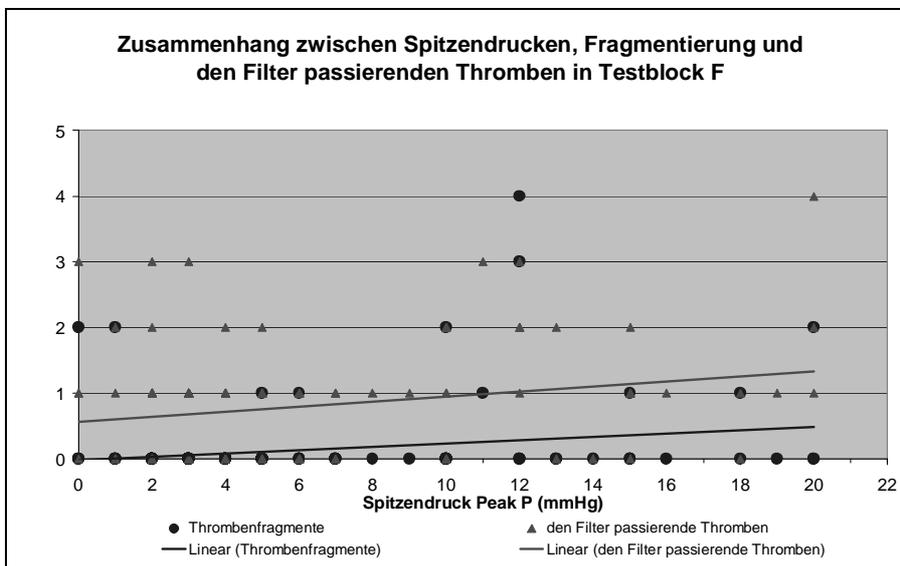


Abbildung 53: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F; Fragmentierungsentwicklung I

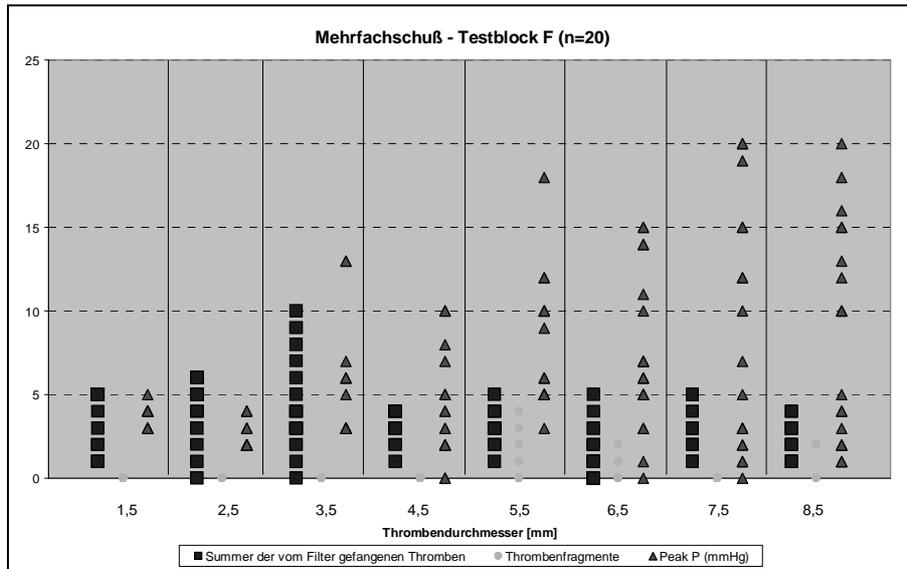


Abbildung 54: GTFjug – Mehrfachschußtestblock F; Fragmentierungsentwicklung II

9.1.7. Vergleich der Testverfahren A - F

Die Mittelung aller Versuchsergebnisse ergibt für den GTFjug eine durchschnittliche Gesamtfangrate von 68%. Dabei erzielt der Filter im Doppelschußtestblock mit 95% die höchste und im Mehrfachschußtestblock mit 22% die niedrigste Rate. In den Einzelschußtestblöcken liegt der GTF jug im Mittel mit 85% ebenfalls deutlich über seiner durchschnittlichen Gesamtfangrate.

Wie Abbildung 56 zeigt, unterscheiden sich die Ergebnisse von Testblock C und F signifikant von denen des GTFjug im Standardblock B. Somit hatten der Durchmesser der Testvene und die Anzahl der pro Serie auf den Filter geschossenen Thromben einen signifikanten Einfluß auf die Filterfunktion. Dabei stellte sich der Unterschied erst ein, als bereits mehr als ein Thrombus vom Filter gefangen gehalten wurde (s. 9.1.5 u. 9.1.6).

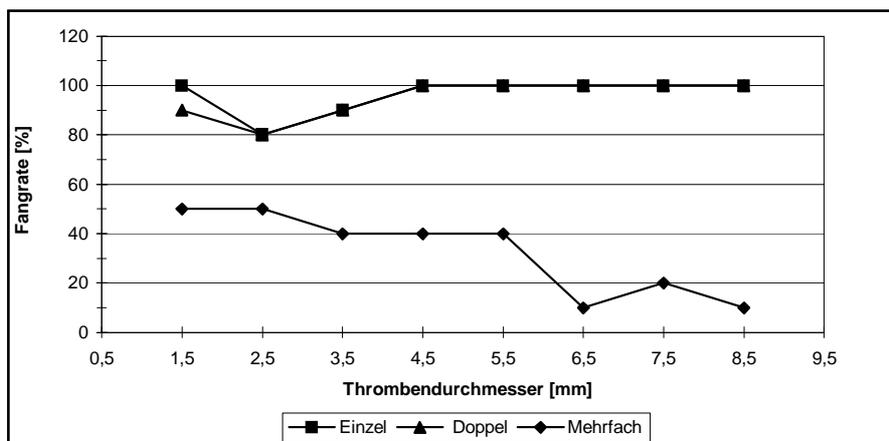
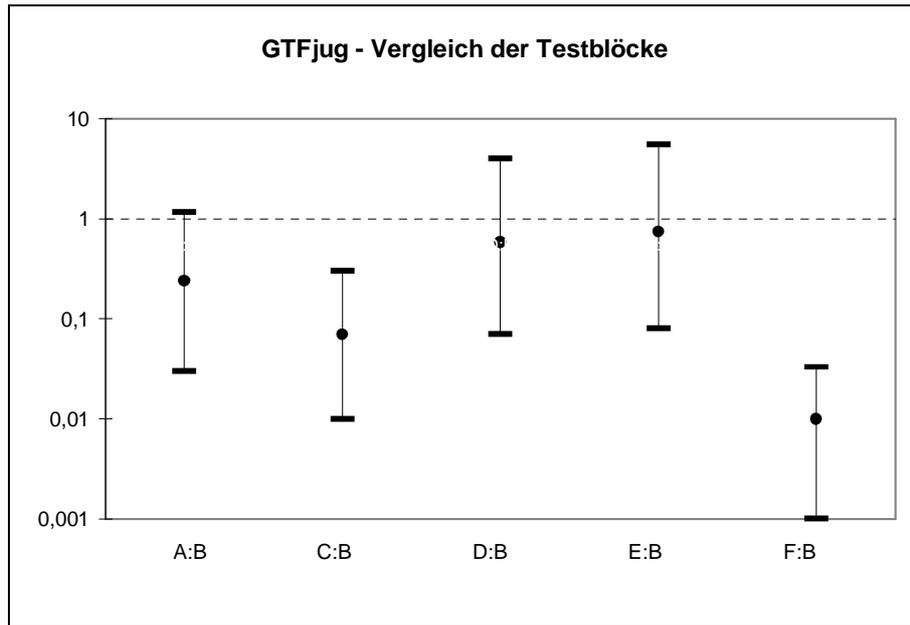


Abbildung 55: GTFjug - Vergleich der Testblöcke B,E und F (n=10)



LR-Test für Unterschiede zwischen den Testblöcken: X-Quadrat=267,04; 5 DF; p-Wert <0,001; Konfidenzintervalle sind für den $(1-(0,05/5))=99\%$ Bereich angegeben, da der Einfluß von 5 Testblöcken im Hinblick auf Testblock B verglichen wird (Bonferroni-Adjustment).

Abbildung 56: GTFjug – Unterschiede zwischen den Testblöcken

9.1.8. GTF – Testung von femoral (GTFfem)

Um eventuelle Unterschiede, die sich durch den ebenso transfemorale möglichen Zugang einiger Vena cava Filter ergeben können aufzudecken, ist der Günther temporary Vena cava Filter ebenfalls mit transfemoralem Zugang getestet worden (GTFfem). Dabei wurde der Weg über die rechte Vena femoralis der Versuchsanlage gewählt, da auch in vivo aufgrund der anatomischen Fortsetzung der V. femoralis dextra in die untere Hohlvene die Einführung über die rechte Leiste empfohlen wird.

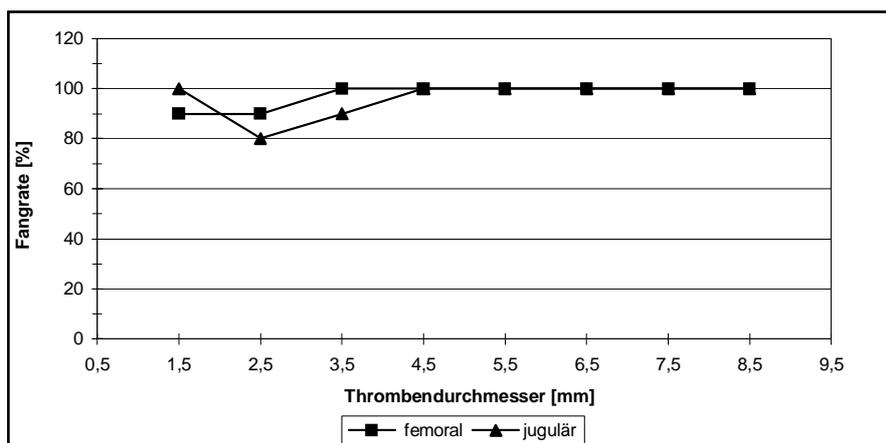
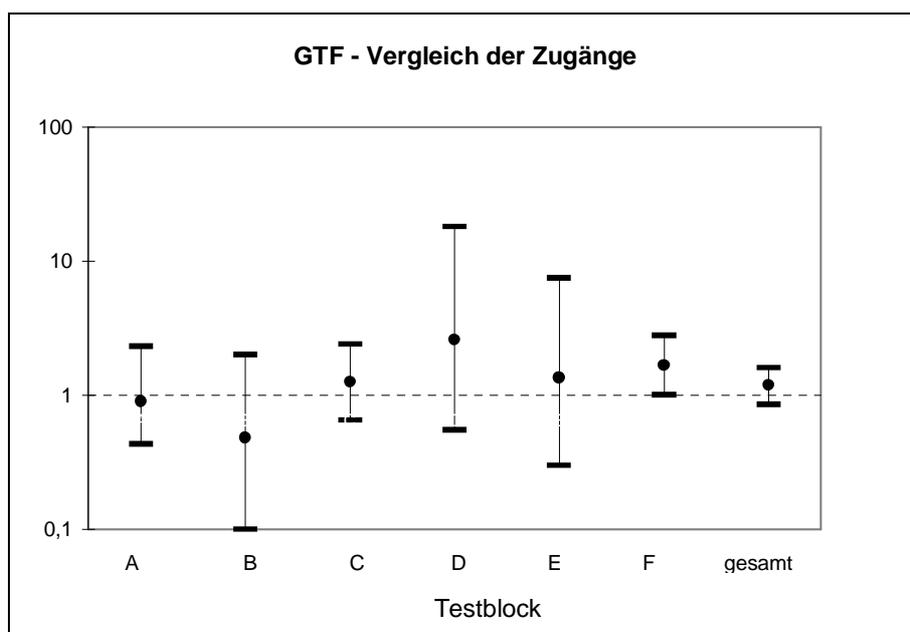


Abbildung 57: GTF Standardtestblock B - Vergleich von transfemoralem und transjugulärem Zugang

In den Testblöcken A – E gab es insgesamt keinen signifikanten Unterschied zwischen dem transjugulären und transfemoralem Zugang des Filters (s. Abbildung 57 u. Abbildung 58). Die meisten den Filter in seiner Funktion beeinträchtigenden Phänomene (z.B. Stenosierung, Druckanstiege, etc.) waren unabhängig vom Zugangsweg identisch. Für das 99%-Bereich-Konfidenzintervall mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ergab sich allerdings für die Ergebnisse des Mehrfachschußtestblocks F ein geringer signifikanter Unterschied zum transjugulären Vergleichsblock (s. Abbildung 58).



LR-Test für Unterschiede zwischen den Testblöcken: X-Quadrat=267,04; 5 DF; p-Wert <0,001; Konfidenzintervalle sind für den $(1-(0,05/5))=99\%$ Bereich angegeben (Bonferroni-Adjustment).

Abbildung 58: GTF – Einflüsse des Zugangs auf die Filterfunktion in Bezug auf den Standardzugang von transjugulär

Um den Katheter-bedingten distalen Isthmuseffekt der rechten Seite zu umgehen (s. 9.1.8.1), wurden alle 20 Thromben der jeweiligen Serien **von der linken V. femoralis in die Versuchsanlage eingebracht**.

Wie durch weitere Testungen bestätigt, zeigte die Filterfunktion jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Abschußseiten (s. 10.1.8.2).

Der von transfemorale plazierte GTF wies vor allem im Bereich der mittleren Thrombendurchmesser (3,5 u. 4,5 mm) eine um 40% bessere Gesamtfangrate als bei transjugulärem Zugang in der ersten Hälfte des Testblocks (n=10) auf (s. Abbildung 59). Es ist anzunehmen, daß der Führungskatheter einen stabilisierenden Einfluß auf die vor dem Filter festgehaltenen Thromben ausübte. Somit scheint die druckabhängige Bewegung der Thromben in diesen Fällen mit weniger Freiheitsgraden verbunden und die Wahrscheinlichkeit eines Entweichens vermindert gewesen zu sein.

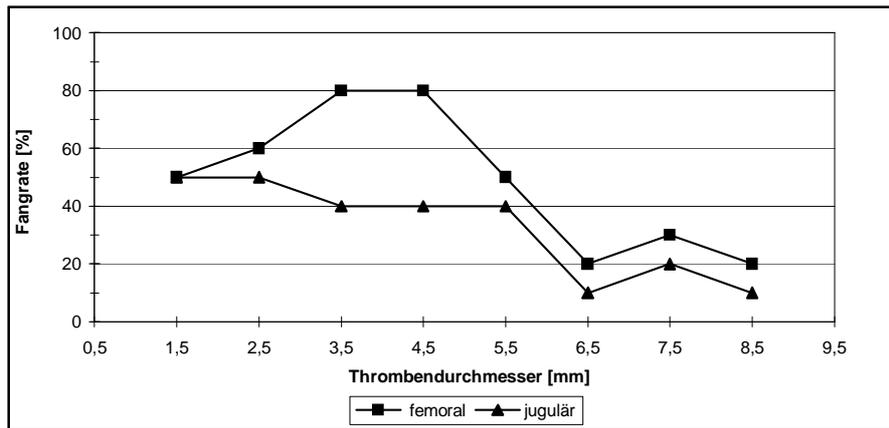


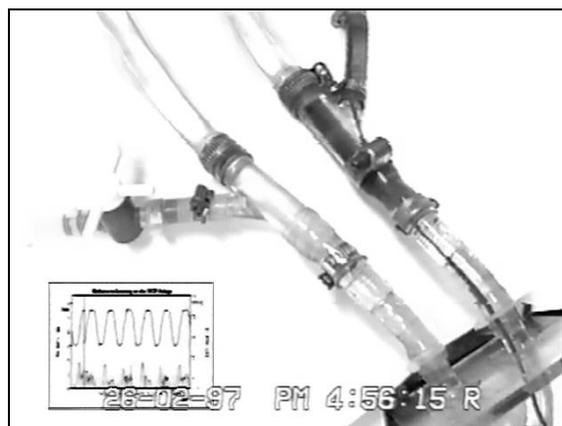
Abbildung 59: GTF - Testblock F (n=10); Vergleich Zugang transfemoral zu transjugulär

9.1.8.1. Distaler Isthmuseffekt, Filterschienung, Filterachsendeivation

Der von der rechten V. femoralis bis in die Test-Hohlvene herreinragende Führungskatheter des GTF bringt drei für die Filterfunktion wichtige Veränderungen mit sich:

1.) Durch den Katheter in der rechten V. femoralis läßt sich eine **artifizielle Stenosierung** beobachten, die im folgenden als **distaler Isthmuseffekt** benannt wird und zur Beschreibung einer 7. Fangklasse führte (s. 0).

VII		<p>Der Thrombus (> 3,5mm) wird durch die Katheter-bedingte Stenosierung der rechten V. femoralis festgehalten.</p>
------------	--	---



Der blaue 7,5 mm Versuchsthrombus kann den Katheter-ausgefüllten-Raum nicht mehr passieren.

Abbildung 60: GTFfem - Distaler Isthmuseffekt

2.) Der kurz vor dem Filter annähernd als parallel zur Flußrichtung stehende Filterkatheter kann zu einer gewissen **Schienung der aus der rechten V. femoralis kommenden, auftreffenden Thromben** führen (s. Abbildung 61).

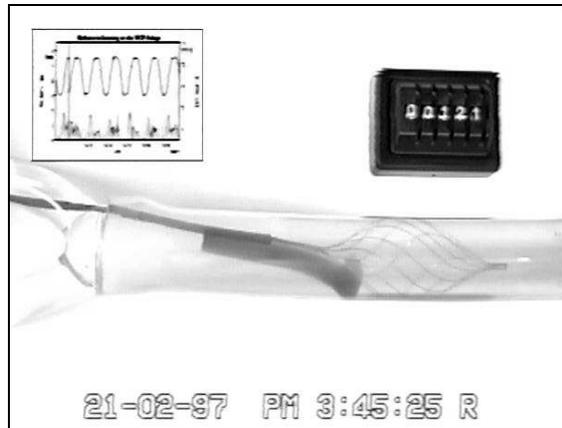
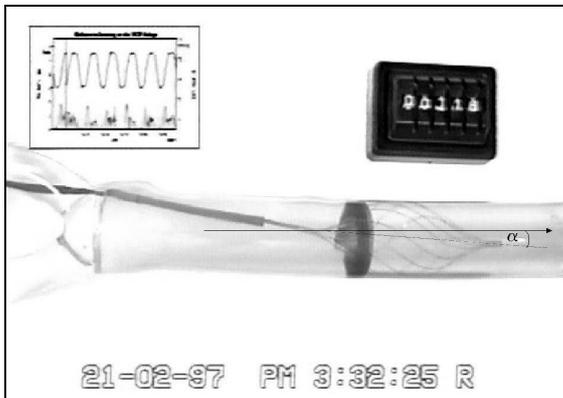
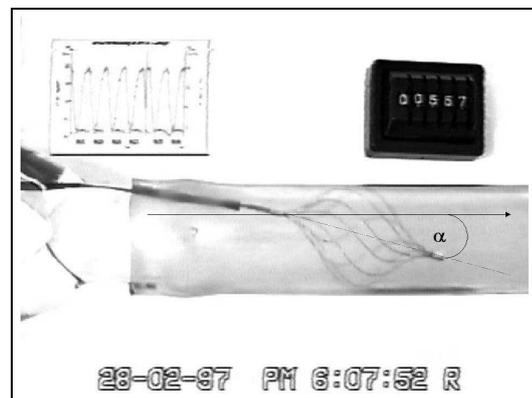


Abbildung 61: GTFfem – Katheter als Leitschiene

3.) Um die Filterachse möglichst parallel zur Flußrichtung zu platzieren, ist für den transfemorale Zugang ein Filter-Bifurkations-Abstand von 70 mm gewählt worden. In Abhängigkeit vom Venendurchmesser ließ sich jedoch aufgrund des relativ starren Führungskatheters **eine Deviation der Filterachse von 5-16° zur Flußrichtung in Verlängerung des Katheters bei transfemoralem Zugang** nicht vermeiden. Daraus resultierten somit vor allem bei größer werdendem Venendurchmesser (z.B. Testblock C) unterschiedlich große Fangflächen am Filter. Eine vollständige Ausfüllung der Vene durch den Filter bleibt hier sogar aus (s. Abbildung 62).



a) $\alpha = 5^\circ$, Winkel der Filterachsendevidation des GTFfem bei einem Venendurchmesser von 20 mm



b) $\alpha = 16^\circ$, Winkel der Filterachsendevidation des GTFfem bei $d = 28$ mm

Abbildung 62: GTFfem – Filterachsendevidation

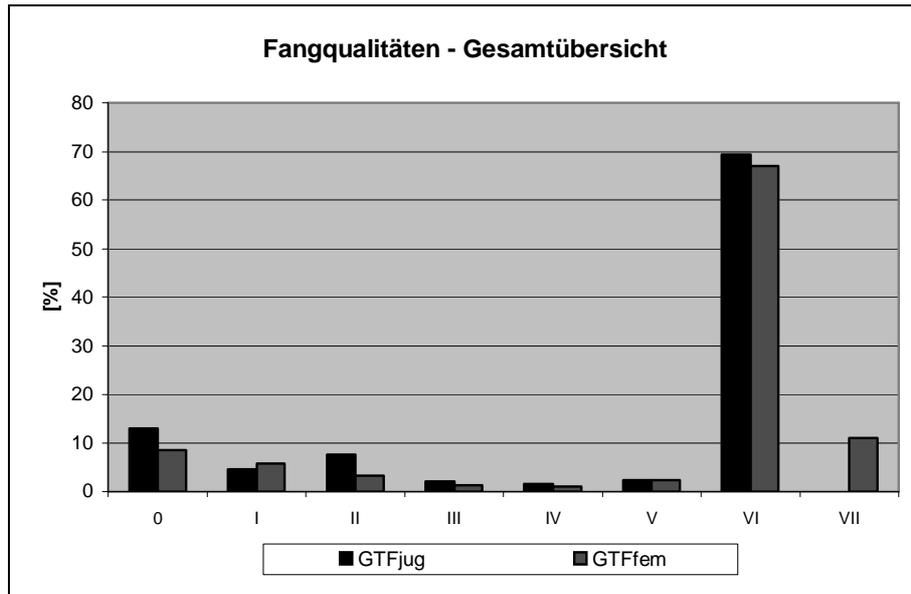


Abbildung 63: Fangklassifikation - Vergleich

Abbildung 63 zeigt, daß hinsichtlich der auftretenden Fangqualitäten kein wesentlicher Unterschied zwischen dem Zugang von transfemorale und der Standardsituation von transjugulär besteht. Der einzige Unterschied ist die Benennung einer neuen Fangklassifikation für den GTFfem, verursacht durch den sog. distalen Isthmuseffekt (s.o.).

9.1.8.2. GTFfem – Vergleich der Abschußseiten

Für den GTFfem ist im Mehrfachschußtestblock F aufgrund des distalen Isthmuseffektes ein seitenabwechselnder Beschuß wie im Vergleichsblock F von transjugulär nicht möglich gewesen. Die **Testblöcke A-E der transjugulären Testung sind deshalb bezüglich der Fangraten in Abhängigkeit von der Abschußseite auf signifikante Unterschiede hin untersucht worden.** Da dabei keine signifikanten Veränderungen der Filterfunktion nachgewiesen werden konnten ($p=0,161$), ist dieses Ergebnis auf den Mehrfachschußblock F beim GTFfem übertragen, und die Testung in diesem Fall vollständig ($n=20$) von der linken V. femoralis aus durchgeführt worden.

9.2. Novamedical TF-40 (NM TF-40)

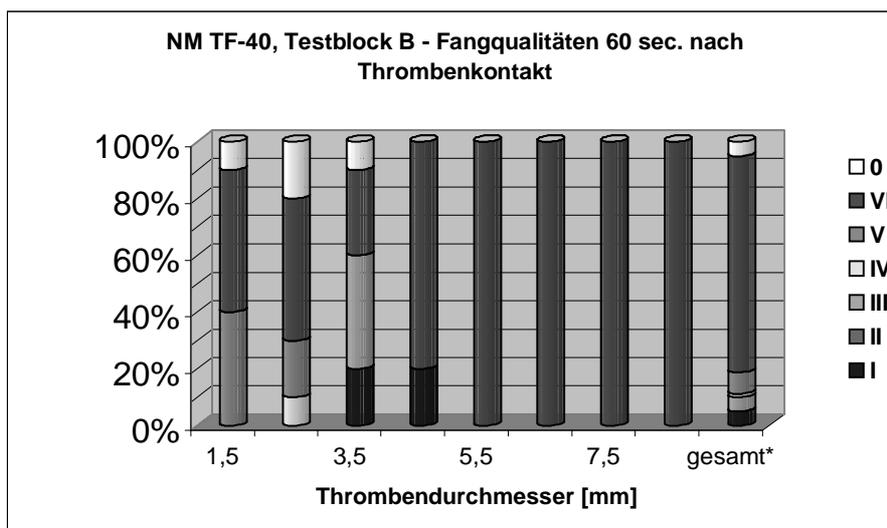
Die Gesamtbetrachtung aller Testblöcke (A-F) ergibt für den NM TF-40 mit 68% Fangrate ein zum GTFjug identisches Ergebnis. Nur im Einzelvergleich ist in Block E die Fangrate des NM TF-40 mit 75% signifikant niedriger ($p < 0,001$) als die des GTFjug (95%) (s. 9.2.5.).

9.2.1. Standardtestblock B

Die durchschnittliche Gesamtfangrate des NM TF-40 im Testblock B betrug 95%. Der Filter konnte ab einem Thrombendurchmesser von mind. 4,5 mm die auftreffenden Thromben zuverlässig zu 100% aufhalten.

Fangqualitäten

Abbildung 64 zeigt, daß die auftreffenden Thromben in allen Testserien des NM TF-40 Standardtestblocks an erster Stelle wie beim GTFjug in mindestens 76% der Fälle Klasse VI entsprechend gefangen wurden. An zweiter Stelle stehen mit 8% die in Klasse V gefangenen Thromben.



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50mm

Abbildung 64: NM TF-40 – Standardtestblock B; Fangqualitäten, Übersicht

Stenosegrade

Erst in der 8,5 mm Thromben-Serie konnte eine max. 40 prozentige Stenosierung der Testvene beobachtet werden. Diese fällt im Vergleich zum GTFjug jedoch kaum ins Gewicht (vgl. 0).

Filterstauchung

Ab einem Thrombendurchmesser von 6,5 mm ist bei 100%iger Fangrate ein Anstieg der mittleren Spitzendrucke zu beobachten gewesen. Es kam somit im Gegensatz zum GTFjug zu einer Stauchung des Filters in der 8,5 mm Serie um durchschnittlich 3 mm (Range 0-30 mm) nach cranial.

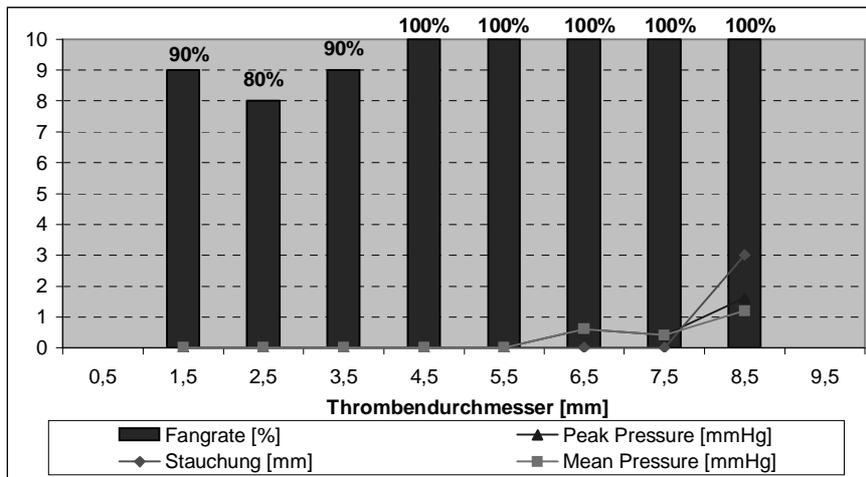


Abbildung 65: NM TF-40 – Standardtestblock B; Fangraten, Druck- und Stauchungsverhältnisse

Obwohl sich GTFJug und NM TF-40 in der Konstruktion sehr ähneln (s. 8.7.2), war ein Stauchungsphänomen beim GTFJug nicht zu beobachten. Als **ursächlich** hierfür ist **die labilere Führungskatheterkonfiguration des NM TF-40** zu bewerten, die bei entsprechender Druckentwicklung zur Filterstauchung führt (0,9 mm kunststoffbedampfter Stahl in einem 4 French Teflon® Tubus gegenüber 0,97 mm rostfreier Stahl in einem 5 French Polyethylen-Tubus beim GTFJug).

9.2.2. Testblock A

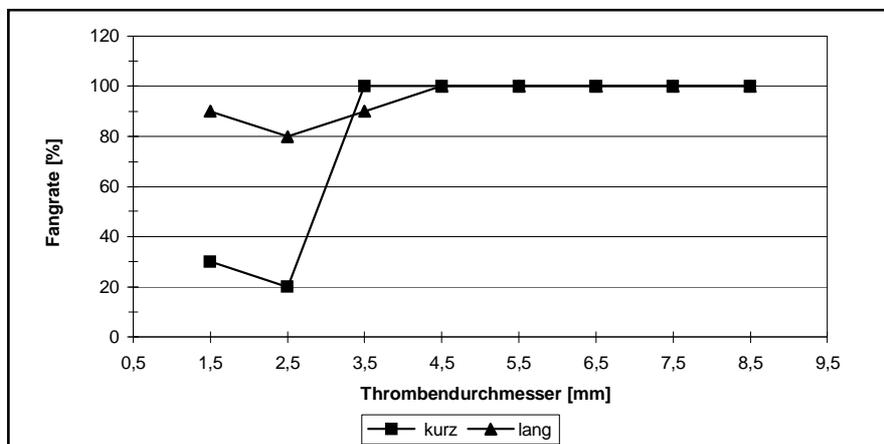


Abbildung 66: NM TF-40 – Testblock A (kurz) gegen B (lang)

Das Fangverhalten des Filters unterscheidet sich zwischen den Testblöcken A und B insgesamt **grenzwertig signifikant** ($p=0,006$). Die Gesamtfangrate für Block A lag mit 81% unter der Fangrate des Standardtestblocks B (95%). **In Block A zeigte sich bereits ab einem Thrombendurchmesser von mind. 3,5 mm eine zu 100% verlässliche Filterfunktion** (s. Abbildung 66). Während des gesamten A-Blocks

konnten im Vergleich zu B keine Druckveränderungen in der Testvene beobachtet werden (vgl. 9.1.2).

Fangqualitäten

Ab einem Thrombendurchmesser von 6,5 mm wurden die auftreffenden Thromben zu 100% der Klasse VI entsprechend gefangen. Wie beim GTFjug werden die Thromben in Block A ausschließlich in den Klassen I und VI festgehalten. Somit ergibt eine durchschnittliche Gesamtbetrachtung der Fangverteilung **mit 56% an erster Stelle die in Klasse VI** und mit 25% an zweiter Stelle die in Klasse I gefangenen Thromben.

9.2.3. Testblock C

Die Gesamtfangrate des NM TF-40 liegt im Einsatz in der 28 mm-Testvene mit **74% signifikant ($p < 0,001$) unter der des Standardtestblocks B (95%)** (s. Abbildung 67). Erst ab einem Thrombendurchmesser von 5,5 mm wurden die auftreffenden Thromben in beiden Testblöcken zu 100% festgehalten. Bis zu diesem Punkt lag die durchschnittliche Fangrate in Block C in weiten Teilen zu 43% unter der des Standardtestblock B. **Durch den größeren Testvenendurchmesser ist dem Filter die Möglichkeit zur vollen Ausdehnung gegeben. Somit nimmt der Abstand der Filterstreben von 4 auf maximal 7 mm zu.** Hierdurch ist auch ein Entweichen der 4,5 mm Thromben in moderater Strömung (2 l/min) gegenüber der Standardsituation in B noch wahrscheinlich. Auch im C Block ließen sich im Vergleich zu B keine registrierbaren Druckveränderungen in der Testvene beobachten.

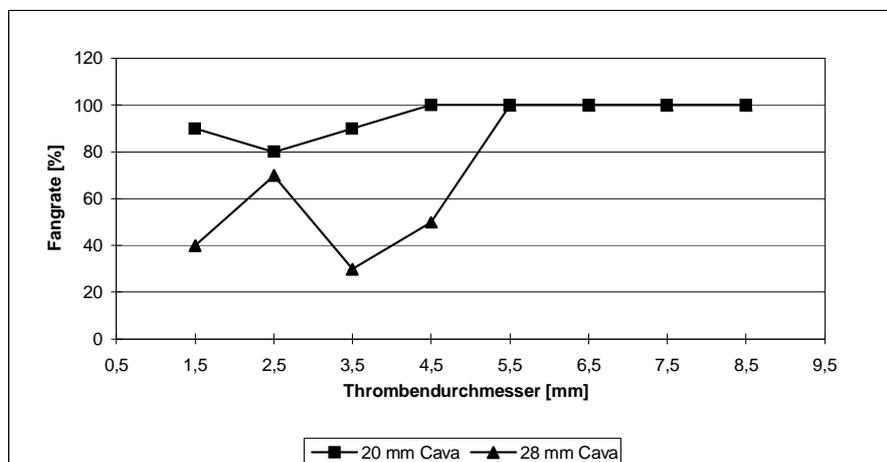


Abbildung 67: NM TF-40 Testblock C (28 mm) gegen B (20 mm)

Fangqualitäten

Wie bereits im Standardtestblock B nehmen die in Klasse VI vom Filter aufgehaltenen mit nahezu 63% den größten Teil der gefangenen Thromben ein. Klasse II trägt mit 8 % nur in einem geringen Ma zu den Fangqualitäten des NM TF-40 bei.

9.2.4. Testblock D

Zwischen den Testblöcken D (0-6 l/min) und B (0-2 l/min) besteht bezüglich der Fangraten des Filters insgesamt kein signifikanter Unterschied ($p=0,346$). Die Gesamtfangrate für D ist mit 91% vergleichbar zu B (95%). Ähnlich wie beim GTFJug waren die Fangraten für 7,5 und 8,5 mm Thromben gegenüber B rückläufig. Die Ursache des Unterschieds ist dabei wahrscheinlich ebenfalls auf die in D im Gegensatz zu B deutlich ansteigenden Spitzendrucke zurückzuführen (s. 9.2.4 u. Abbildung 69).

Fangqualität

In 88% der Fälle des Testblock D wurden die auftreffenden Thromben vom NM TF-40 in erster Linie im Gegensatz zum Standardtestblock ausschließlich der Klasse VI entsprechend gefangen. An zweiter Stelle stehen mit 3% die in Klasse IV gefangenen.

Stenosegrade

Aufgrund der hohen Flußgeschwindigkeit konnte in D bereits bei den 4,5 mm Thromben der erste hohe Differenzdruckanstieg von 1,6 mmHg beobachtet werden, der mit der hier möglichen TMaxMS von nahezu 30% korreliert. Im weiteren Verlauf kann ein stetiger Anstieg der Stenosierung bis zu 60% bei 6,5 mm Durchmesser-Thromben beschrieben werden. Ein weiteres Ansteigen blieb durch die stauchungsbedingte Filterinstabilität in den folgenden Serien jedoch aus.

Filterstauchung

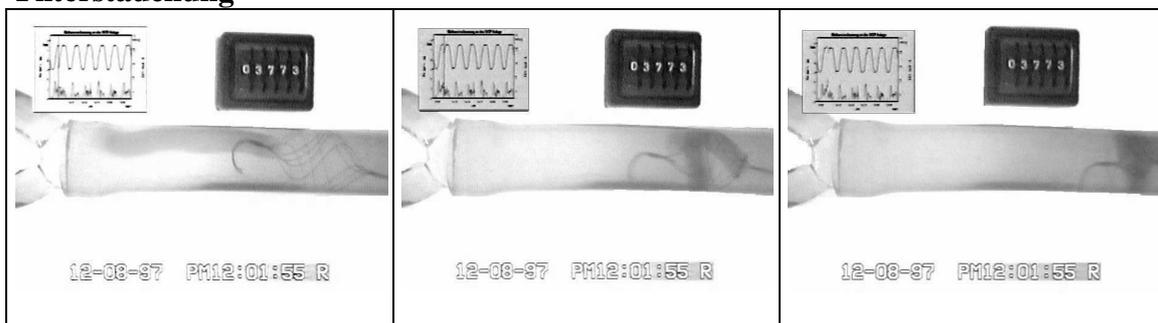


Abbildung 68: NM TF-40 – Testblock D (0-6 l/min); Filterstauchung bei Auftreffen eines 6,5 mm Thrombus

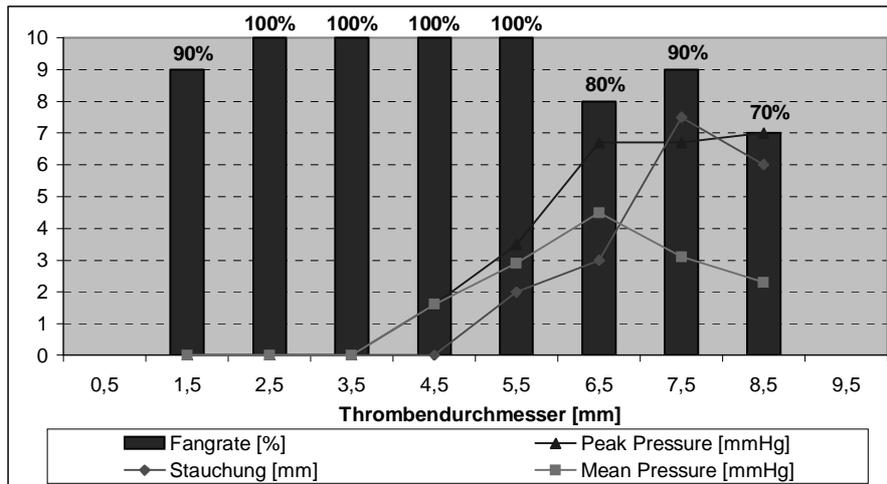


Abbildung 69: NM TF-40 – Testblock D; Fangraten, Druck- und Stauchungsverhältnisse

Bereits ab einem Thrombendurchmesser von mind. 4,5 mm ist anders als im Standardtestblock B ein **Anstieg der mittleren Differenz- und Spitzendrucke** zu beobachten. Dieser führte zu einer **Stauchung des Filters** ab der 5,5 mm Serie um durchschnittlich 2 bis 7,5 mm (Range 0-30 mm) **nach cranial**. Vor diesem Hintergrund einer relativen Filterinstabilität ist auch der Einbruch der Fangraten ab der 6,5 mm Serie zu erklären zu sein.

9.2.5. Doppelschuß – Testblock E

Die Gesamtfangrate des NM TF-40 liegt im Doppelschuß-Testblock mit 75% signifikant ($p < 0,001$) unter der des Standardtestblocks B (95%). Der in Klasse II vorplatzierte 5,5 mm Thrombus hatte hier somit im Gegensatz zum GTFjug einen Einfluß auf die Fangraten.

Dagegen wurden Druck und Volumenstrom nur minimal in Folge der Vorplatzierung beeinflusst. Ein minimaler Differenzdruckanstieg, wie er beim GTFjug bereits vor Abschluß der Testthromben zu beobachten war, konnte hier nicht registriert werden.

Fangqualitäten

Auch im Testblock E wurde die Mehrzahl der Thromben Klasse VI entsprechend gefangen (46%). Klasse II gefangene stehen mit 15% an zweiter Stelle. Die anderen Ereignisse verteilen sich etwa gleich auf die übrigen Fangklassen.

Stenosegrade

Anders als beim GTFjug konnte durch den vorplatzierten Thrombus kein Druckanstieg vor Auftreffen der Versuchsthromben beobachtet werden.

Filterstauchung

Aufgrund der fehlenden Differenz- und Spitzendruckanstiege bleibt ein Stauchungsphänomen wie in Testblock B und D hier aus.

9.2.6. Mehrfachschuß – Testblock F

Die Gesamtfangrate liegt im Testblock F mit 30% deutlich signifikant ($p < 0,001$) unter der des Standardtestblocks B (s. Abbildung 72). Allgemein fällt auf, daß sich die Fangraten bei Beschuß des NM TF-40 mit bis zu 20 Thromben pro Serie im Durchschnitt um 13% unter der vergleichbaren Situation bei Beschuß mit nur 10 Thromben befinden. Dabei ist wiederum davon auszugehen, daß in der Mehrzahl der Testserien die maximalen Fangraten bereits innerhalb der ersten 10 geschossenen Thromben erreicht wurden. Der weitere Beschuß führte aufgrund der sich aufbauenden Stenose und der damit verbundenen Spitzendruckentwicklung zum Verlust bereits gefangener Thromben (s. 9.1.6).

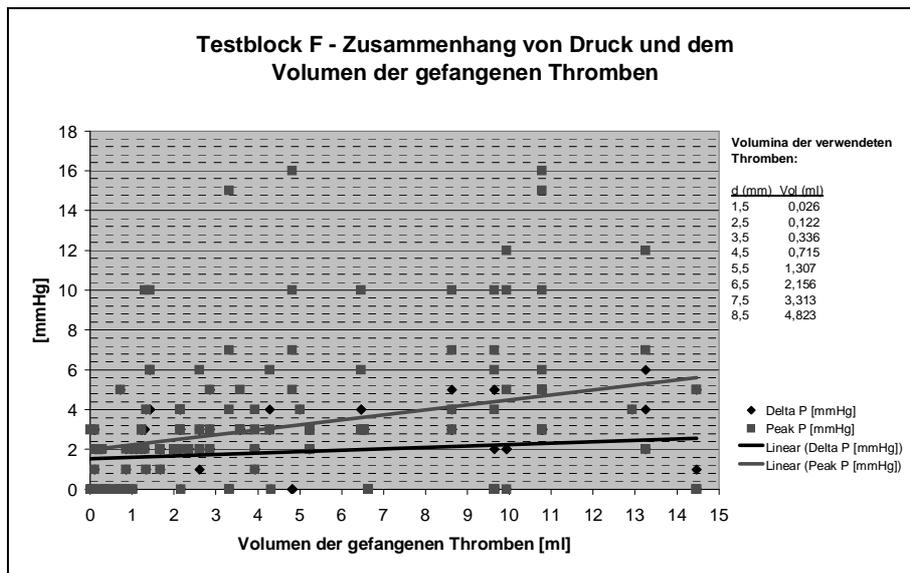


Abbildung 70: NM TF-40 – Mehrfachschußtestblock F – Druckentwicklung

Je größer das primär im Filter festgehaltene Thrombenvolumen, desto größer waren wie auch beim GTFjug die mittleren Spitzendruckbeträge. Auch hier kam es vermehrt zur Fragmentierung, bzw. zum Entweichen bereits gefangener Thromben. Dabei konnte tendenziell ein mäßiger Anstieg der Differenzdruckentwicklung beobachtet werden (s. Abbildung 70).

Von einem maximal haltbaren Volumen, nach dessen Erreichen es zur druckbedingten Fragmentierung oder zum Entweichen der bereits gefangenen Thromben kommen würde, kann dabei allerdings nicht gesprochen werden. **Die vom Filter maximal festgehaltenen Thrombenvolumina steigen nämlich mit zunehmendem Thrombendurchmesser bis zur 7,5 mm Serie nahezu stetig** (s. Abbildung 71).

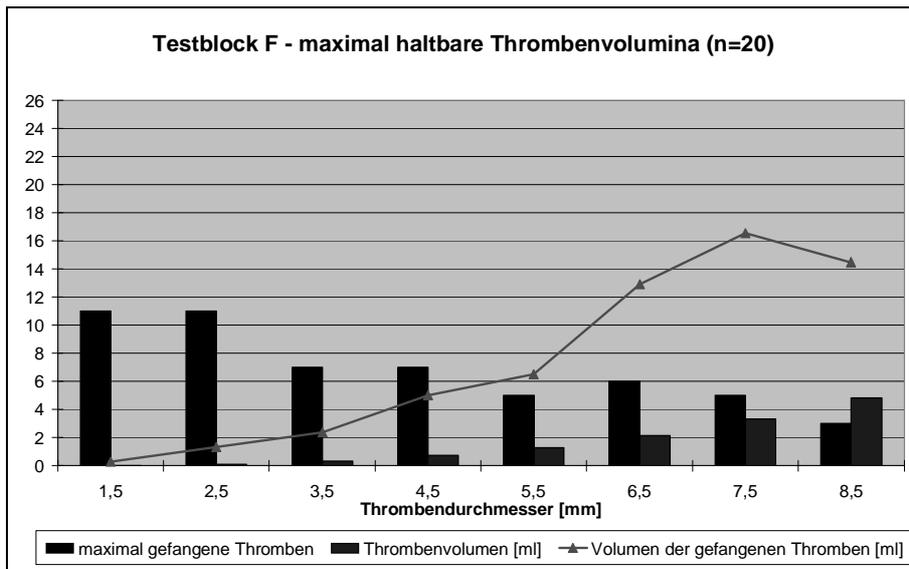


Abbildung 71: NM TF-40 – Mehrfachschoßtestblock - Thrombenvolumina

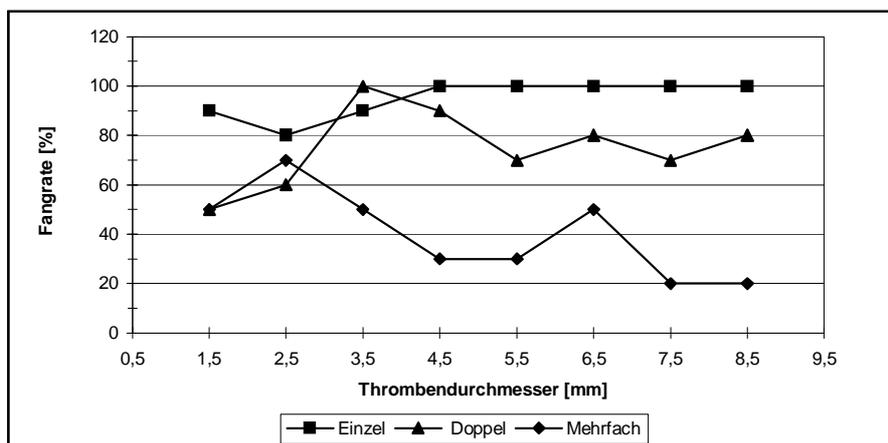


Abbildung 72: NM TF-40 – Vergleich der Testblöcke B,E und F (n=10)

Im Mehrfachschoßblock F nimmt die Wahrscheinlichkeit, jeden weiteren Thrombus im Filter festzuhalten mit der Anzahl der bereits gefangenen Thromben ab. So hat der NM TF-40 in den Fällen von F, in denen nur noch ein Thrombus im Filter festgehalten war den nächsten zu 80% gehalten. Waren allerdings bereits 7 Thromben vom Filter aufgehalten, sank die Fangwahrscheinlichkeit für den folgenden Thrombus auf 20%.

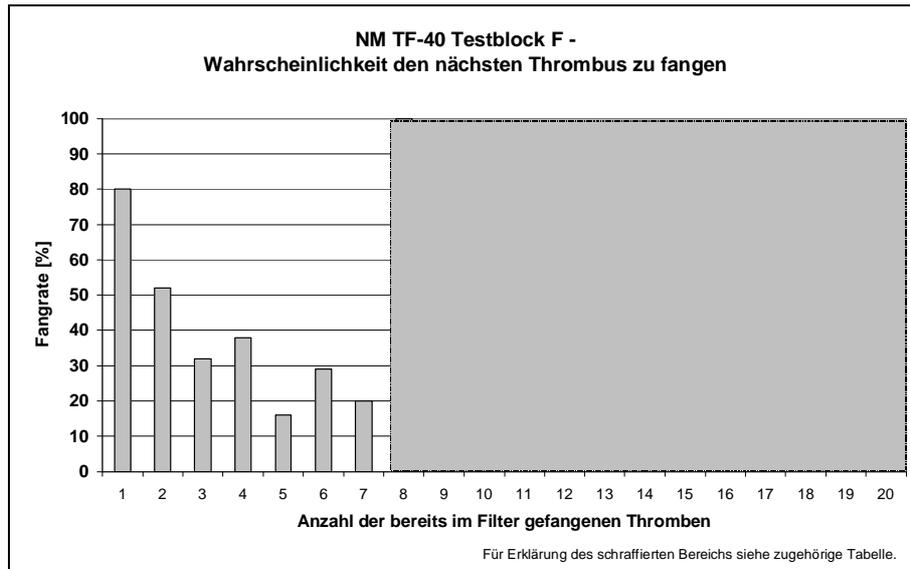


Abbildung 73: NM TF-40 – Mehrfachschußtestblock F – Fangwahrscheinlichkeiten

vom Filter aufgehaltene Thromben	kommt in n Fällen vor	davon nächsten Thrombus gefangen	Fangwahrscheinlichkeit [%]
1	18	14	80
2	25	13	52
3	31	10	32
4	24	9	38
5	24	4	16
6	14	4	29
7	9	2	20
8	2	2	100
9	3	2	66
10	6	2	33
11	2	0	0

Tabelle 26: NM TF-40 – Mehrfachschußtestblock F - Fangwahrscheinlichkeiten

Über den gesamten Mehrfachschußtestblock F gesehen, war die Situation, daß sich **drei Thromben im Filter befinden mit 19% am häufigsten**. Die Zahl der maximal vom Filter zurückgehaltenen Thromben schwankte zwischen 2 und 5 (s. Abbildung 74). **Die Filterfunktion des NM TF-40 war somit also wie bereits beim GTFjug weniger durch das Thrombenvolumen, als vielmehr von der Anzahl der zurückgehaltenen Thromben gleichen Durchmessers limitiert**. Das maximal vom Filter gehaltene Volumen betrug in der 7,5 mm Testserie sogar 17 ml, welches 654 vergleichbaren Thromben vom Durchmesser 1,5 mm oder 51 vom Durchmesser 3,5 mm entspräche. Eine vermehrte Druck-induzierte Thrombenfragmentierung, wie sie beim GTFjug im Testblock F beobachtet werden konnte, ist beim NM TF-40 während des Mehrfachschusses so nicht zu beschreiben (s. Abbildung 75).

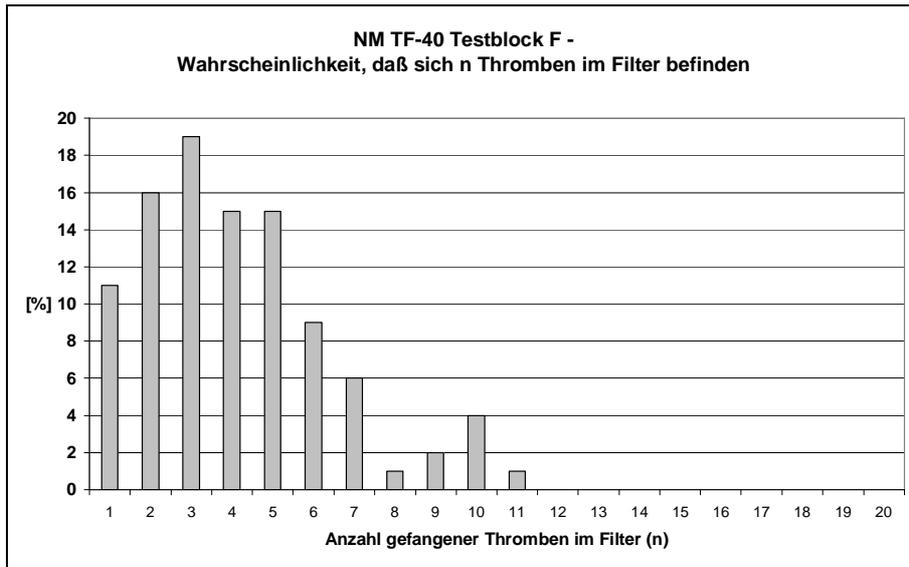


Abbildung 74: NM TF-40 – Mehrfachschußtestblock F

Der ab einem Thrombendurchmesser von 4,5 mm zu beobachtende Thrombenabgang durch Fragmentierung betrug im Mittel etwa 9%. Die Spitzendrucke lagen in diesen Fällen stellenweise zwischen 10 und 16 mm Hg (s. Abbildung 77) und waren somit trotz aufwendigerer Filterkonstruktion niedriger als in den vergleichbaren Situationen beim GTFjug.

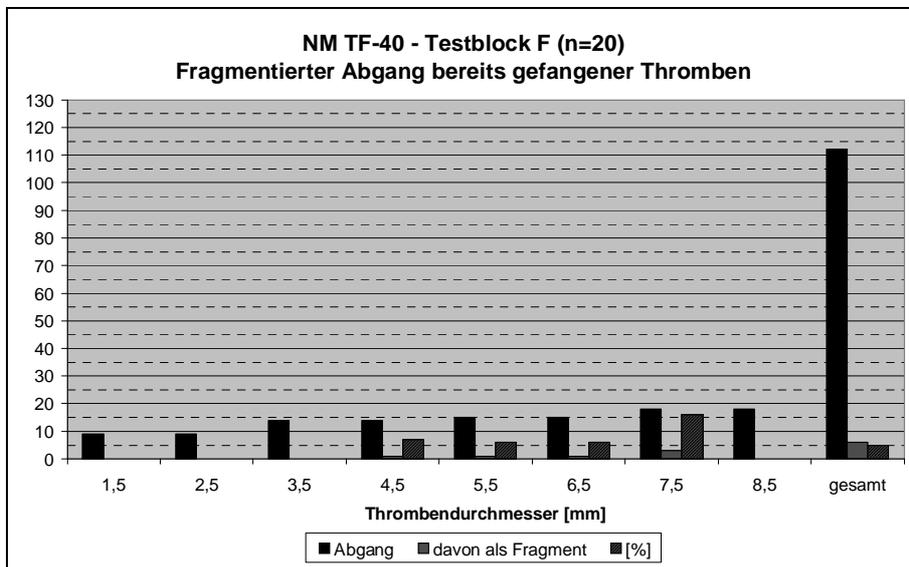


Abbildung 75: NM TF-40 – Mehrfachschußtestblock F; Thrombenfragmente

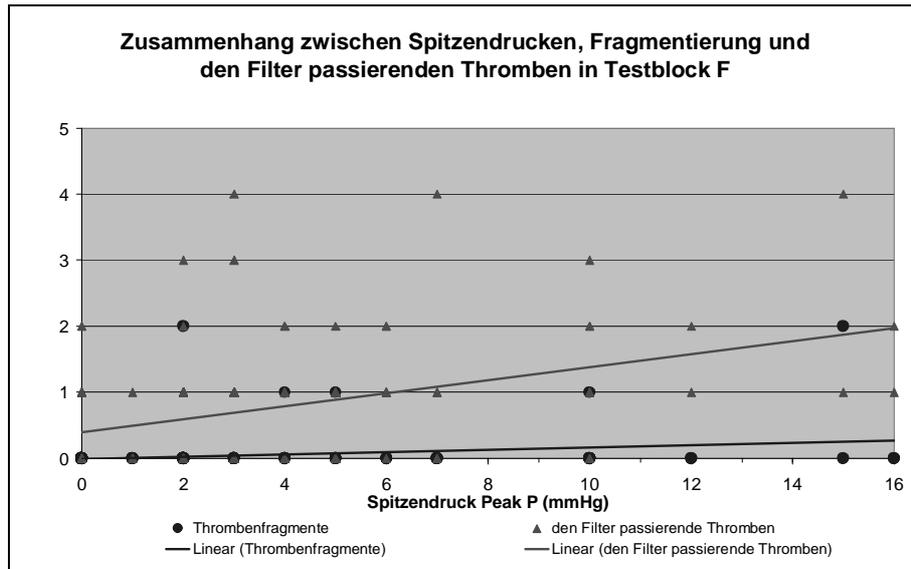


Abbildung 76: NM TF-40 – Mehrfachschußtestblock F; Fragmentierungsentwicklung I

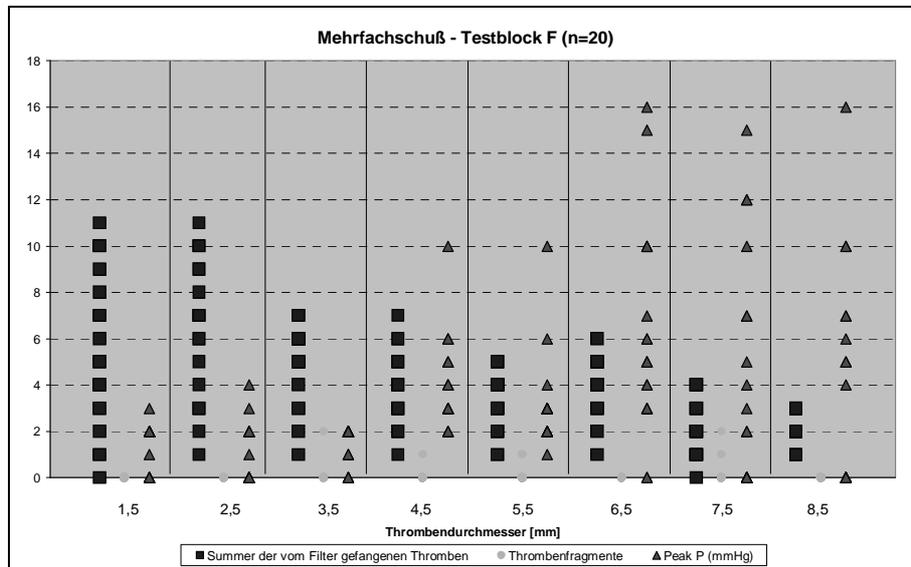
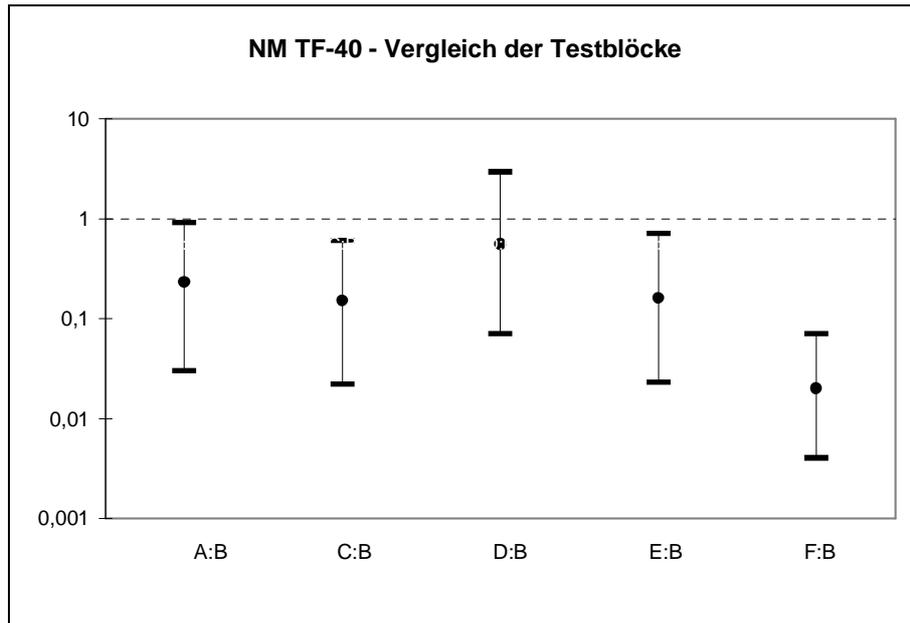


Abbildung 77: NM TF-40 – Mehrfachschußtestblock F; Fragmentierungsentwicklung II

9.2.7. Vergleich der Testverfahren A – F

Die Mittelung aller Versuchsergebnisse ergibt für den NM TF-40 eine durchschnittliche Gesamtfangrate von 68%. Dabei erzielt der Filter in Testblock B mit 95% die höchste und im Mehrfachschußtestblock F mit nur 30% die niedrigste Rate. Wie Abbildung 78 zeigt, unterscheiden sich die Ergebnisse von Testblock C, E und F signifikant von denen im Standardtestblock B. Somit hatte **außer dem Durchmesser der Testvene und der Anzahl der pro Serie auf den Filter geschossenen Thromben auch die Vorplazierung eines Thrombus am Filter einen signifikanten Einfluß auf die Filterfunktion**. Obwohl sich der NM TF-40 und der GTF in der Bauart relativ ähnlich sind, scheint die Anbringung des „J-Drahts“ (s. 8.7.2) an der Filterspitze die Funktion des NM TF-40 dahingehend zu beeinflussen.



LR-Test für Unterschiede zwischen den Testblöcken: X-Quadrat=167.79; 5 DF; p-Wert<0,001; Konfidenzintervalle sind für den $(1-(0,05/5))=99\%$ Bereich angegeben, da der Einfluß von 5 Testblöcken im Hinblick auf Testblock B verglichen wird (Bonferroni-Adjustment).

Abbildung 78: NM TF-40 – Unterschiede zwischen den Testblöcken

9.3. PROLYSER (PRO)

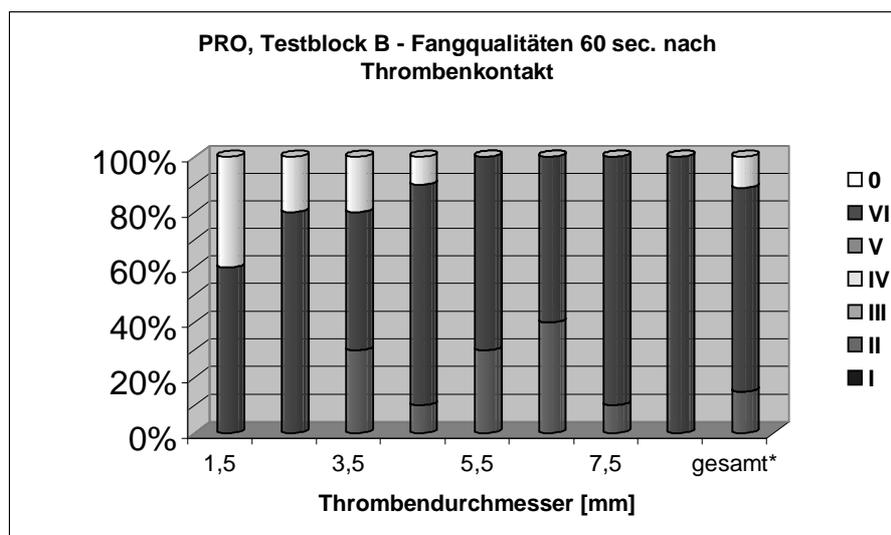
Bei Betrachtung aller Testblöcke (A-F) kann kein signifikanter Unterschied der Gesamtfangrate des PRO (71%) gegenüber dem GTFjug (68%) festgestellt werden ($p < 0,001$). Nur im Einzelvergleich ist in Block F die Fangrate des PRO mit 45% signifikant höher ($p < 0,001$) als die des GTFjug (22%) (s. 9.3.6).

9.3.1. Standardtestblock B

Die durchschnittliche Gesamtfangrate des PRO im Standardtestblock betrug 89%. Der Filter konnte ab einem Thrombendurchmesser von mind. 5,5 mm die auftreffenden Thromben zuverlässig zu 100% aufhalten.

Fangqualitäten

Abbildung 79 zeigt, daß die auftreffenden Thromben in allen Testserien des PRO Standardtestblocks an erster Stelle in 76% der Fälle Klasse VI entsprechend gefangen wurden. Durch die bis zur Spitze durchgehende Filterachse sind intra-Filter-Fangsituationen beim PRO nicht möglich, so daß mit 15% Klasse II gefangene Thromben am zweithäufigsten vorkamen.



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50mm

Abbildung 79: PRO – Standardtestblock B; Fangqualitäten, Übersicht

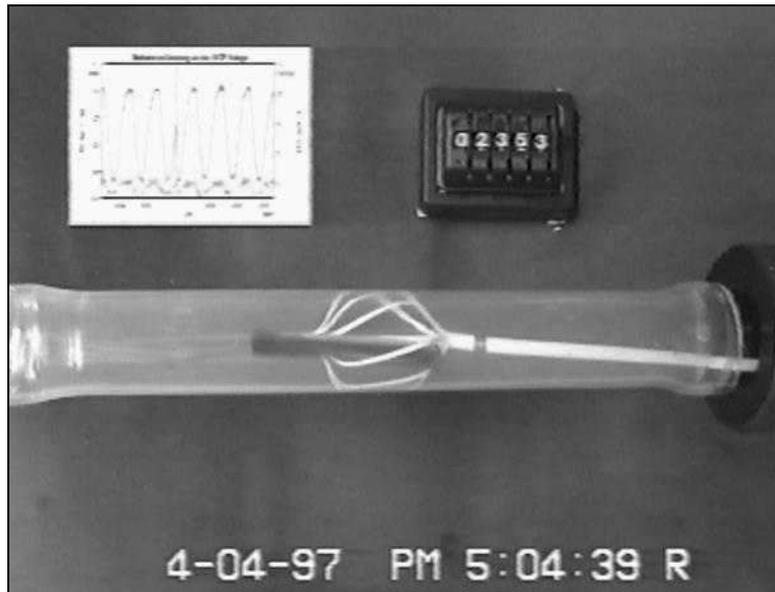


Abbildung 80: PRO – Standardtestblock B; 4,5 mm Thrombus überwindet parallel zur Strömungsrichtung den Filter

Stenosegrade

Auch bei der Testung des PRO konnte im Standardtestblock B bei Beschuß mit 6,5 mm Thromben eine max. 63%ige Stenosierung der Testvene beobachtet werden. Ursächlich bleiben ähnliche Phänomene wie beim GTFjug zu diskutieren (vgl. 9.1).

Filterstauchung

Bereits ab einem Thrombendurchmesser von mind. 4,5 mm ist bei 90%iger Fangrate ein Anstieg der mittleren Differenz- und Spitzendrucke zu beobachten, der im Folgenden zu einer Stauchung des Filters von bis zu 5 mm nach cranial führten.

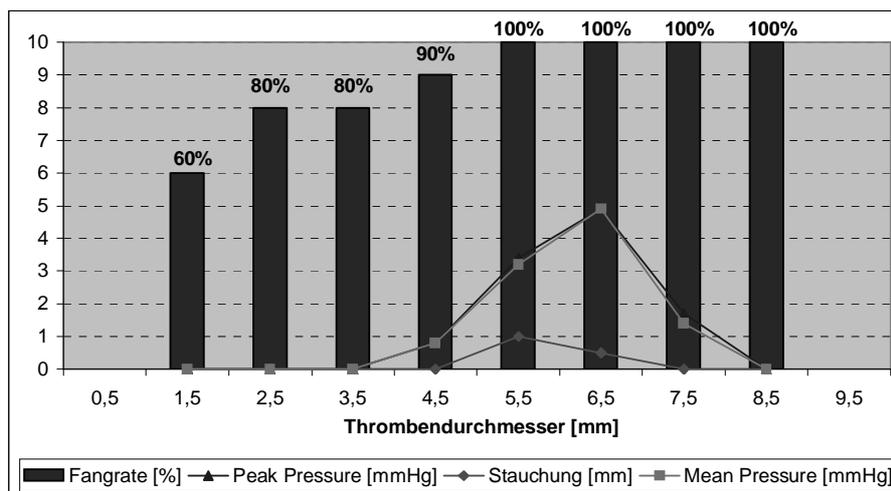


Abbildung 81: PRO - Standardtestblock B; Fangraten, Druck- und Stauchungsverhältnisse

Obwohl die 7,5 und 8,5 mm Thromben im Standardtestblock ausschließlich der Kategorie VI entsprechend gefangen wurden (vgl. 0) ist hier im Gegensatz zum GTFjug

ein Rückgang von Differenz- und Spitzendrücken zu beobachten (vgl. 9.1.1). Weitere Stauchungsphänomene wie z.B. in Block D blieben daher aus. Ursächlich hierfür ist das flexiblere, stauchungsfähigere Material des PRO, das unter moderaten Bedingungen zur Abpufferung der insbesondere bei großen Thrombendurchmessern entstehenden Druckkräfte führt.

9.3.2. Testblock A

Das Fangverhalten des Filters unterscheidet sich zwischen den Testblöcken A und B insgesamt nicht signifikant ($p=0,482$). Die Gesamtfangrate für Block A lag mit 85% allerdings unter der Fangrate des Standardtestblocks B (89%). **In beiden Testblöcken zeigte sich erst ab einem Thrombendurchmesser von mind. 5,5 mm eine zu 100% verlässliche Filterfunktion** (s. Abbildung 82).

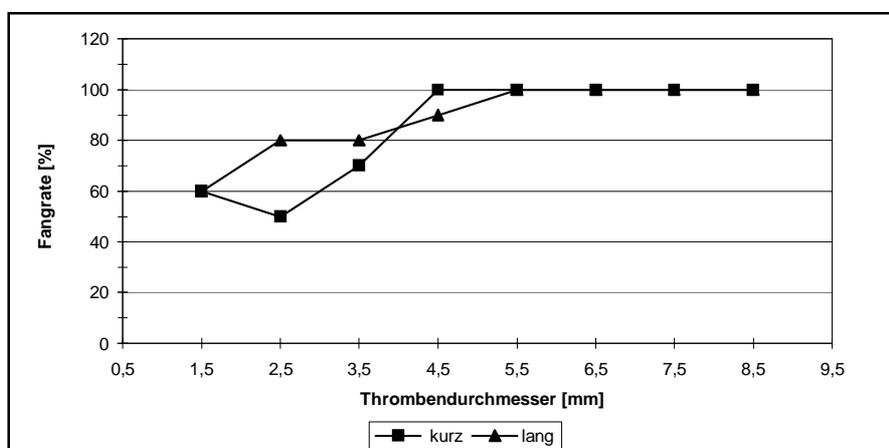


Abbildung 82: PRO – Testblock A (kurz) gegen B (lang)

Während des gesamten A-Blocks konnten im Vergleich zu B keine Druck- oder Volumenstromveränderungen in der Testvene beobachtet werden (vgl. 9.1).

Fangqualitäten

Ab einem Thrombendurchmesser von 7,5 mm wurden die auftreffenden Thromben zu 100% der Klasse VI entsprechend gefangen. Wie im Standardtestblock B wurden die Thromben durch die bis zur Spitze durchgehende Filterachse **ausschließlich in den Klassen II und VI festgehalten**. Eine durchschnittliche Gesamtbetrachtung der Fangverteilung für den PRO in Testblock A ergibt dabei eine etwa gleiche Verteilung der Ereignisse von II (44%) und VI (41%).

9.3.3. Testblock C

Die Fangrate des PRO im Einsatz in der 28 mm – Durchmesser – Testvene unterscheidet sich mit 79% nicht signifikant ($p=0,084$) von der Standardsituation in Testblock B (89%) (s. Abbildung 83). Ab einem Thrombendurchmesser von 5,5 mm wurden die auftreffenden Thromben in beiden Testblöcken zu 100% festgehalten. Bis zu diesem Punkt lag die Fangrate in Block C durchschnittlich 20% unter der im Standardtestblock B. **Der PRO bietet gegenüber dem GTFjug die Möglichkeit der**

individuellen Anpassung der Fangfläche an den jeweiligen Venendurchmesser. Aufgrund der mit 1 mm hier deutlich dickeren Filterstreben nimmt durch die Anpassung von 20 auf 28 mm Venendurchmesser der Abstand der Filterstreben verhältnismäßig gering zu, so daß nur ein mäßiger Einbruch der Fangraten bis zu den Thrombendurchmessern von 5,5 mm beobachtet wurde.

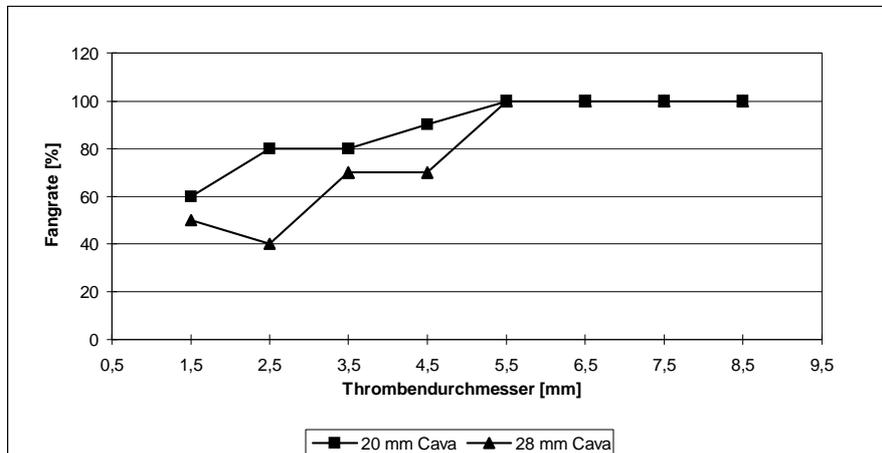


Abbildung 83: PRO – Testblock C (28 mm) gegen B (20 mm)

Auch im Testblock C ließen sich im Vergleich zu B keine registrierbaren Druck- oder Volumenstromveränderungen in der Testvene beobachten (vgl. 9.1).

Fangqualitäten

Wie bereits im Standardtestblock B beträgt der Anteil der in Klasse VI vom Filter aufgehaltenen Thromben nahezu 75%. Klasse II trägt mit 5% nur zu einem geringen Teil zu den Fangqualitäten des PRO bei. Anders als in B konnte bei Beschuß mit 4,5 mm Thromben ein Ereigniss der intra Filter Klasse IV beobachtet werden. Es bleibt anzunehmen, daß aufgrund der Filtergrößenumstellung mehr Raum zwischen Filterachse und –streben zur Aufnahme kleinerer Thromben entstanden ist, welches jedoch keine Signifikanz zu haben scheint.

9.3.4. Testblock D

Zwischen den Testblöcken D (0-6 l/min) und B (0-2 l/min) besteht bezüglich der Fangraten des Filters insgesamt kein signifikanter Unterschied ($p=0,258$). Die Gesamtfangrate für D ist mit 83% vergleichbar zu B (89%).

Die Ursache des Unterschieds zum Ende der Fangkurve ist am ehesten wie beim GTFjug (vgl. 9.1) auf die in D bei Auftreffen des Thrombus deutlich ansteigenden Spitzendrucke zurückzuführen (s. Abbildung 86).

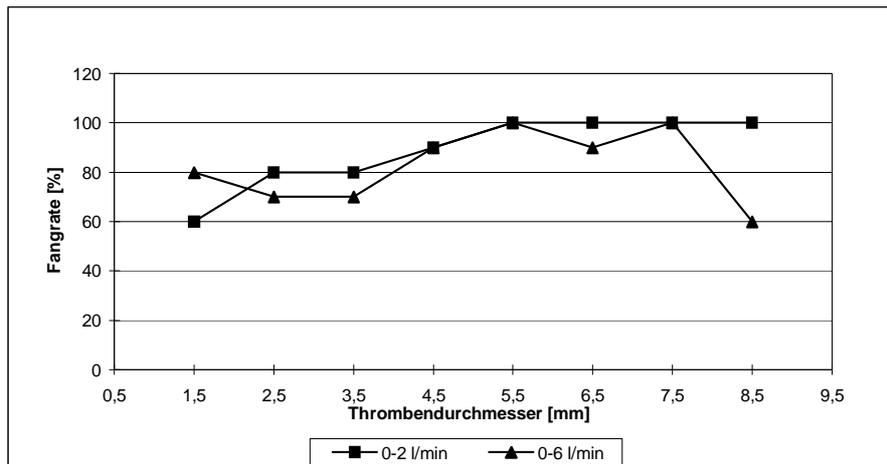
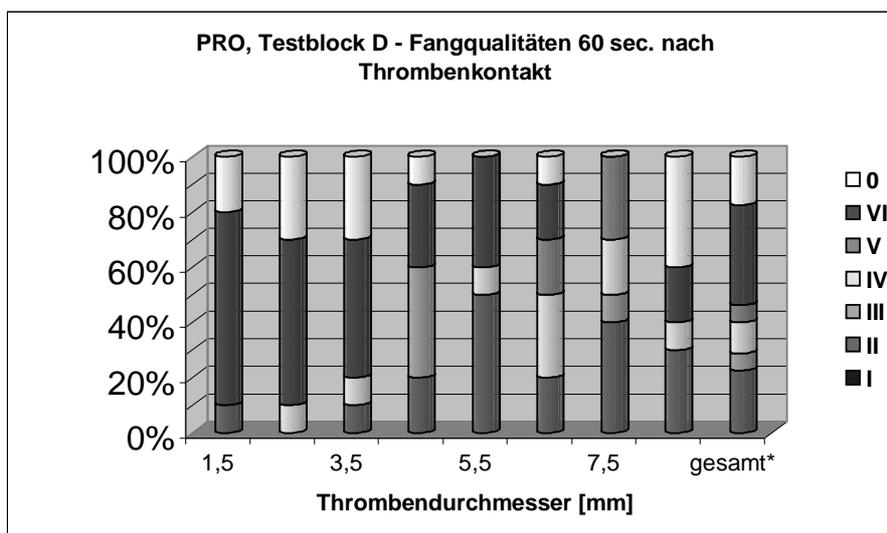


Abbildung 84: PRO – Testblock D (0-6 l/min) gegen B (0-2 l/min)

Fangqualität

In erster Linie wurden in 36% der Fälle des Testblock D die auftreffenden Thromben vom PRO der Klasse VI entsprechend gefangen. An zweiter Stelle stehen mit 23% die in der Filterperipherie (Klasse II) gefangenen Thromben.

Anders als im Standardtestblock B konnten in D ebenfalls wieder intra-Filter-Fangklassen beobachtet werden. Hierbei nehmen mit 11% die in Klasse IV gefangenen Thromben den größten Stellenwert ein. Zu je 6% konnten ebenfalls Ereignisse der Klassen III und V beobachtet werden. Aufgrund der im Filterkorb durchgängigen Filterachse war ein Mechanismus wie als Klasse I beschrieben jedoch nicht möglich.



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50 mm

Abbildung 85: PRO – Testblock D; Fangklassenverteilung, Übersicht

Stenosegrade

Aufgrund der hohen Flußgeschwindigkeit konnte in D bereits bei 3,5 mm Thromben der erste signifikante Differenzdruckanstieg (2,6 mm Hg) beobachtet werden. Dieser korreliert mit der hier möglichen TMaxMS von nahezu 40%.

Im weiteren Verlauf kam es zu einem stetigen Anstieg der Stenosierung bis zu 75% in der 7,5 mm Serie. Ein weiterer Anstieg blieb durch die stauchungsbedingte Filterinstabilität in der 8,5 mm Serie jedoch aus.

Filterstauchung

Bereits ab einem Thrombendurchmesser von mind. 3,5 mm ist ähnlich wie im Standardtestblock B ein **Anstieg der mittleren Differenz- und Spitzendrucke** zu beobachten. Im Folgenden kam es zu einer **Stauchung des Filters** ab der 4,5 mm Thrombensenien um durchschnittlich 0,5 bis 1,4 mm (Range 0-2 mm) **nach cranial**.

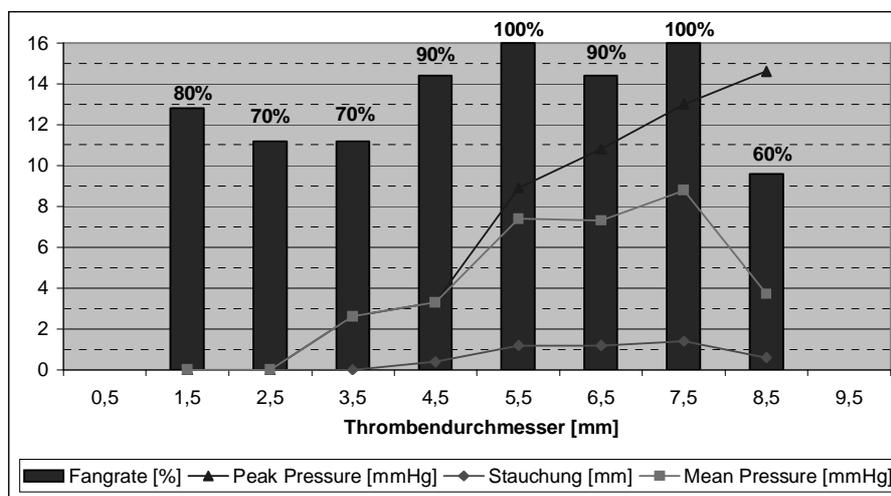


Abbildung 86: PRO - Testblock D; Fangraten, Druck- und Stauchungsverhältnisse

9.3.5. Doppelschuß – Testblock E

Anders als in der Doppelschußtestung beim GTFjug war eine Vorplatzierung in der Filterperipherie nicht möglich. Der in Klasse II an den Filter herangeführte Thrombus erfuhr in der Filterperipherie keine ausreichende Fixierung und schlug nach Klasse VI um. **Zwischen Testblock E und B lassen sich im Hinblick auf die jeweiligen Fangraten des PRO keine signifikanten Unterschiede erkennen ($p=0,014$).** Die Gesamtfangrate in E lag mit 74% dennoch unter der des Standardtestblocks (89%).

Dagegen wurden Druck und Volumenstrom deutlich in Folge der Klasse VI Vorplatzierung beeinflusst. Durch den vorplatzierten Thrombus (TMinMS = 8%) war auch hier bereits vor Abschluß der Testthromben ein minimaler Differenzdruckanstieg zu registrieren.

Während im Standardtestblock B der erste Differenzdruckanstieg (im Mittel 0,8 mmHg) erst bei 4,5 mm Thromben beobachtet werden konnte, betrug der durchschnittliche Differenzdruckanstieg in allen Testserien des E-Blocks durchgehend mindestens 1,8 mmHg (s. Abbildung 87). Dabei traten die Höchstwerte sowohl für Differenz- als auch für Spitzendrucke (ca. 5 mmHg) bei 7,5 und 8,5 mm Thromben auf.

Fangqualitäten

Auch im Testblock E wurde die Mehrzahl der Thromben Klasse VI entsprechend gefangen (48%). Klasse II steht mit 13% an zweiter Stelle. Wie bereits in Block D konnten **auch hier im Gegensatz zum Standardtestblock wieder intra-Filter-Fangklassen** beobachtet werden. Dabei nehmen mit 10% die in Klasse III gefangenen Thromben den größten Stellenwert ein. Zu 4% wurden die Thromben in Klasse IV festgehalten. **Aufgrund der im Filterkorb durchgängigen Filterachse war ein Mechanismus wie in Klasse I hier jedoch ebenfalls nicht möglich** (s. 9.1.4).

Ab einem Thrombendurchmesser von 7,5 mm wurden die auftreffenden Thromben zu 100% der Klasse VI entsprechend gefangen. Das bereits unter 9.1.4 angesprochene Fixierungsphänomen scheint dabei innerhalb dieser Serien wiederum für die Stabilität der Fangklassifikation bedeutsam zu sein.

Stenosegrade

Die Testvene ist durch den vorplatzierten Thrombus noch vor Auftreffen der Versuchsthromben theoretisch bereits um 96% stenosiert. Der damit verbundene Ruhedruckanstieg betrug in-vitro im Mittel etwa 2 mmHg (entspricht etwa einer 50%igen Stenosierung). Die tatsächlich am Filter gemessenen, durchschnittlichen Ruhedifferenzdruckanstiege von 2 bis 5,1 mmHg korrelieren dabei mit einer Streubreite von 50 bis zu 69%. **Aufgrund der relativ elastischen Konstruktion der Filterstreben ist eine starre Fixierung der aufgehaltene Thromben in nur einer Ebene vorm Filter nicht möglich. Somit wird das Eintreten der theoretisch möglichen Stenosierungsgrade verhindert.**

Filterstauchung

Obwohl es aufgrund des vorplatzierten Thrombus zu einem durchschnittlichen Anstieg der Differenzdrucke über den gesamten Testblock hin kommt, bleibt eine Ausweitung des Stauchungsphänomens aus.

Wie im Standardtestblock B findet sich mit durchschnittlich 0,6 mm die größte craniale Stauchung des Filters in der 5,5 mm Serie (Range 0-2 mm).

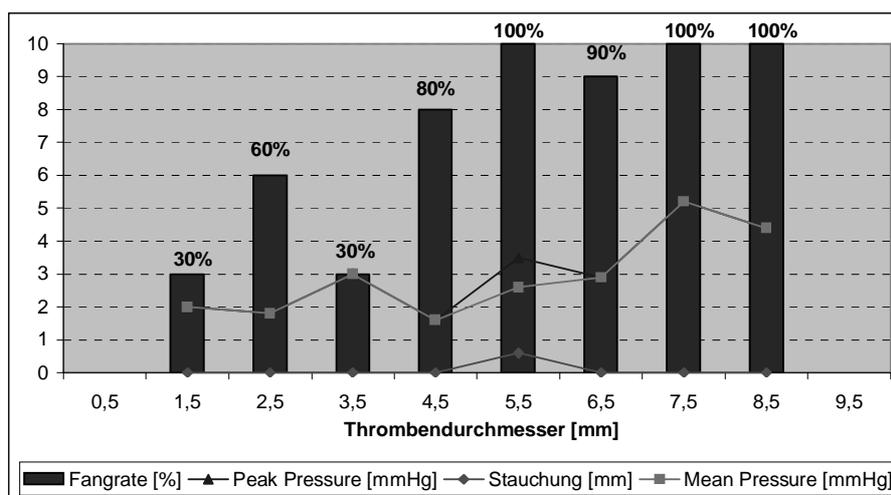


Abbildung 87: PRO – Testblock E; Fangraten, Druck- und Stauchungsverhältnisse

9.3.6. Mehrfachschuß – Testblock F

Die Ergebnisse des PRO Mehrfachschußtestblocks lassen sich nur bedingt mit denen anderer Testblöcke vergleichen: **Ab der 6,5 mm-Serie kam es in Abhängigkeit von der Anzahl der gefangenen Thromben zu einer 100%igen Stenosierung des Filters.** Eine Fortführung der Testung aufgrund des gegen Null gehenden Volumenflusses war somit nicht weiter möglich. Dieses als **Filterverschluss** beschriebene Phänomen läßt die Verschlußfangraten für 6,5 bis 8,5 mm Thromben außergewöhnlich hoch erscheinen (s. Abbildung 88). **Das den Filterverschluss verursachende Thromben-Fangvolumen betrug dabei mindestens 22 ml** (s. Tabelle 27).

Wagt man dennoch einen Vergleich, so liegt die Gesamtfangrate im Testblock F mit nahezu 46% deutlich signifikant ($p < 0,001$) unter der des Standardtestblocks B (s. Abbildung 90). Allgemein fällt wiederum auf, daß sich die Fangraten bei Beschuß des PRO mit bis zu 20 Thromben pro Serie etwa 10% unter der vergleichbaren Situation bei Beschuß mit nur 10 Thromben befinden.

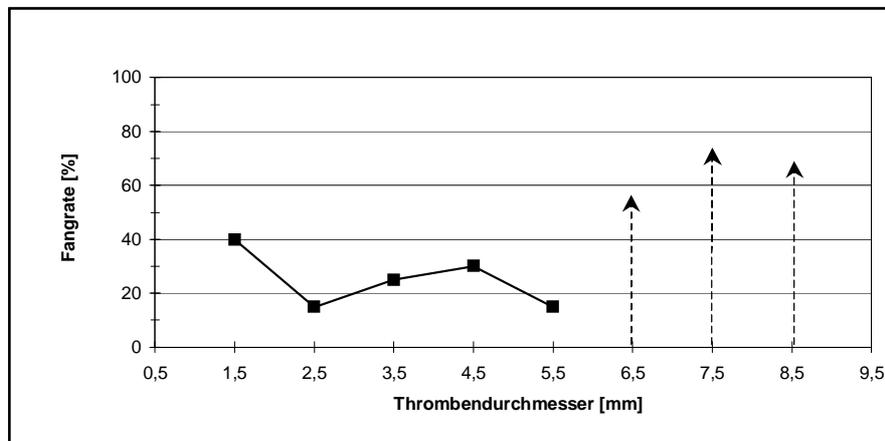


Abbildung 88: PRO – Mehrfachschußtestblock F (n=20); Fangraten

Serie [mm]	Bis zum Verschluß geschossene Thromben	Zum Verschlußzeitpunkt im Filter	Verschlußfangrate [%]	Volumen der Verschlußthromben [ml]
6,5	17	10	58	22
7,5	8	6	75	20
8,5	10	7	70	34

Tabelle 27: PRO – Mehrfachschußtestblock F (n=20); Filterverschluss

Je größer das primär im Filter festgehaltene Thrombenvolumen, desto größer waren wiederum die mittleren Spitzendruckbeträge. In Block F konnten dabei jedoch beim PRO mit bis zu 23 mmHg bei 8,5 mm Thromben deutlich höhere Drücke als beim GTFjug beobachtet werden. **Eine druckabhängige Fragmentierung der gefangenen Thromben blieb allerdings, wohl aufgrund der weniger scharfkantigen Filterstreben des PRO, hier aus.** Die vom Filter maximal festgehaltenen Thrombenvolumina stiegen dabei auch beim PRO mit zunehmendem Thrombendurchmesser nahezu stetig. Sie lagen mit maximal 33,8 ml bei Beschuß mit sieben 8,5 mm Thromben etwa 1,8fach höher als beim GTFjug.

Die Wahrscheinlichkeit **den folgenden Beschuß ebenfalls sicher zu halten beträgt bei 2 bis 8 bereits gefangenen Thromben etwa 40-50%. Sie ist somit in weiten Bereichen unabhängig vom Füllungszustand des Filters annähernd konstant. Ein bereits gefangener Thrombus beeinflusst somit das weitere Fangverhalten des PRO anfänglich nicht schwerwiegend.** Erst wenn bereits 9 Thromben vom Filter festgehalten wurden – eine Situation, die statistisch in nur 2% der Fälle auftritt – sinkt die Wahrscheinlichkeit für weitere Fangereignisse auf 33% und im Folgenden auf 0%.

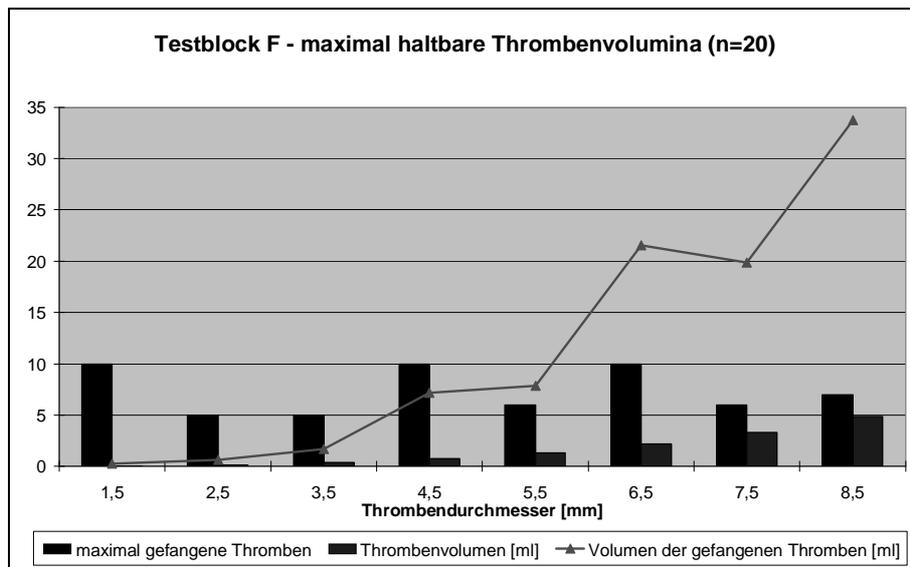


Abbildung 89: PRO – Mehrfachschußtestblock F – Thrombenvolumina

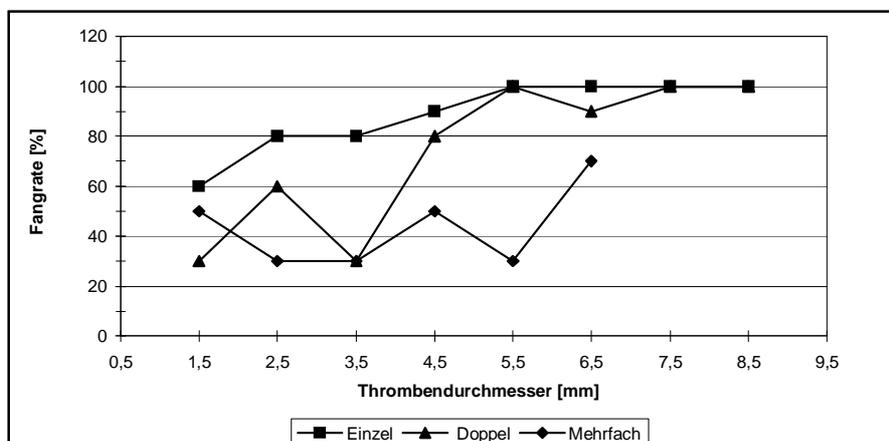


Abbildung 90: PRO – Vergleich der Testblöcke B,E und F (n=10)

Über den gesamten Mehrfachschußtestblock F gesehen, war die Situation, daß sich **drei, bzw. vier Thromben im Filter befanden mit je 16-17% am häufigsten** (s. Abbildung 92). Die Filterfunktion des PRO war somit also scheinbar weniger durch das Volumen als vielmehr durch die Anzahl der zurückgehaltenen Thromben gleichen Durchmessers limitiert. Das maximal vom Filter gehaltene Volumen betrug 33,8 ml (s. Abbildung 89), welches 1299 vergleichbaren Thromben vom Durchmesser 1,5 mm oder 100 vom Durchmesser 3,5 mm entspräche.

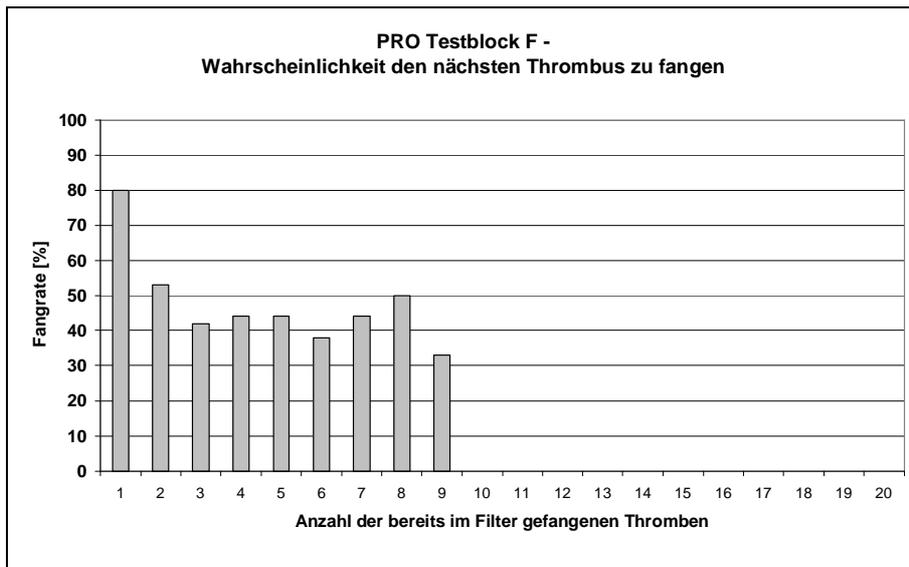


Abbildung 91: PRO – Mehrfachschußtestblock F - Fangwahrscheinlichkeiten

vom Filter aufgehaltene Thromben	kommt in n Fällen vor	davon nächsten Thrombus gefangen	Fangwahrscheinlichkeit [%]
1	10	8	80
2	19	10	53
3	26	11	42
4	27	12	44
5	18	8	44
6	13	5	38
7	9	4	44
8	6	3	50
9	3	1	33
10	1	0	0

Tabelle 28: PRO – Mehrfachschußtestblock F – Fangwahrscheinlichkeiten

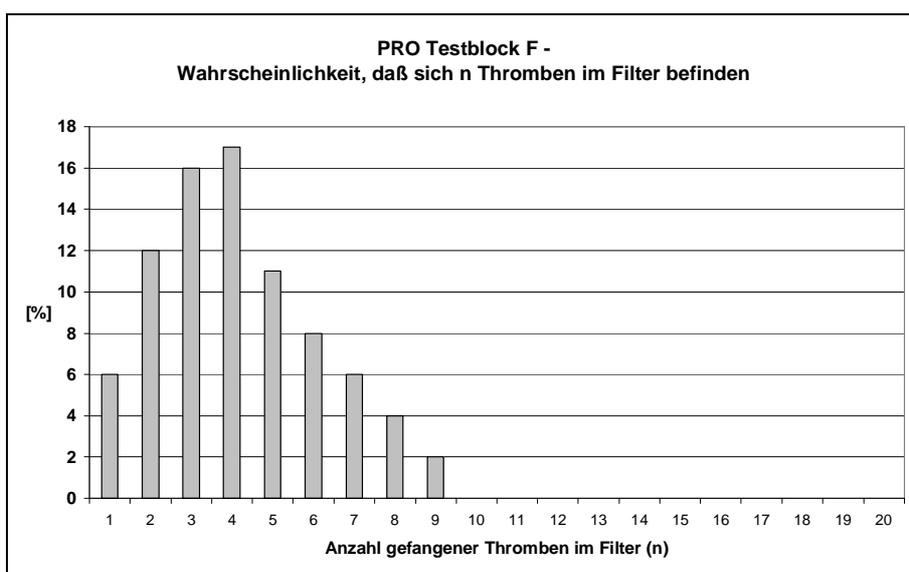
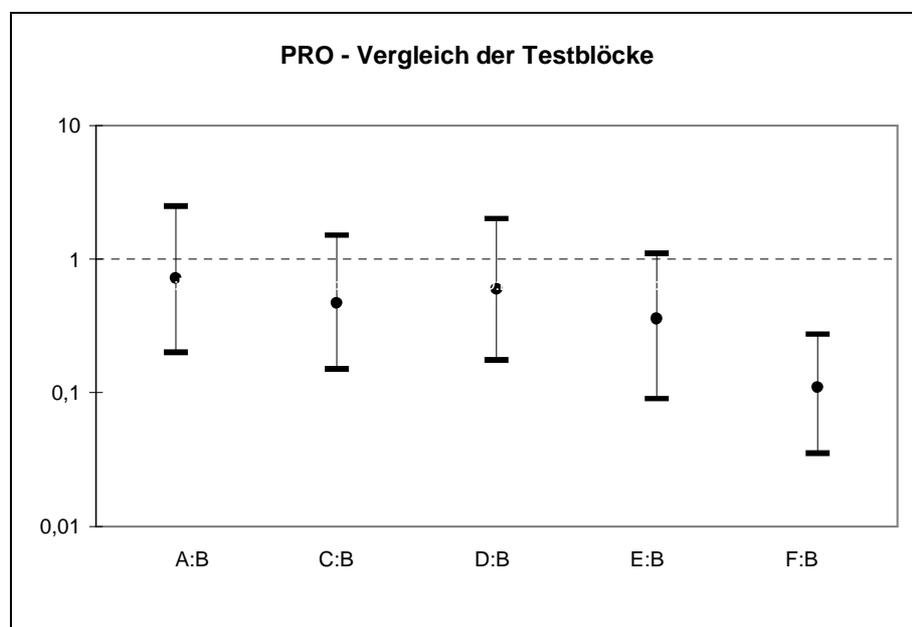


Abbildung 92: PRO – Mehrfachschußtestblock F

Beim PRO kam es im Gegensatz zum GTFjug unabhängig von den Beträgen der jeweiligen Spitzendrucke zum Entweichen von gefangenen Thromben. **Eine Thrombenfragmentierung konnte aufgrund der weniger scharfkantigen und flexibleren Konstruktion des PRO dabei jedoch nicht beobachtet werden.**

9.3.7. Vergleich der Testverfahren A – F

Die Mittelung aller Versuchsergebnisse ergibt für den PRO eine durchschnittliche Gesamtfangrate von 71%. Dabei erzielt der Filter im Standardtestblock B mit 89% die höchste und im Mehrfachschußtestblock mit 46% die niedrigste Rate. Wie Abbildung 93 zeigt, unterscheiden sich die Ergebnisse von Testblock F signifikant von denen im Standardtestblock B. Somit hatte im Gegensatz zum GTFjug **nur die Anzahl der pro Serie auf den Filter geschossenen Thromben einen signifikanten Einfluß auf die Filterfunktion.** Der Unterschied ist dabei sicherlich auf das bereits oben angesprochene Verschleißphänomen in den Thromben-Serien ab 6,5 mm zurückzuführen.



LR-Test für Unterschiede zwischen den Testblöcken: X-Quadrat=76,51; 5 DF; p-Wert <0,001; Konfidenzintervalle sind für den $(1-(0,05/5))=99\%$ Bereich angegeben, da der Einfluß von 5 Testblöcken im Hinblick auf Testblock B verglichen wird (Bonferroni-Adjustment).

Abbildung 93: PRO – Unterschiede zwischen den Testblöcken

9.4. Anthéor TC (ANT TC)

Bei zusammenfassender Betrachtung weist der ANT TC mit 51% eine signifikant niedrigere Gesamtfangrate ($p < 0,001$) auf als der GTFjug (68%). Die deutlich niedrigeren Fangraten in den Testblöcken B bis E des ANT TC lassen sich dabei sicherlich vor dem Hintergrund der mit bis zu 10 mm relativ großen Abstände der Filterstreben erklären.

Bei der Testung des ANT TC lassen sich aufgrund der unterschiedlichen Filterkonfiguration im Gegensatz zu den anderen Filtern mit **I und VI insgesamt nur zwei Fangklassen** beschreiben (s. 8.10).

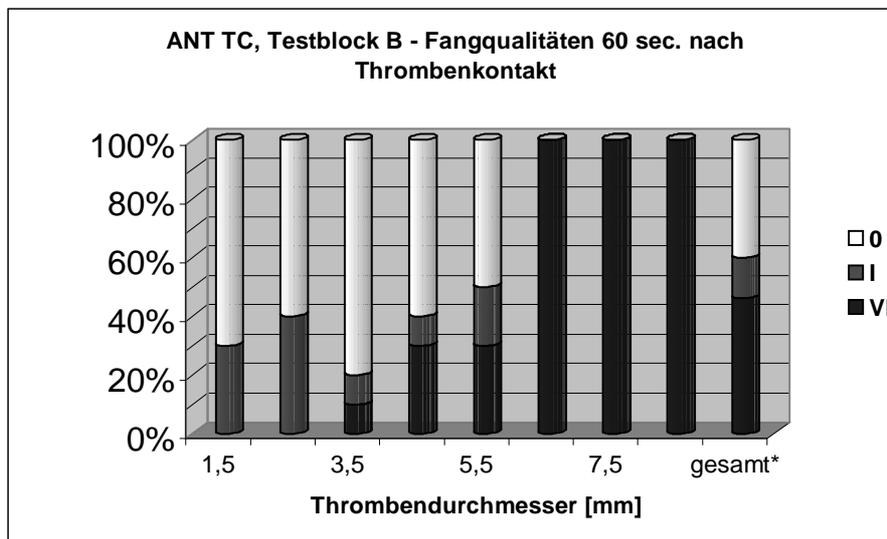
9.4.1. Standardtestblock B

Die durchschnittliche Gesamtfangrate des ANT TC im Standardtestblock betrug 60%. Der Filter konnte ab einem Thrombendurchmesser von mind. 6,5 mm die auftreffenden Thromben zuverlässig und zu 100% aufhalten.

Fangqualitäten

Abbildung 94 zeigt, daß die auftreffenden Thromben in allen Testserien des ANT TC Standardtestblocks in der Mehrzahl der Fälle zu 46% wie beim GTFjug Klasse VI entsprechend gefangen wurden.

Die Thromben $< 3,5$ mm, die in 30-40% der Fälle gefangen werden konnten, wurden direkt an der Filterspitze vorbei in den inneren Filterkonus gedrückt. Die durch Konvergenz der sechs 1 mm breiten Filterstreben an der Filterspitze entstehende Fläche war ab einem Thrombendurchmesser von 6,5 mm ausreichend, die auftreffenden Thromben in Klasse VI vor dem Filter aufzuhalten.



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50mm

Abbildung 94: ANT TC – Standardtestblock B; Fangqualitäten, Übersicht

Stenosegrade

Erst in der 8,5 mm Thromben-Serie konnte eine max. 30 prozentige Stenosierung der Testvene beobachtet werden. Diese fällt im Vergleich zum GTFjug jedoch kaum ins Gewicht (vgl. 9.1).

9.4.2. Testblock A

Das Fangverhalten des Filters unterscheidet sich zwischen den Testblöcken A und B insgesamt nicht signifikant ($p=0,134$). Die Gesamtfangrate für Block A lag mit 71% allerdings über der Fangrate des Standardtestblocks B (60%). In beiden Testblöcken zeigte sich erst ab einem Thrombendurchmesser von mind. 6,5 mm eine zu 100% verlässliche Filterfunktion (s. Abbildung 95).

Während des gesamten A-Blocks konnten im Vergleich zu B keine Druck- oder Volumenstromveränderungen in der Testvene beobachtet werden (vgl. 9.1.2).

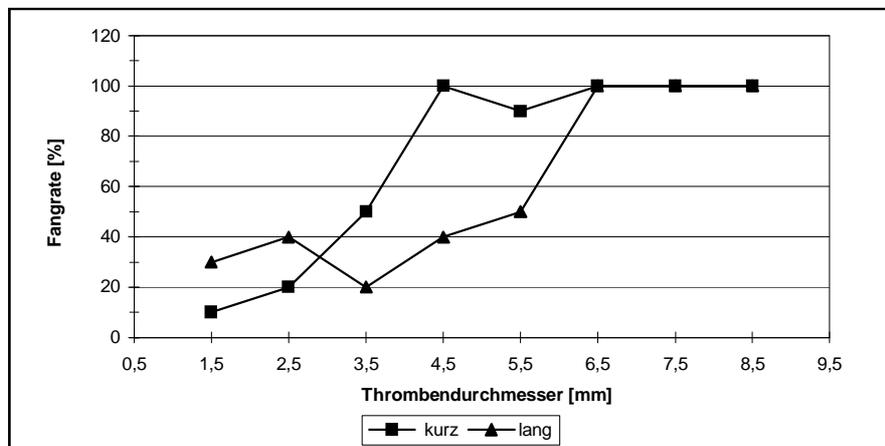


Abbildung 95: ANT TC – Testblock A (kurz) gegen B (lang)

Fangqualitäten

Der Anteil der in Klasse VI gefangenen Thromben ist mit 56% deutlich größer als im Standardtestblock B. Hierbei scheint sich die kompakte und weniger strömungsanfällige Thrombengeometrie insgesamt günstig auf das Fangverhalten des Filters auszuwirken. Der Anteil der stabil in Klasse VI vor dem Filter gefangenen Thromben ist im Gegensatz zum Standardtestblock bereits ab 4,5 mm deutlich erhöht und stellt schließlich die einzige Option dar.

9.4.3. Testblock C

Die Gesamtfangrate des ANT TC liegt im Einsatz in der 28 mm-Durchmesser-Testvene mit 39% deutlich unter der des Standardtestblocks B (60%). Dennoch besteht hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,007$) (s. Abbildung 96). Erst ab einem Thrombendurchmesser von 8,5 mm wurden die auftreffenden Thromben in beiden Testblöcken zu 100% festgehalten. Bis zu diesem Punkt lag die durchschnittliche Fangrate in Block C in weiten Teilen zu 34% unter der des Standardtestblock B. Hierfür kann der mit max. 12 mm weite Abstand der Filterstreben in der 28 mm Testvene verantwortlich gemacht werden.

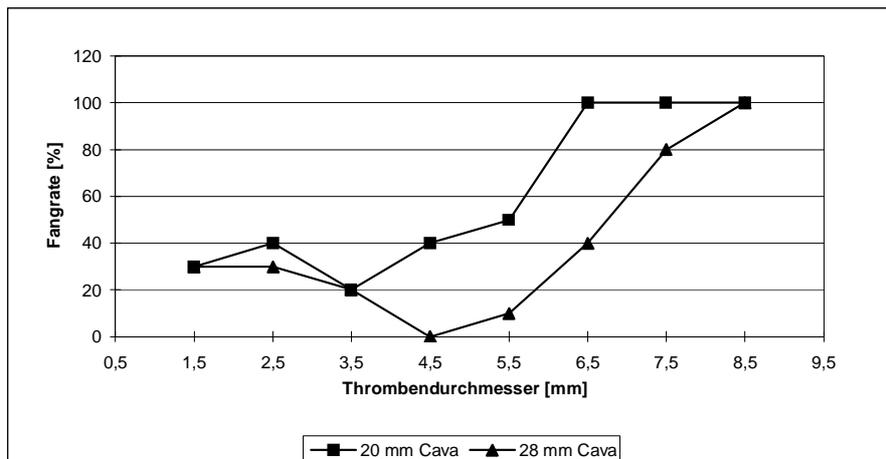


Abbildung 96: ANT TC – Testblock C (28 mm) gegen B (20 mm)

Auch im Testblock C konnten im Vergleich zu B keine registrierbaren Druck- oder Volumenstromveränderungen in der Testvene beobachtet werden (vgl. 9.1.3).

Fangqualitäten

Der Anteil der in Klasse VI und I gefangenen Thromben ist mit 19 bzw. 20% der Gesamtfangereignisse nahezu identisch. Auf die Fangraten und -qualitäten in den 1,5 und 2,5 mm Serien scheint die Filtergrößenstellung im Vergleich zum Standardtestblock B keinen Unterschied zu haben. In den Serien zwischen 2,5 und 6,5 mm wurden die Thromben je nach Filterprimärkontakt - wenn überhaupt - nur Klasse VI entsprechend gefangen.

9.4.4. Testblock D

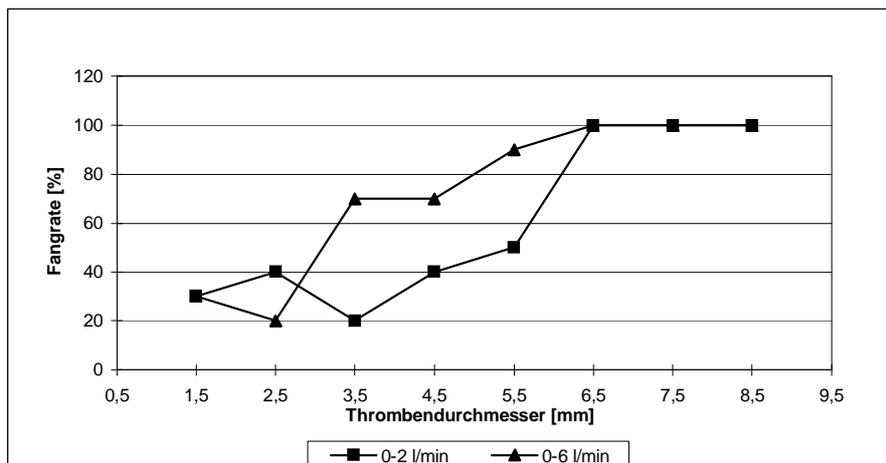
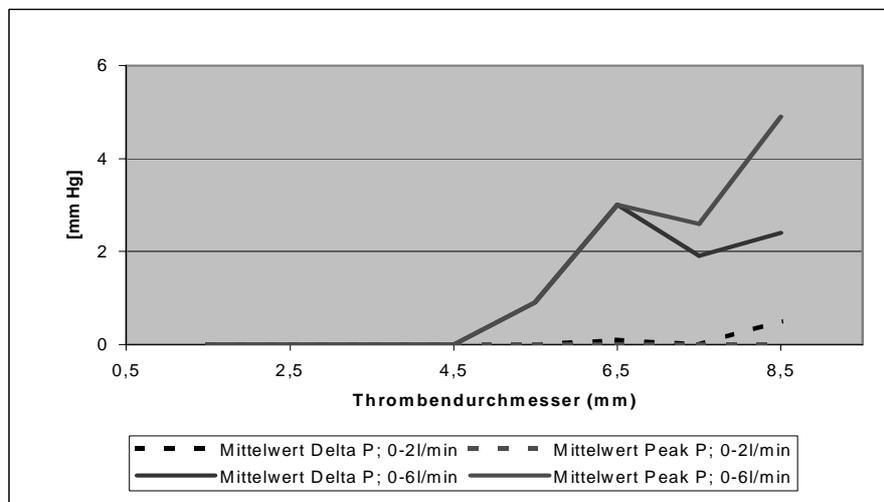


Abbildung 97: ANT TC – Testblock D (0-6 l/min) gegen B (0-2 l/min)

Zwischen den Testblöcken D (0-6l/min) und B (0-2l/min) besteht bezüglich der Filterfangraten insgesamt kein signifikanter Unterschied ($p=0,094$). Die Gesamtfangrate für D ist mit 73% dennoch höher als in B (60%). Im Gegensatz zum

GTFjug bleibt die Fangrate ab einem Thrombendurchmesser von 6,5 mm mit 100% stabil.



Delta P – Druckdifferenz zwischen den proximal und distal des Filters platzierten Druckabnehmern bei erfolgreich gefangenem Thrombus; Peak P – Spitzendruckdifferenz bei auftreffendem Thrombus

Abbildung 98: ANT TC - Druckverhältnisse im Testblock D (0-6 l/min) gegenüber Testblock B (0-2 l/min)

Obwohl es in D mit zunehmendem Thrombendurchmesser zu einem deutlichen Anstieg der Spitzendruckkurve kommt (s. Abbildung 98), hat beim ANT TC die Druckentwicklung keinen Einfluß auf die Fangraten der großen Thromben (vgl. 9.1.4).

Fangqualität

In 43% der Fälle wurden die auftreffenden Thromben vom ANT TC in Testblock D hauptsächlich der Klasse VI entsprechend gefangen. Der Anteil der in Klasse I gefangenen Thromben betrug 30%. Ab der 6,5 mm Serie war aufgrund der Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit eine Spitzendruckentwicklung zu beobachten, die zur **Verschleppung der oftmals bei Primärkontakt in Klasse VI gefangenen Thromben ins Filterinnere (Klasse I) führte.**

Stenosegrade

Aufgrund der hohen Flußgeschwindigkeit konnte in D bereits bei 5,5 mm Thromben der erste Differenzdruckanstieg von 0,9 mmHg beobachtet werden (TmaxMS = 30%). Im weiteren Verlauf konnte ein stetiger Anstieg der Stenosierung bis durchschnittlich 45% ab 6,5 mm Durchmesser Thromben beobachtet werden.

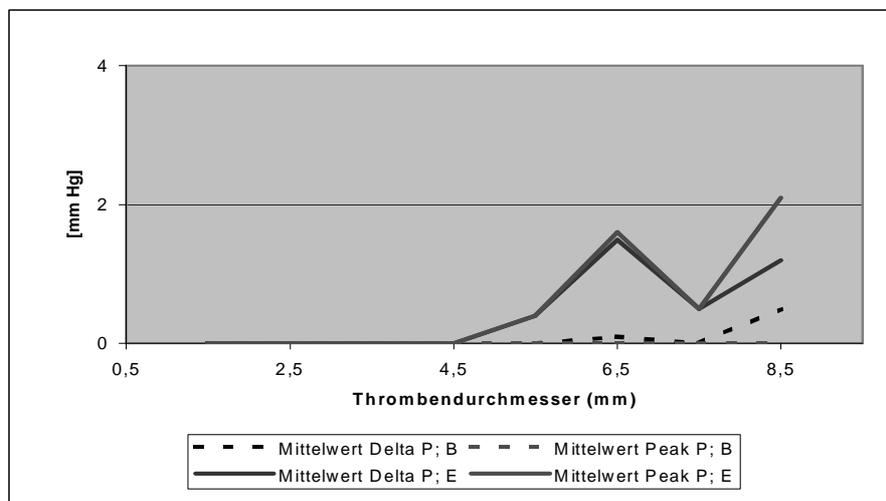
9.4.5. Doppelschuß – Testblock E

Anders als in der Doppelschußtestung beim GTFjug war eine Vorplatzierung in der Filterperipherie nicht möglich. Der in Klasse II an den Filter herangeführte Thrombus erfuhr keine ausreichende Fixierung in der Filterperipherie und schlug nach Klasse VI um. **Zwischen Testblock E und B lassen sich im Hinblick auf die jeweiligen Fangraten des ANT TC keine signifikanten Unterschiede erkennen (p=0,746).** Die Gesamtfangrate in E liegt mit 63% dabei etwas über der des Standardtestblocks (60%).

Der vorplazierte 5,5 mm Thrombus hatte hier somit keinen Einfluß auf die Fangraten.

Druck und Volumenstrom waren durch die Vorplatzierung weniger stark beeinflusst als in Testblock D (s. 9.4.4).

Während im Standardtestblock B der erste Differenzdruckanstieg mit durchschnittlich 0,1 mm Hg erst ab den 6,5 mm Thromben beobachtet werden konnte, war im Doppelschußtestblock bereits in der 5,5 mm Serie ein Anstieg auf 0,4 mm Hg zu beobachten (s. Abbildung 99). Dabei traten die Höchstwerte für Spitzendrucke (ca. 2 mm Hg) bei 8,5 mm Thromben auf. Im B-Block konnten zum Vergleich die höchsten Drucke mit 0,5 mm Hg ebenfalls in der 8,5 mm Serie beobachtet werden. Als ursächlich für die unterschiedlichen Drucksituationen im Standardtestblock B und Doppelschußblock E können ähnliche Phänomene wie beim GTFjug zur Erklärung herangezogen werden (s. 9.1.4).



Delta P – Druckdifferenz zwischen den proximal und distal des Filters platzierten Druckabnehmern bei erfolgreich gefangenem Thrombus; Peak P – Spitzendruckdifferenz bei auftreffendem Thrombus

Abbildung 99: ANT TC – Doppelschußblock E; Druckverhältnisse im Testblock E (Doppelschuß) gegenüber Testblock B (Einzelschuß)

Fangqualitäten

Auch im Testblock E wurde die Mehrzahl der Thromben Klasse VI entsprechend gefangen (49%). Klasse I nimmt mit 14% einen eher geringen Anteil ein. Ab einem Thrombendurchmesser von 7,5 mm wurden die auftreffenden Thromben zu 100% der Klasse VI entsprechend gefangen. Das bereits unter 9.1.4 angesprochene *Fixierungsphänomen* innerhalb dieser Serien scheint dabei wiederum für die Stabilität der Fangklassifikation bedeutsam zu sein.

Stenosegrade

Die Testvene ist durch den vorplatzierten Thrombus noch vor Auftreffen der Versuchsthromben **theoretisch** bereits um 96% stenosierte. Ein Ruhedifferenzdruckanstieg wie beim GTFjug konnte hier jedoch nicht beobachtet werden. **Die relativ elastische Konstruktion der weitmaschigen Filterstrebenkonstruktion erlaubt bei Auftreffen der Thromben eine gewisse**

Flexibilität. Eine starre Fixierung der Gefangenen in nur einer Ebene vorm Filter war somit nicht möglich. Die TmaxMS blieb folglich aus.

9.4.6. Mehrfachschoß – Testblock F

Die Gesamtfangrate liegt im Testblock F mit 25% deutlich signifikant ($p < 0,001$) unter der des Standardtestblocks B (s. Abbildung 102) Die Fangraten sind bis zu einem Thrombendurchmesser von 5,5 mm allerdings durchaus vergleichbar (s. Abbildung 102).

Allgemein fällt auf, daß sich die Fangraten bei Beschuß des ANT TC mit bis zu 20 Thromben pro Serie im Durchschnitt um 14% unter der vergleichbaren Situation bei Beschuß mit nur 10 Thromben befinden. Dabei ist wiederum davon auszugehen, daß in der Mehrzahl der Testserien die maximalen Fangraten bereits innerhalb der ersten 10 geschossenen Thromben erreicht wurden. Der weitere Beschuß führte aufgrund der sich aufbauenden Stenose und der damit verbundenen Spitzendruckentwicklung zum Verlust bereits gefangener Thromben (s. 9.1.6).

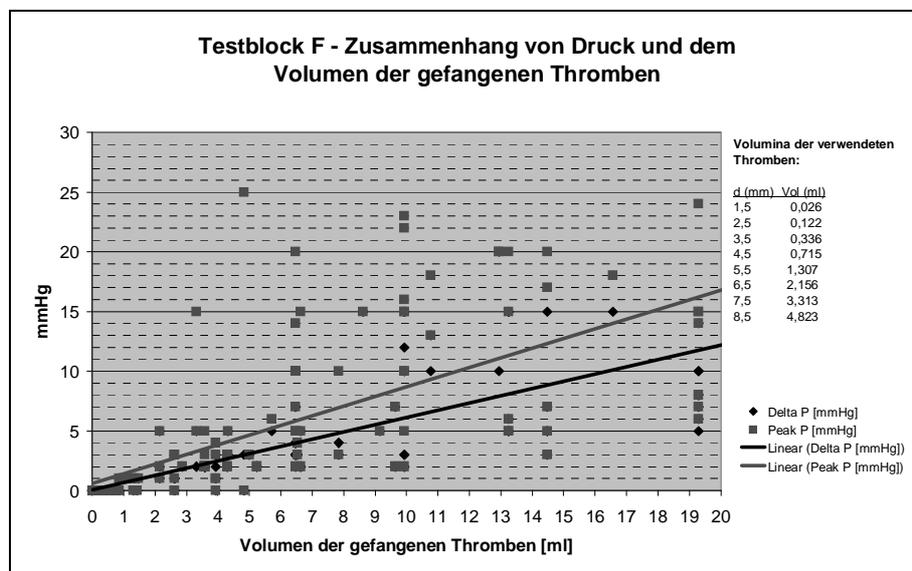


Abbildung 100: ANT TC – Mehrfachschoßtestblock F – Druckentwicklung

Je größer das primär im Filter festgehaltene Thrombenvolumen, desto größer waren die mittleren Spitzendruckbeträge. In Block F konnten dabei jedoch beim ANT TC mit bis zu 25 mm Hg bei 8,5 mm Thromben deutlich höhere Drücke als beim Standardfilter GTFjug beobachtet werden. Hierbei kam es ebenfalls vermehrt zur Fragmentierung, bzw. zum Entweichen bereits gefangener Thromben. Im Vergleich zum GTFjug blieb eine Stagnation der Differenzdruckentwicklung dabei jedoch aus (s. 9.1.6, Abbildung 100).

Von einem maximal haltbaren Volumen, nach dessen Erreichen es zur druckbedingten Fragmentierung oder zum Entweichen der bereits gefangenen Thromben kommen würde, kann dabei allerdings nicht gesprochen werden. **Die vom Filter maximal festgehaltenen Thrombenvolumina stiegen mit zunehmendem Thrombendurchmesser nahezu stetig** (s. Abbildung 101).

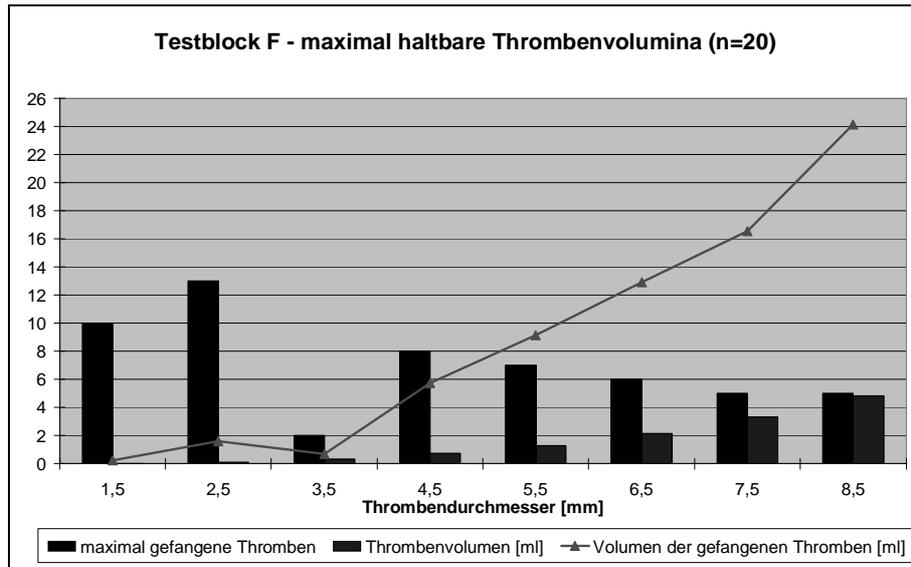


Abbildung 101: ANT TC – Mehrfachschußtestblock F – Thrombenvolumina

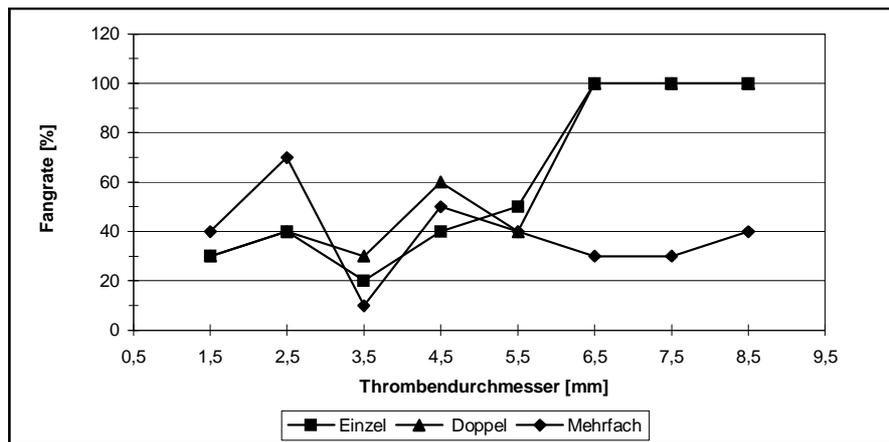


Abbildung 102: ANT TC – Vergleich der Testblöcke B, E und F (n=10)

Im Gegensatz zum Mehrfachschußtestblock F beim GTFjug beträgt die Wahrscheinlichkeit bei 3 bis 9 bereits gefangenen Thromben den folgenden Beschuß ebenfalls sicher zu halten etwa 33-43%. Sie ist somit in weiten Bereichen unabhängig vom Füllungszustand des Filters nahezu konstant. Ein bereits gefangener Thrombus beeinflusst somit in diesem Bereich das weitere Fangverhalten des ANT TC nicht schwerwiegend. Erst wenn bereits 12 Thromben vom Filter festgehalten wurden – eine Situation, die statistisch in nur 0,6% der Fälle auftritt – sinkt die Wahrscheinlichkeit für weitere Fangereignisse auf 0%.

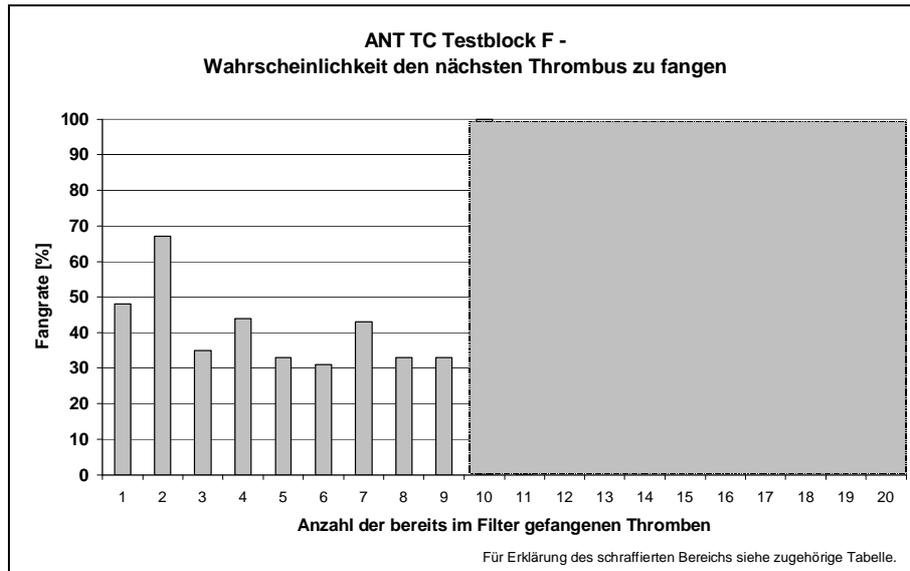


Abbildung 103: ANT TC – Mehrfachschußtestblock F – Fangwahrscheinlichkeiten

vom Filter aufgehaltene Thromben	kommt in n Fällen vor	davon nächsten Thrombus gefangen	Fangwahrscheinlichkeit [%]
1	21	10	48
2	18	12	67
3	37	13	35
4	18	8	44
5	21	7	33
6	13	4	31
7	7	3	43
8	6	2	33
9	3	1	33
10	1	1	100
11	3	1	33
12	1	0	0

Tabelle 29: ANT TC – Mehrfachschußtestblock F – Fangwahrscheinlichkeiten

Über den gesamten Mehrfachschußtestblock F gesehen, war die Situation, daß sich **drei Thromben im Filter befanden mit 23% am häufigsten** (s. Abbildung 104). Die maximale Rückhaltekapazität des ANT TC war im Mehrfachschußtestblock F somit also scheinbar weniger durch das Volumen als vielmehr durch die Anzahl der zurückgehaltenen Thromben gleichen Durchmesser limitiert. Das maximal vom Filter gehaltene Volumen betrug 24,1 ml (s. Abbildung 101), welches 928 vergleichbaren Thromben vom Durchmesser 1,5 mm oder 72 vom Durchmesser 3,5 mm entspricht.

Da die gefangenen Versuchsthromben nicht aneinander haften und gegeneinander verschieblich sind, kam es tendenziell beim Spitzendruckanstieg > 11 mm Hg zum Entweichen mindestens eines gefangenen Thrombus (s. Abbildung 107). Ab einem Durchmesser von $> 5,5$ mm konnten die Thromben weniger problemlos durch die Filterstreben entweichen (s. 0); es kam somit zur vermehrten Druck-induzierten Thrombenfragmentierung (s. Abbildung 108).

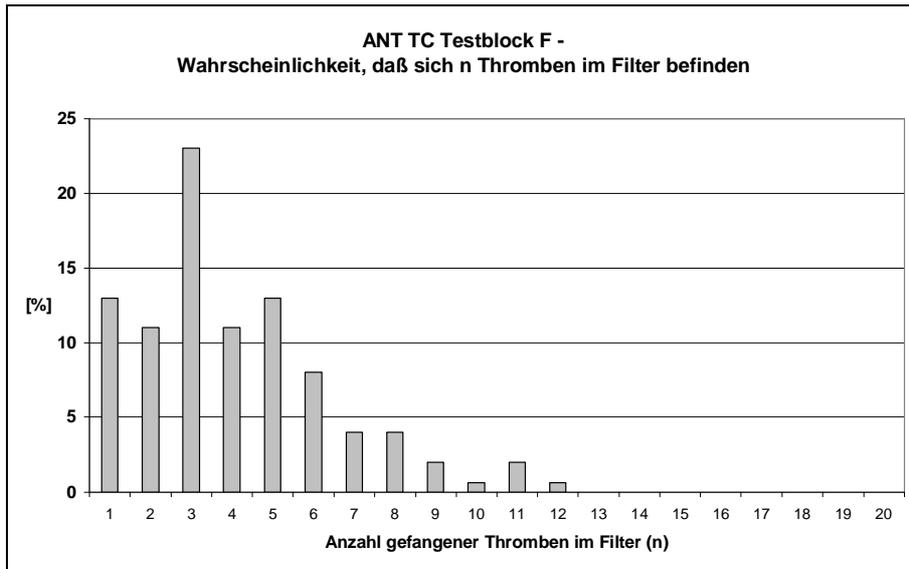


Abbildung 104: ANT TC – Mehrfachschußtestblock F

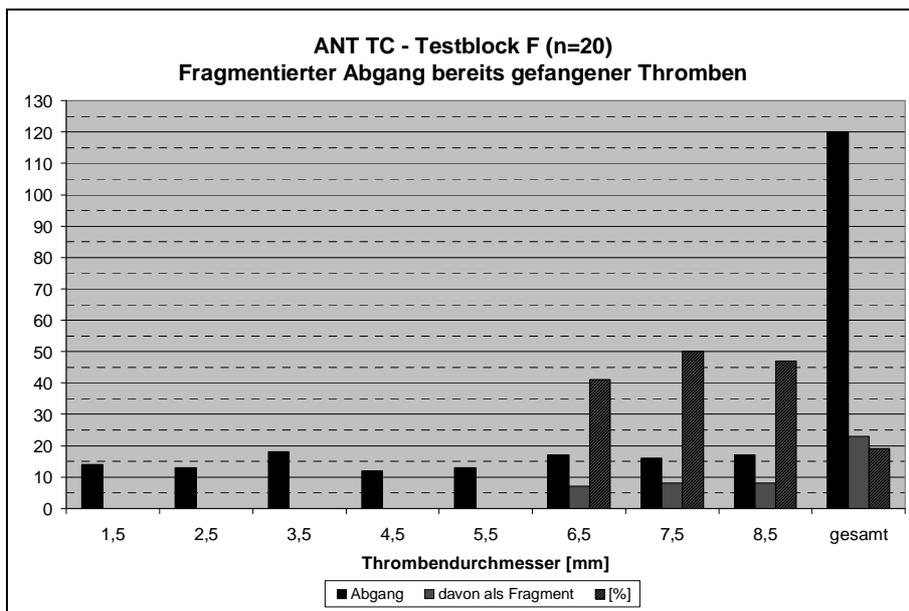


Abbildung 105: ANT TC – Mehrfachschußtestblock F; Thrombenfragmente

Der ab der 6,5 mm Serie zu beobachtende Thrombenabgang durch Fragmentierung betrug im Mittel etwa 46%. Die Spitzendrucke lagen in diesen Fällen stellenweise zwischen 20 und 25 mm Hg (s. Abbildung 108) und lagen somit höher als in den vergleichbaren Situationen beim GTFjug.

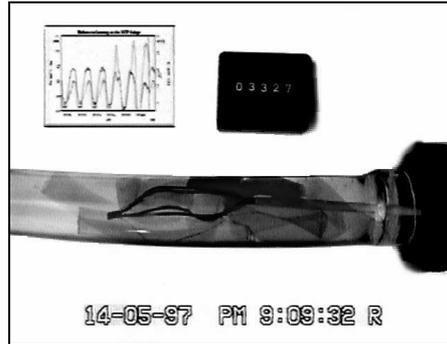


Abbildung 106: ANT TC – Mehrfachschußtestblock F; vier gefangene 7,5 mm Thromben nach bereits sieben geschossenen

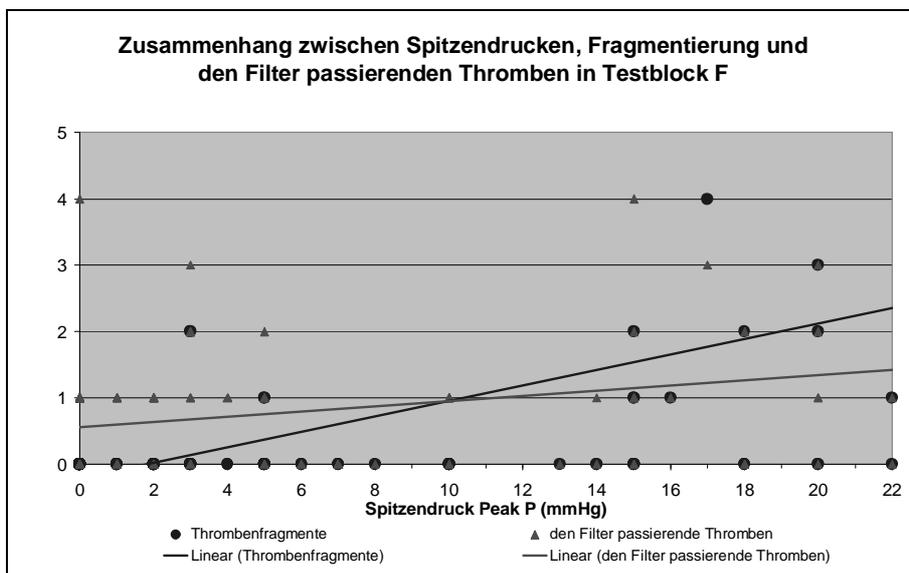


Abbildung 107: ANT TC – Mehrfachschußtestblock F; Fragmententwicklung I

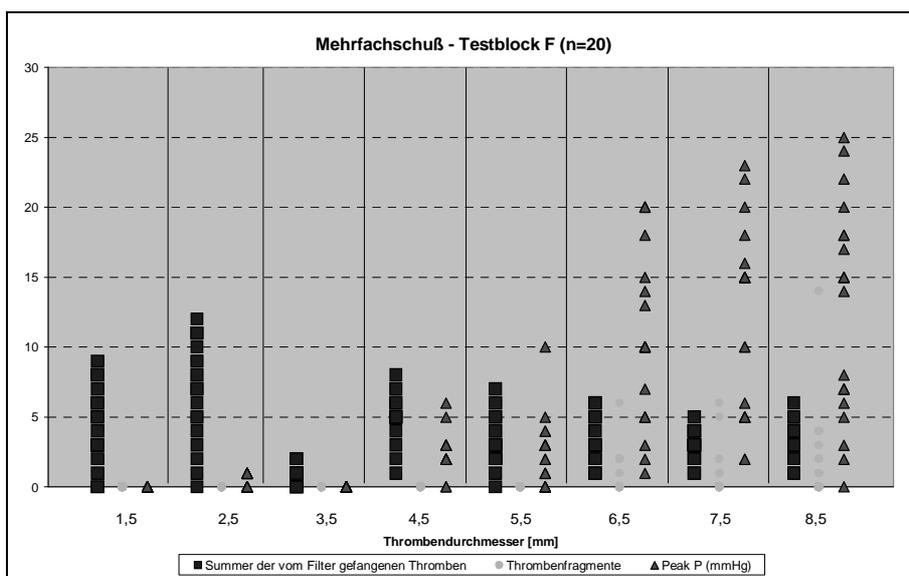
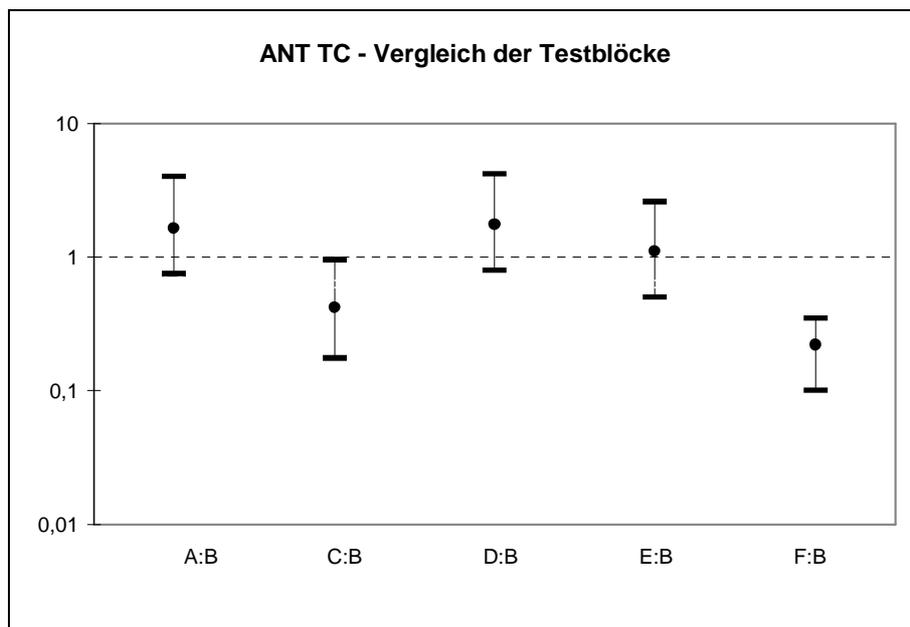


Abbildung 108: ANT TC – Mehrfachschußtestblock F; Fragmententwicklung II

9.4.7. Vergleich der Testverfahren A – F

Die Mittelung aller Versuchsergebnisse ergibt für den ANT TC eine durchschnittliche Gesamtfangrate von 51%. Dabei erzielt der Filter in Testblock D mit 73% die höchste und im Mehrfachschußtestblock F mit nur 25% die niedrigste Rate. Wie Abbildung 109 zeigt, unterscheiden sich die Ergebnisse von Testblock F signifikant von denen des ANT TC im Standardtestblock B. Somit hatte im Gegensatz zum GTFjug **nur die Anzahl der pro Serie auf den Filter geschossenen Thromben einen signifikanten Einfluß auf die Filterfunktion**. Der Unterschied ist dabei sicherlich auf den ab einem Thrombendurchmesser von 6,5 mm zu beobachtenden Thrombenabgang durch Fragmentierung von im Mittel 46% im Vergleich zum Standardtestblock B zurückzuführen (s. Abbildung 102).



LR-Test für Unterschiede zwischen den Testblöcken: X-Quadrat=85,82; 5 DF; p-Wert <0,001; Konfidenzintervalle sind für den $(1-(0,05/5))=99\%$ Bereich angegeben, da der Einfluß von 5 Testblöcken im Hinblick auf Testblock B verglichen wird (Bonferroni-Adjustment).

Abbildung 109: ANT TC – Unterschiede zwischen den Testblöcken

9.4.8. ANT TC - Vergleich mit ANT permanent

Im Vergleich der Versuchsergebnisse des ANT TC mit denen seiner permanenten Entsprechung (ANT) bei EGGL zeigen sich auf dem 5% Niveau signifikante Unterschiede im Hinblick auf den Gesamtvergleich, sowie zu den Testblöcken C,D und F (s. Abbildung 110). Hier weist der **ANT permanent signifikant höhere Fangraten** auf [32].

Im Gegensatz zum ANT TC, der nur über seinen *Trägerkatheter* in der Vene stabilisiert werden kann, besitzt der ANT permanent an den Filterstreben kleine Widerhaken, welche abwechselnd mit und entgegen der Flußrichtung angebracht sind. Somit läßt sich der Filter effektiv in der Venenwand verankern. Gerade bei zunehmender Bewegungsmöglichkeit im Testblock C oder während enormer Druckbelastungen des Filtersystems in Testblock D **bietet die intramurale Verankerung des ANT permanent im Ganzen mehr Stabilität als gegenüber der Fixierungssituation beim**

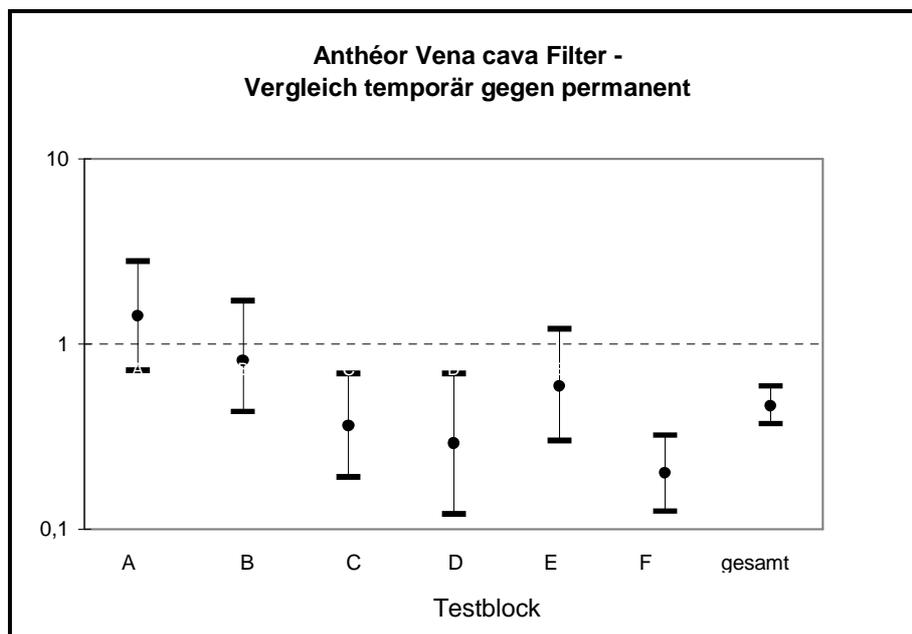
ANT TC. Bei entsprechender Druckentwicklung vor dem Filter kam es hier bei Thrombenkontakt zu **Deformationen der flexiblen Filterstreben**, so daß neue Freiräume entstanden, durch die **ein Entweichen zuvor gefangener Thromben möglich** war.

Testblock	ANT	ANT TC
<i>Gesamt</i>	69%	51%
A	64%	71%
B	65%	60%
<i>C</i>	64%	39%
<i>D</i>	90%	73%
E	74%	63%
<i>F</i>	63%	25%

Kursiv = signifikante Unterschiede (Irrtumswahrscheinlichkeit = 5%)

Tabelle 30: Vergleich ANT mit ANT TC [32]

Im Vergleich der Mehrfachschußtestblöcke F fällt auf, daß es dagegen bei stabiler Fixierung der Filterstreben (ANT permanent) gegenüber dem ANT TC sogar zu einem Verschlußphänomen am Filter kam (vgl. 9.3.6).

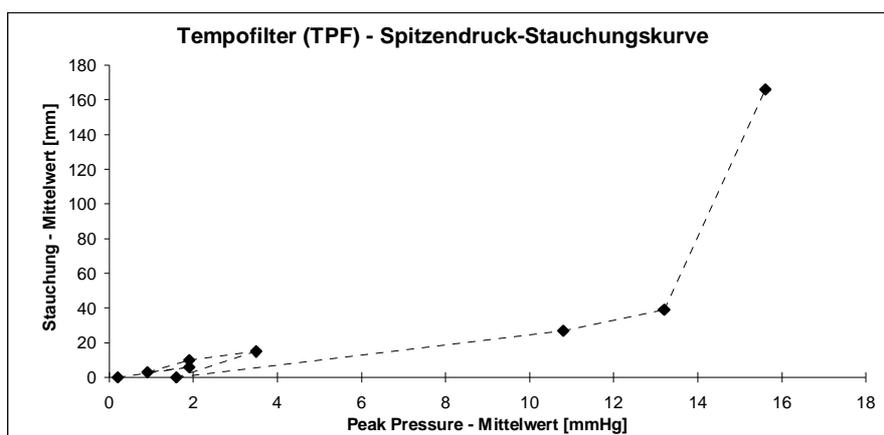


p-Wert <0,05; Konfidenzintervalle sind für den (1-0,05)=95% Bereich angegeben

Abbildung 110: Anthéor – Vergleich der Testblöcke beim ANT TC gegenüber dem ANT permanent

9.5. TEMPOFILTER (TPF)

Eine Gesamtbetrachtung aller Testblöcke (A-F) ist beim TPF aufgrund der im Testblock F aufgetretenen stauchungsbedingten Cranialverschiebungen des Filters, die zum Abbruch der Testung in der 8,5 mm Serie führten so nicht möglich (s. 9.5.6). Eine Betrachtung der Testblöcke A bis E ergibt mit 84% Gesamtfangrate im Vergleich zum GTFjug (A-E; 87%) jedoch keine signifikanten Unterschiede ($p < 0,001$). Abbildung 111 zeigt den Zusammenhang zwischen Spitzendrücken und der beim TPF beobachteten korrelierenden Filterstauchung.



rot = Regressionsgerade

Abbildung 111: TPF – Zusammenhang von Spitzendruck und Filterstauchung in den Testblöcken A-F

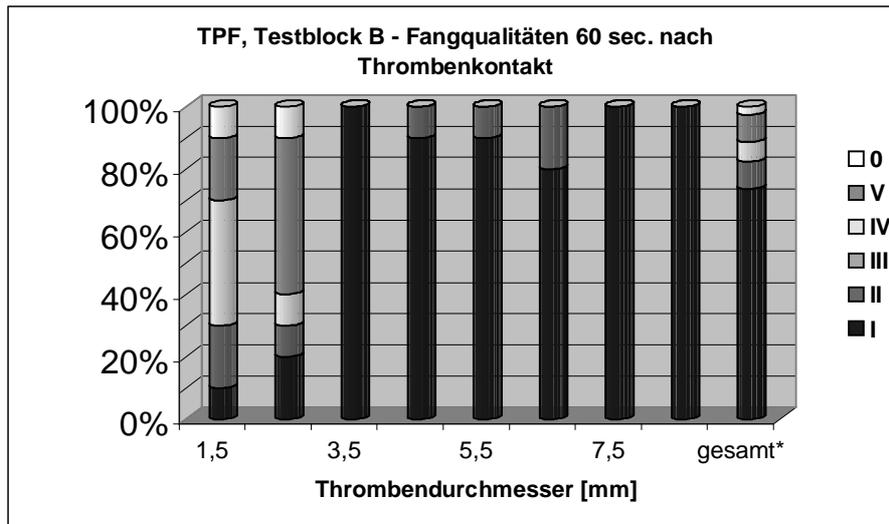
9.5.1. Standardtestblock B

Die durchschnittliche Gesamtfangrate des TPF im Standardtestblock (B) betrug 98%, wobei der Filter ab einem Thrombendurchmesser von mind. 3,5 mm die auftreffenden Thromben zuverlässig zu 100% aufhalten konnte.

Fangqualitäten

Abbildung 112 zeigt, daß **die auftreffenden Thromben ab der 3,5 mm Serie an erster Stelle in mindestens 80% der Fälle Klasse I entsprechend gefangen wurden.** Nur in der 1,5 und 2,5 mm Serie erlaubt die konvergierende Filterstrebenkonfiguration schwerpunktmäßig ein Aufhalten der Thromben Klasse IV und V entsprechend.

Die in Klasse I festgehaltenen Thromben ließen in der Filterperipherie genügend Umströmungsraum frei. Es konnten somit während des gesamten Standardtestblocks im Vergleich zum GTFjug keine registrierbaren Druck- oder Volumenstromveränderungen in der Testvene beobachtet werden.



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50mm

Abbildung 112: TPF – Standardtestblock B; Fangqualitäten, Übersicht

9.5.2. Testblock A

Das Fangverhalten des Filters unterscheidet sich im Testblock A bei einer Gesamtfangrate von 86% signifikant vom Standardtestblock B (98%; $p=0,007$). Auch hier zeigt sich bereits ab einem Thrombendurchmesser von mind. 3,5 mm eine zu 100% verlässliche Filterfunktion (s. Abbildung 113). Die Fangraten für 1,5 und 2,5 mm Thromben liegen jedoch mit 40 und 50% weit unter den vergleichbaren im Standardtestblock..

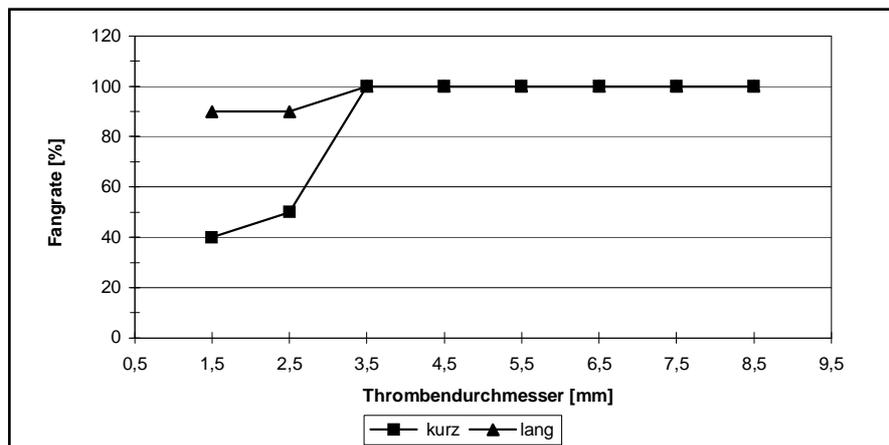


Abbildung 113: TPF – Testblock A (kurz) gegen B (lang)

Fangqualitäten

Bis auf eine Ausnahme in der 3,5 mm Serie wurden alle aufgehaltenen kurzen Thromben im Testblock A zu 100% im Filterkonus der Klasse I entsprechend gefangen.

9.5.3. Testblock C

Die Fangrate des TPF unterscheidet sich im Einsatz in der 28 mm – Durchmesser – Testvene mit 70% signifikant ($p < 0,001$) von der Standardsituation in Testblock B (98%). Die Ursache hierfür spiegelt insbesondere die Mitte der Testblock C Fangkurve wider (s. Abbildung 114):

Der Durchmesser des Filters an der Eintrittsebene beträgt 22 mm, so daß bei Platzierung in der 28 mm Durchmesser Vene nicht das gesamte Lumen vom Filter abgesichert werden kann. Desweiteren läßt der hier im Vergleich zu B gering zunehmende Abstand der Filterstreben den Konvergenzwinkel zunehmen. Hierdurch wird die in der 20 mm Testvene zu beobachtende Kompressionsfixierung relativ gelockert. Ein primär der Klasse I entsprechend im Filterkonus festgehaltener Thombus kann folglich durch die Strömung aus der lockereren Fixierung gelöst und über den Konus nach cranial geführt werden. Dieses Phänomen scheint insbesondere bei zunehmendem Thrombendurchmesser bis zur 6,5 mm Serie zu greifen.

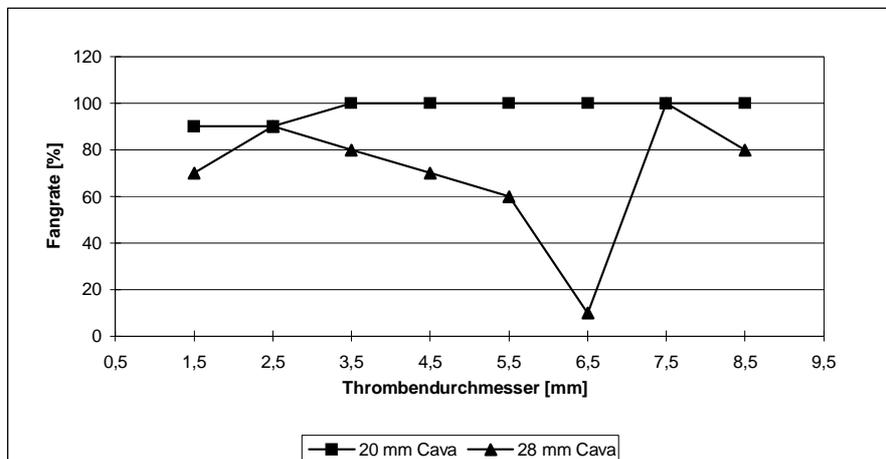
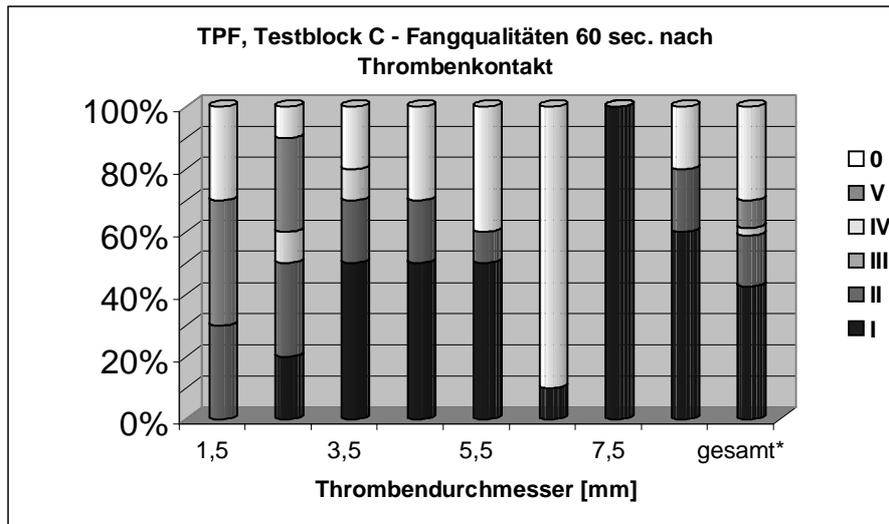


Abbildung 114: TPF – Testblock C (28 mm) gegen B (20 mm)

Auch im C Block ließen sich keine registrierbaren Druck- oder Volumenstromveränderungen in der Testvene beobachten.

Fangqualitäten

Der Anteil der in **Klasse I** gefangenen Thromben beträgt hier im Vergleich zum Standardtestblock nur **43%**, gefolgt von **16%** in **Klasse II** festgehaltenen.



* i.e. Durchschnittsthrombus dTg = 5 mm; LTg = 50 mm

Abbildung 115: TPF – Testblock C; Fangklassenverteilung, Übersicht

9.5.4. Testblock D

Zwischen den Testblöcken D (0-6 l/min) und B (0-2 l/min) besteht hinsichtlich der Fangraten insgesamt kein signifikanter Unterschied ($p=0,649$). Die Gesamtfangrate für D ist mit 96% somit vergleichbar zu B (98%).

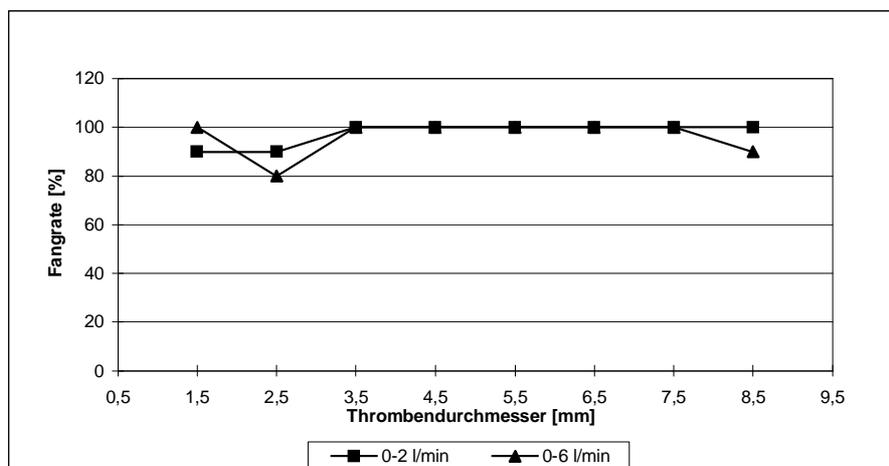


Abbildung 116: TPF – Testblock D (0-6 l/min) gegen B (0-2 l/min)

Die Ursache des Unterschieds zum Ende der Fangkurve ist dabei wahrscheinlich wie beim GTFjug (s. 9.1.5) auf die in D bei Auftreffen des Thrombus im Gegensatz zu B deutlich ansteigenden Spitzendrücke zurückzuführen (s. Abbildung 117).

Fangqualität

In 48% der Fälle des Testblock D wurden die auftreffenden Thromben im Gegensatz zum Standardtestblock vom TPF in erster Linie der Klasse III entsprechend gefangen. An zweiter Stelle stehen mit 31% die in Klasse V gefangenen Thromben.

Stenosegrade

Aufgrund der hohen Flußgeschwindigkeit im Vergleich zum Standardtestblock konnte in D ab einem Thrombendurchmesser von 5,5 mm ein Differenzdruckanstieg von 1,6 mm Hg beobachtet werden, der mit der hier möglichen TMaxMS von 40% korreliert.

Im weiteren Verlauf war ein stetiger Anstieg der Stenosierung bis zu 63% bei 7,5 mm Durchmesser-Thromben festzustellen. Eine weitere Zunahme blieb durch die stauchungsbedingte Filterinstabilität in der 8,5 mm Serie jedoch aus.

Filterstauchung

Ab einem Thrombendurchmesser von 6,5 mm ist ein **Anstieg der mittleren Differenz- und Spitzendrucke** zu beobachten, die zu einer **Stauchung des Filters** um durchschnittlich 30 bis 166 (!!) mm (Range 0-350 mm) **nach cranial** führte. Der gefangene Thrombus verläßt den Filterkorb zwar nicht, staucht den Filter in sich jedoch so enorm, daß er in vivo durchaus bis in den rechten Vorhof disloziert werden könnte.

Die Filterfunktion des TPF weist somit zum GTFjug durchaus schwerwiegende Unterschiede auch im Hinblick auf die tatsächliche, effektive Fangrate auf (s. 11.6). Bei einer durchschnittlichen Gesamtlänge der Vena cava inferior von 209 – 230 mm von der Bifurcation bis zur Einmündung in den rechten Vorhof reicht bei Platzierung der Filtereingangsebene oberhalb der Einmündung der Vv. renales (100 – 132 mm proximal der Iliacalbifurcation) eine Cranialstauchung von 77 – 130 mm aus, bis der Filter vollständig in den rechten Vorhof disloziert ist. Bei einer Gesamtlänge des Filterkorbs von 40 mm würde bereits eine Stauchung von 37 – 90 mm, wie sie ab einem Thrombendurchmesser von 7,5 mm beobachtet werden konnte ausreichen, um den Filterkonus in unmittelbare Nähe der Valvula venae cavae inferioris zu bringen. Eine solche Dislokation wäre in vivo eine lebensbedrohliche Komplikation der Filterimplantation (s. 7.8).

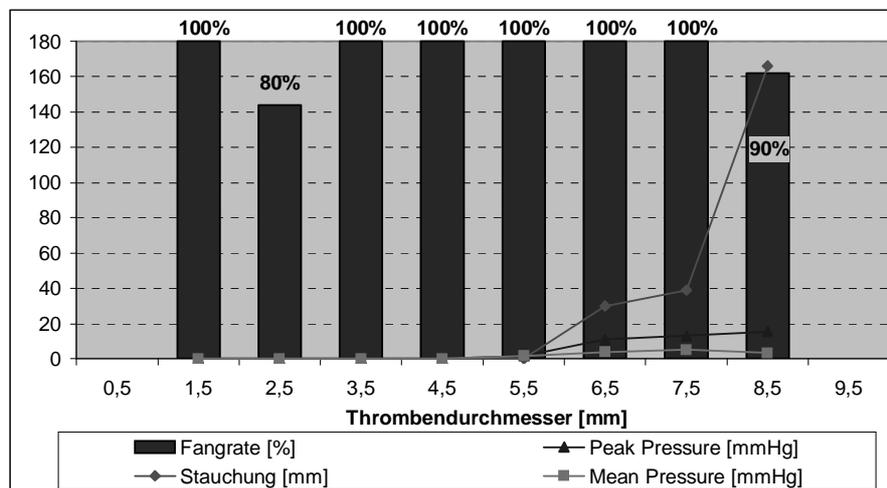
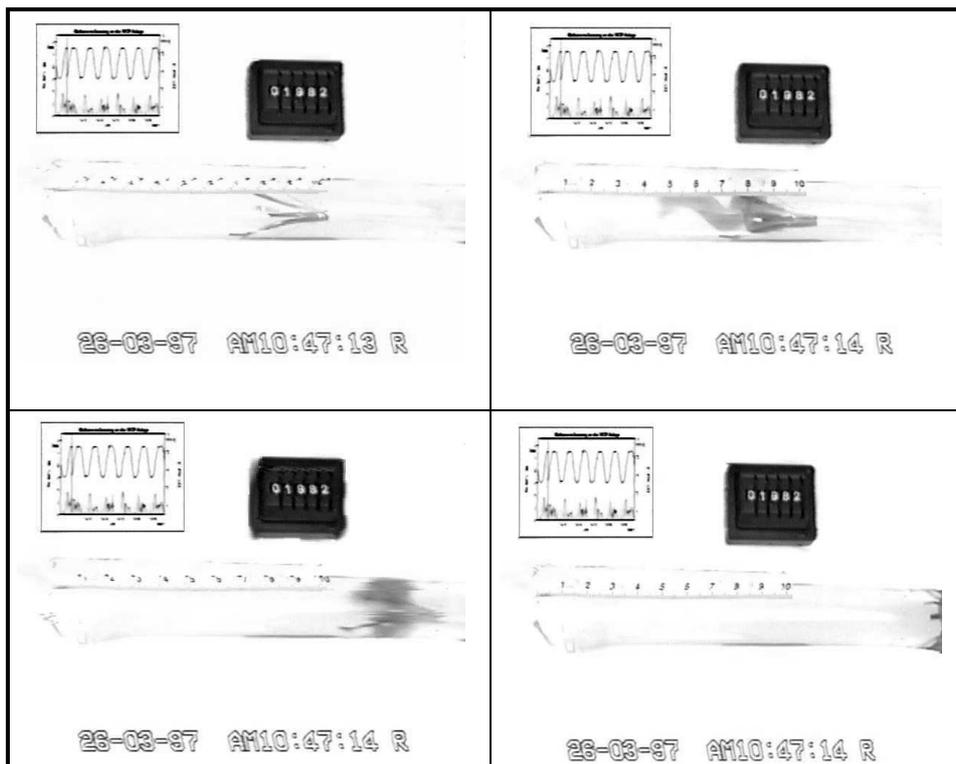


Abbildung 117: TPF – Testblock D; Fangraten, Druck- und Stauchungsverhältnisse



Im Ganzen wurde der Filter hier bei einem Spitzendruck von 15 mm Hg um 10 cm (!!) nach cranial gestaucht.

Abbildung 118: TPF – Testblock D – Stauchungssequenz

9.5.5. Doppelschuß – Testblock E

Aufgrund des konisch zulaufenden Filters war anders als in der Doppelschußtestung beim GTFJug eine Vorplatzierung in der Filterperipherie nicht möglich. **Die Gesamtfangrate des TPF liegt hier mit 68% signifikant ($p < 0,001$) unter der des Standardtestblocks B (98%). Der vorplatzierte Thrombus hatte hier somit einen signifikanten Einfluß auf die Fangraten.**

Ebenso wurden Druck und Volumenstrom deutlich in Folge der Klasse I Vorplatzierung beeinflusst. Während im Standardtestblock B keine Druck- oder Volumenstromveränderungen beobachtet werden konnten, betrug der durchschnittliche Differenzdruckanstieg in Testblock E 0,3 mm Hg (s. Abbildung 119). Dabei traten die zur Filterstauchung führenden Höchstwerte sowohl für Differenz- (ca. 2 mm Hg) als auch für Spitzendrucke (ca. 3 mm Hg) in der 8,5 mm Serie auf.

Fangqualitäten

Während im Standardtestblock B der Großteil der Thromben Klasse I entsprechend gefangen wurde, kam diese Option im Doppelschußblock E durch den im Filterkonus (Klasse I) vorplatzierten Thrombus nicht in Frage. **Hier war mit 53% Klasse II die am häufigsten zu beobachtende Fangsituation. In 14% der Fälle wurden die Thromben an zweiter Stelle aufgeknäult im Filterkonus (Klasse III) festgehalten.** Die sich hierbei wie ein Stempel auf den Filter drückenden Thromben ermöglichten somit bei labilem Trägerkatheter die Filterstauchung.

Stenosegrade

Anders als beim GTFJug konnte durch den vorplatzierten Thrombus kein Druckanstieg vor Auftreffen der Versuchsthromben beobachtet werden. **Dennoch ist die Testvene durch den vorplatzierten Thrombus bereits „in Ruhe“ theoretisch zu ca. 8% stenosierte.** Aufgrund der relativ labilen konischen Konstruktion des gesamten Filtersystems ist eine starre Fixierung der Gefangenen in nur einer Ebene vorm Filter nicht möglich, so daß das Eintreten der theoretisch möglichen Stenosegrade ausbleibt.

Filterstauchung

Ab einem Thrombendurchmesser von mind. 5,5 mm war ein **Anstieg der mittleren Differenz- und Spitzendrucke** zu beobachten, der zu einer **steigenden Stauchung des Filters** ab dieser Serie bis zu durchschnittlich 15 mm **nach cranial (Range 0 – 30 mm)** in der 8,5 mm Serie führte (s.o.).

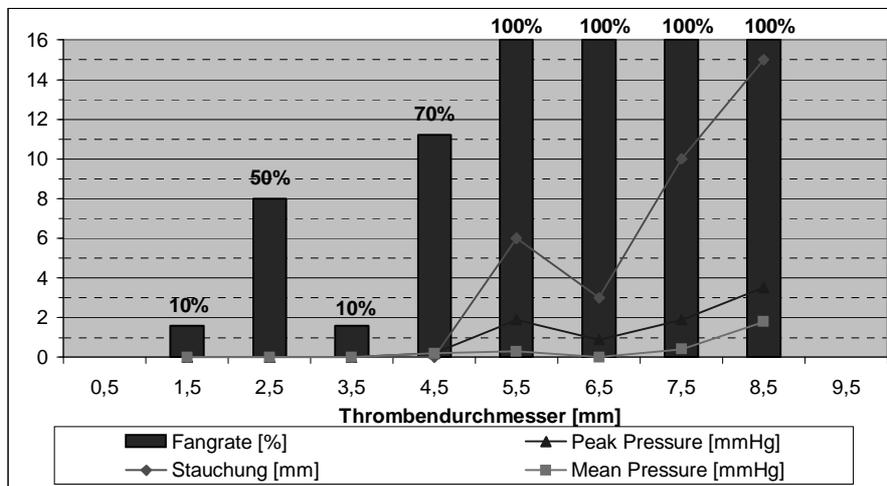
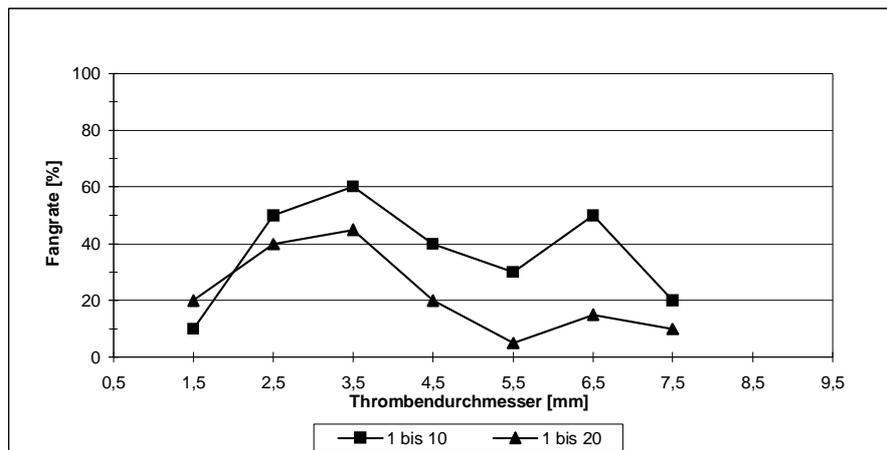


Abbildung 119: TPF – Testblock E; Fangraten, Druck- und Stauchungsverhältnisse

Dabei reichte in vielen Fällen bereits ein Druckanstieg von 2 mm Hg, um den Filter um insgesamt 3 cm (!!) nach cranial zu stauchen. Als ursächlich hierfür bleibt die äußerst labile Konstruktion des Trägerkatheters anzusehen, der den TPF laut Hersteller ohne eine stabilisierende Führungshülse am Ort halten soll. **Durch diese Konstruktion kommt der Filter zwar flexibel in seiner Umgebung zu liegen, ist allerdings gegenüber geringsten Druckschwankungen in der Hohlvene - wie sie zum Beispiel beim Husten oder Pressen auftreten können - äußerst anfällig.** Aufgrund dieser Labilität ist eine zuverlässige Fangleistung des Filters durch Verrutschung und gegebenenfalls Loslösung bereits gefangener Thromben während der Dislokation ebenfalls in Frage zu stellen.

9.5.6. Mehrfachschuß – Testblock F

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse des TPF Mehrfachschußtestblock F mit denen des GTFjug ist aufgrund der im Testblock F aufgetretenen, Cranialverschiebung des Filters um 19 cm (!), die zum Abbruch der Testung in der 8,5 mm Serie bei n = 543 führte, so nicht möglich. In der folgenden Auswertung sind die so fehlenden 17 Ereignisse (n = 560) als gefangen gewertet. Somit läge die Gesamtfangrate im Testblock F bei 31%. Die Berücksichtigung der fehlenden Ereignisse als nicht gefangen, läßt einen Vergleich mit der sich dann ergebenden Fangrate von 20% jedoch ebenfalls nur schwerlich zu.



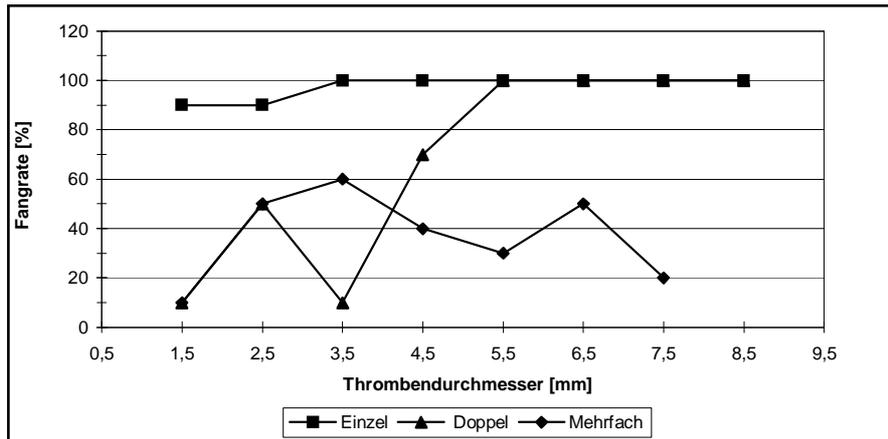
In der 8,5 mm Serie konnten, bevor der Filter um 19 cm nach cranial gestaucht wurde und die Testreihe abgebrochen werden mußte, 3 von 3 Thromben gefangen werden.

Abbildung 120: TPF – Mehrfachschußtestblock F, Fangraten, Übersicht

Die wahre Fangrate des Filters in diesem Block muß somit zwischen 20 und 31% angenommen werden und liegt in beiden Fällen ($p < 0,001$) signifikant unter der des Standardtestblocks B (s. Abbildung 121). Ebenso lassen sich die Ergebnisse nur bedingt auf die Situation in vivo übertragen, da ab der 6,5 mm Serie mit insgesamt 85 mm ein Stauchung beobachtet wurde, die den Filterkorb in gefährliche Nähe zum rechten Vorhof brächte (s. Tabelle 31).

Allgemein fällt auf, daß sich die Fangraten bei Beschuß des TPF mit bis zu 20 Thromben pro Serie im Durchschnitt um 15% unter der vergleichbaren Situation bei Beschuß mit nur 10 Thromben befinden. Dabei ist wiederum davon auszugehen, daß in der Mehrzahl der Testserien die maximalen Fangraten bereits innerhalb der ersten 10 geschossenen Thromben erreicht wurden. Der weitere Beschuß führte aufgrund der sich aufbauenden Stenose und der damit verbundenen Spitzendruckentwicklung zum Verlust bereits gefangener Thromben.

Je größer das primär im Filter festgehaltene Thrombenvolumen, desto größer waren wie auch beim GTFjug die mittleren Spitzendruckanstiege. In Block F konnten dabei jedoch beim TPF mit bis zu 25 mm Hg bei 8,5 mm Thromben deutlich höhere Drucke als beim Standardfilter beobachtet werden. Hierbei kam es allerdings nicht zur Thrombenfragmentierung, da der Filter aufgrund der Filterlabilität bei Auftreffen neuer Thromben nach cranial dislozierte. Eine Stagnation der Differenzdruckentwicklung blieb dabei jedoch im Vergleich zum GTFjug aus (s. 9.1.6 u. Abbildung 122).



In der 8,5 mm Serie konnten, bevor der Filter um 19 cm nach cranial gestaucht wurde und die Testreihe abgebrochen werden mußte, 3 von 3 Thromben gefangen werden.

Abbildung 121: TPF – Vergleich der Testblöcke B,E und F (n=10)

Anders als beim GTFjug konnte in der 7,5 mm Serie ein Rückgang des bis dahin stetig steigenden, maximal haltbaren Thrombenvolumens von 19,4 auf 13,3 ml beobachtet werden. Ursächlich hierfür bleibt wiederum die zur Cranialverschiebung führende Filterdrucklabilität zu diskutieren (s. Tabelle 31 u. Abbildung 123).

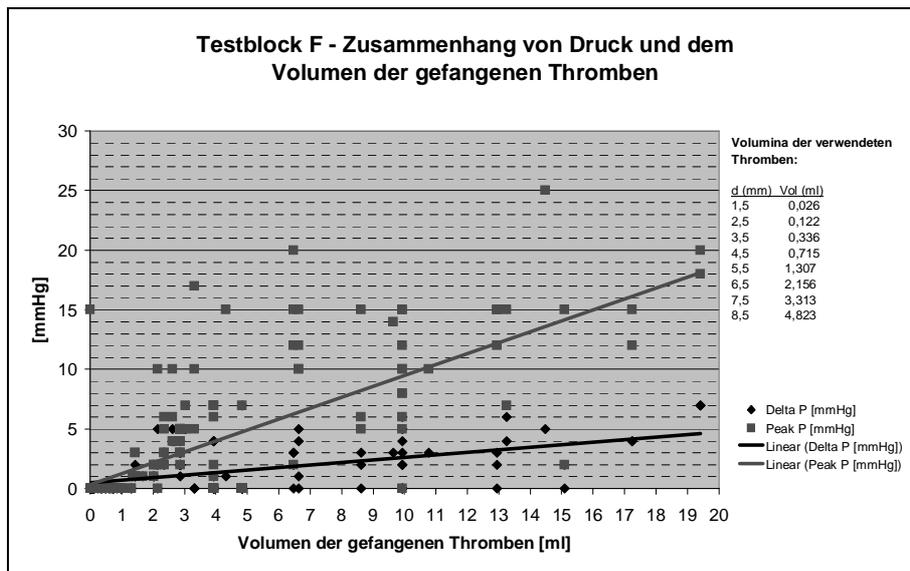


Abbildung 122: TPF – Mehrfachschoßtestblock F – Druckentwicklung

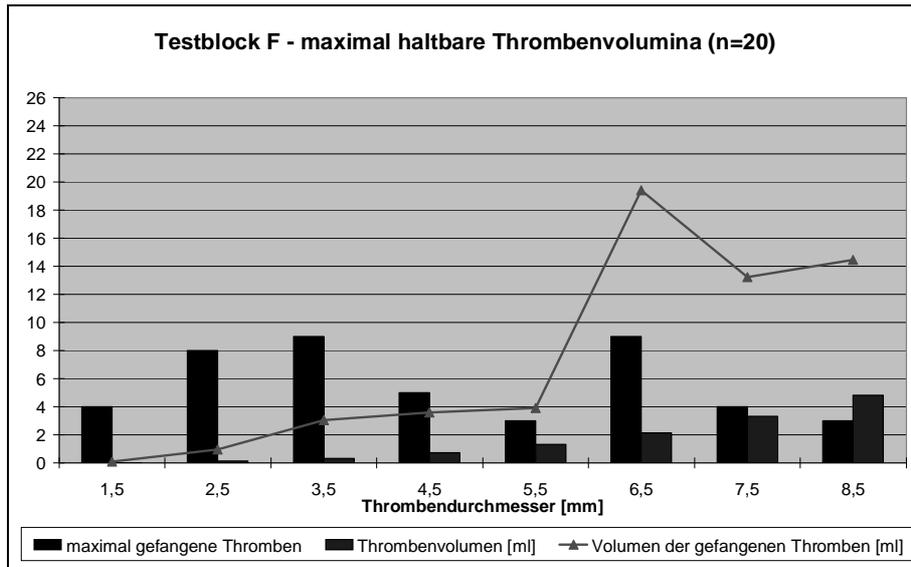


Abbildung 123: TPF – Mehrfachschußtestblock F- Thrombenvolumina

Im Gegensatz zum Mehrfachschußtestblock F beim GTFjug ist die Wahrscheinlichkeit jeden weiteren Thrombus im Filter festzuhalten beim TPF zwischen 13 und 75% über den gesamten Testblock hin stark schwankend. So hat der TPF in den Fällen von F, in denen 5 Thromben im Filter festgehalten waren, den nächsten zu 75% gehalten. Waren allerdings 3 oder sogar 8 Thromben bereits im Filter, so betrug die Wahrscheinlichkeit nur 20-22%. In den Fällen, wo bereits 4 Thromben festgehalten waren, wurde der nächste Thrombus statistisch sogar nur zu 13% gefangen.

Thromben- durchmesser [mm]	Maximale Stauchung nach 20 Thromben [mm]	n bis zum Erreichen der maximalen Stauchung
1,5	0	0
2,5	0	0
3,5	30	20
4,5	20	8
5,5	30	2
6,5	85	8
7,5	90	20
8,5	190	3

Eine Cranialstauchung von 77 – 130 mm reicht bereits aus, um den Filter in vivo komplett in den rechten Vorhof zu dislozieren (s. 9.5.1).

Tabelle 31: TPF – Stauchungsphänomen im Testblock F

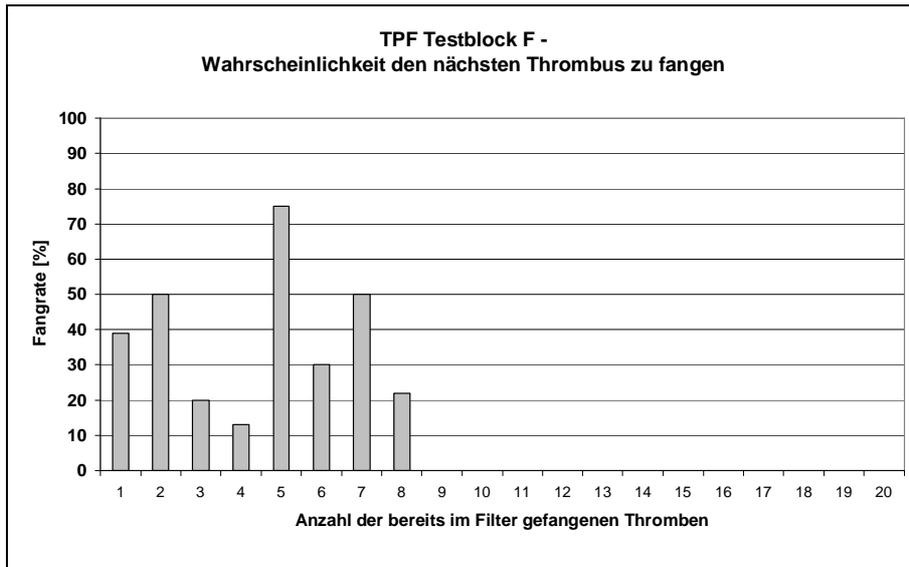


Abbildung 124: TPF- Mehrfachschußtestblock F – Fangwahrscheinlichkeiten

Über den gesamten Mehrfachschußtestblock F gesehen, war die Situation, daß sich **drei Thromben im Filter befinden mit 28% am häufigsten**. Die Zahl der maximal vom Filter zurückgehaltenen Thromben schwankte somit zwischen 1 und 4 (s. Abbildung 125). **Die Filterfunktion des TPF war somit durch das gehaltene Thrombenvolumen und von der Anzahl der zurückgehaltenen Thromben gleichen Durchmessers limitiert**. Das maximal vom Filter gehaltene Volumen betrug dabei sogar 19 ml, welches 746 vergleichbaren Thromben vom Durchmesser 1,5 mm oder 58 vom Durchmesser 3,5 mm entspräche.

Eine vermehrte Druck-induzierte Thrombenfragmentierung, wie sie beim GTFjug im Testblock F beobachtet werden konnte, ist beim TPF während des Mehrfachschoßes so nicht zu beschreiben (s. Abbildung 126).

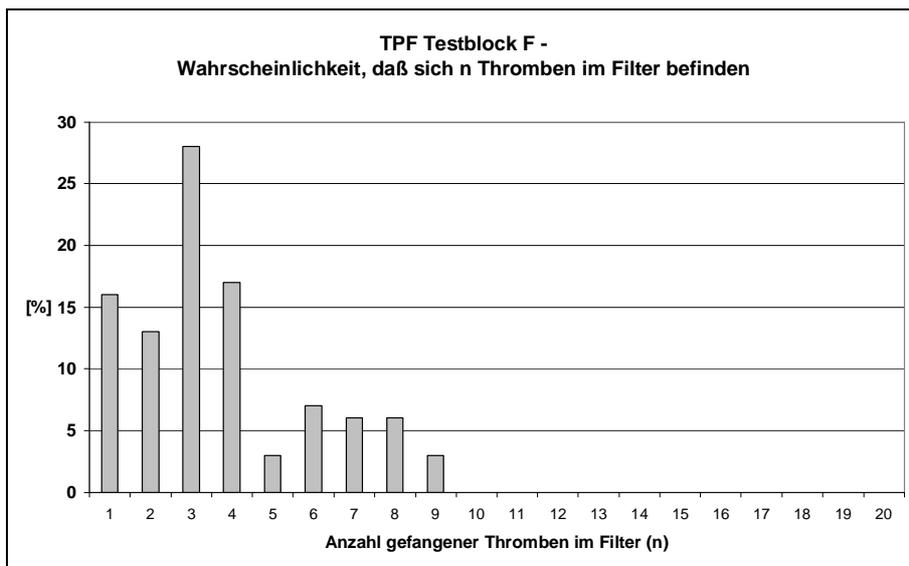


Abbildung 125: TPF – Mehrfachschußtestblock F

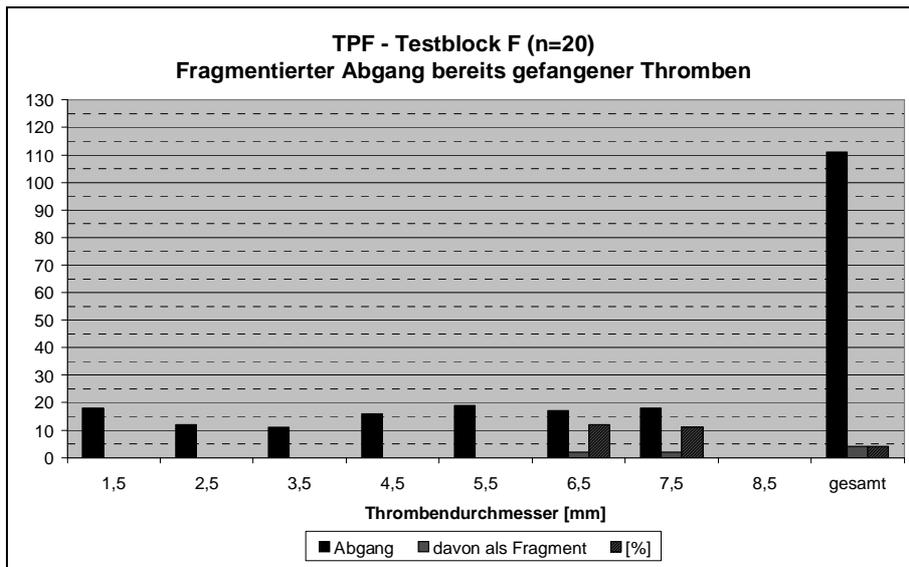


Abbildung 126: TPF – Mehrfachschußtestblock F; Thrombenfragmente

Der bei 6,5 und 7,5 mm zu beobachtende Thrombenabgang betrug im Mittel 11,5%. Die Spitzendrucke lagen in diesen Fällen zwischen 17 und 20 mm Hg (s. Abbildung 128).

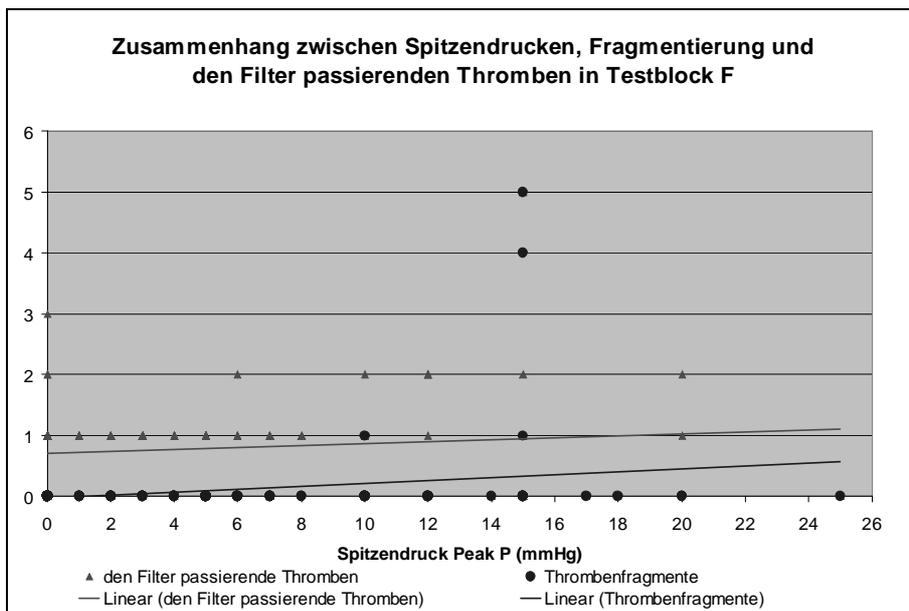


Abbildung 127: TPF – Mehrfachschußtestblock F; Fragmentierungsentwicklung I

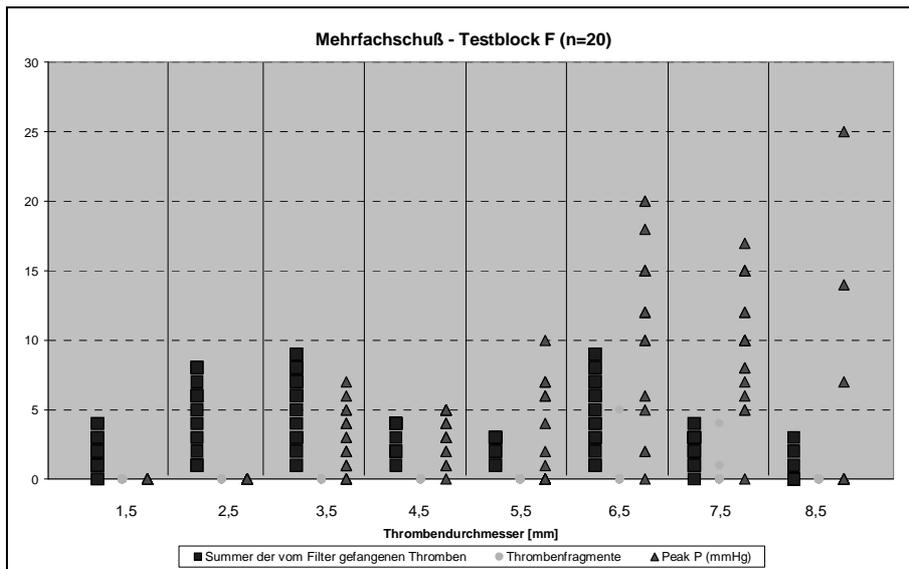
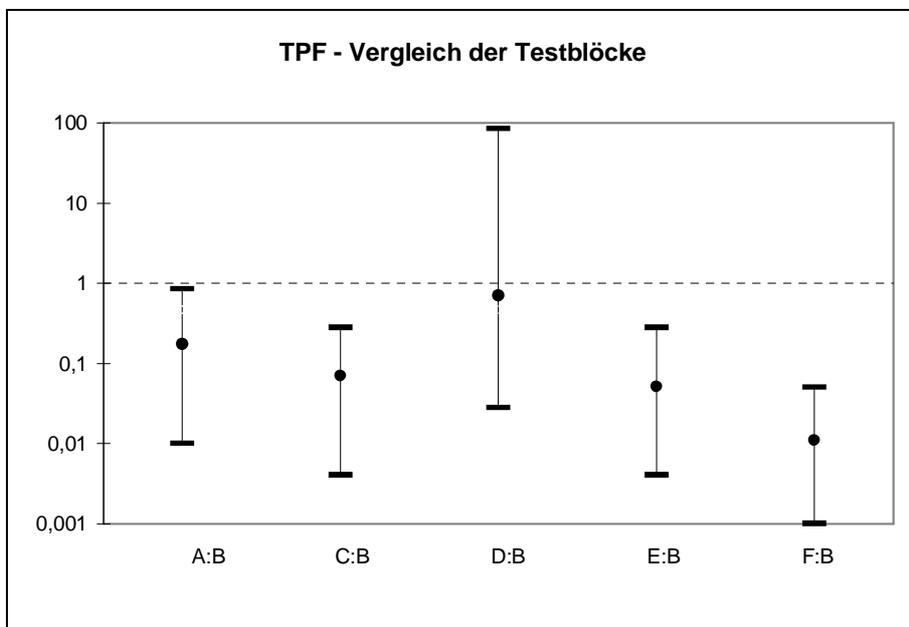


Abbildung 128: TPF – Mehrfachschußtestblock F; Fragmentierungsentwicklung II

9.5.7. Vergleich der Testverfahren A – F

Die Mittelung aller Versuchsergebnisse ergibt für den TPF eine durchschnittliche Gesamtfangrate von 68, bzw. 65% (wertet man die 17 nicht durchgeführten Ereignisse aus Block F als nicht gefangen). Dabei erzielt der Filter im Testblock B mit 98 % die höchste und im Mehrfachschußtestblock F mit nur 31, bzw. 20% (s.o.) die niedrigste Rate.



LR-Test für Unterschiede zwischen den Testblöcken: X-Quadrat=194,61; 5 DF, p-Wert <0,001; Konfidenzintervalle sind für den $(1-(0,05/5))=99\%$ Bereich angegeben, da der Einfluß von 5 Testblöcken im Hinblick auf Testblock B verglichen wird (Bonferroni-Adjustment).

Abbildung 129: TPF – Unterschiede zwischen den Testblöcken

Wie Abbildung 129 zeigt, unterscheiden sich die Ergebnisse von Testblock A, C, E und F signifikant von denen des TPF im Standardtestblock B. **Somit hatten im Gegensatz zum GTFjug nahezu alle Versuchsparameter (bis auf die Flußgeschwindigkeit) einen signifikanten Einfluß auf die Filterfunktion.** Ursächlich hierfür bleibt sicherlich die konische Filterkonfiguration und das labile Führungskathetersystem anzusehen.

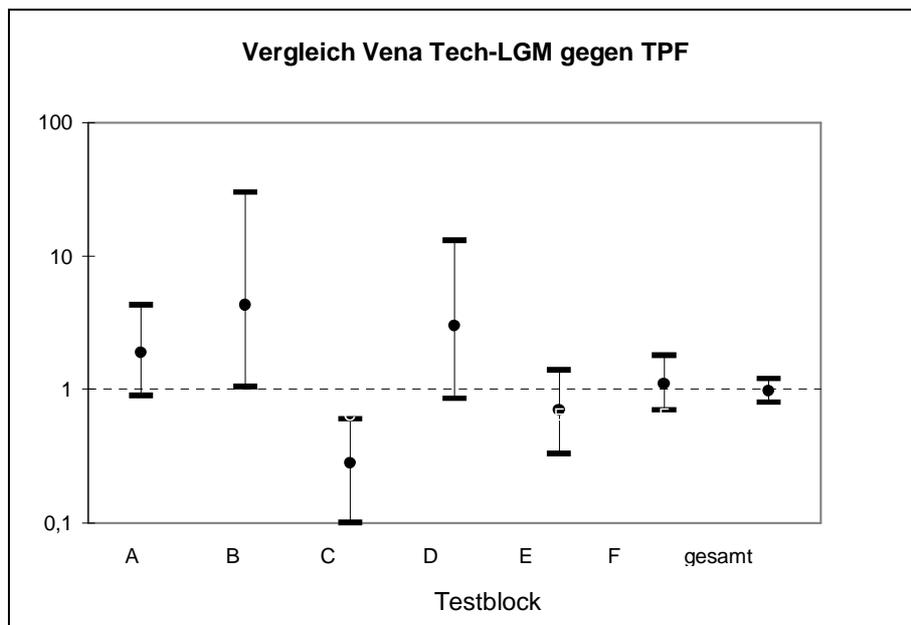
9.5.8. TPF – Vergleich mit LGM

Im Gesamtvergleich der Versuchsergebnisse des TPF mit denen seines permanenten Pendant (Vena Tech LGM) bei EGGL zeigen sich auf dem 5% Niveau **keine signifikanten Unterschiede.** Im Einzelvergleich läßt sich jedoch mit **90 gegenüber 70% eine signifikant höhere Fangrate für den LGM im Testblock C ausmachen.** Der TPF weist dagegen mit **98 gegenüber 90% eine signifikant höhere Rate im Standardtestblock B** auf [32].

Testblock	Vena Tech LGM	TPF
Gesamt	69	68
A	78	86
<i>B</i>	<i>90</i>	<i>98</i>
<i>C</i>	<i>90</i>	<i>70</i>
D	90	96
E	75	68
F	30	31/20

Kursiv = signifikante Unterschiede (Irrtumswahrscheinlichkeit = 5%)

Tabelle 32: Vergleich TPF mit Vena Tech LGM [32]



p-Wert <0,05; Konfidenzintervalle sind für den (1-0,05)=95% Bereich angegeben

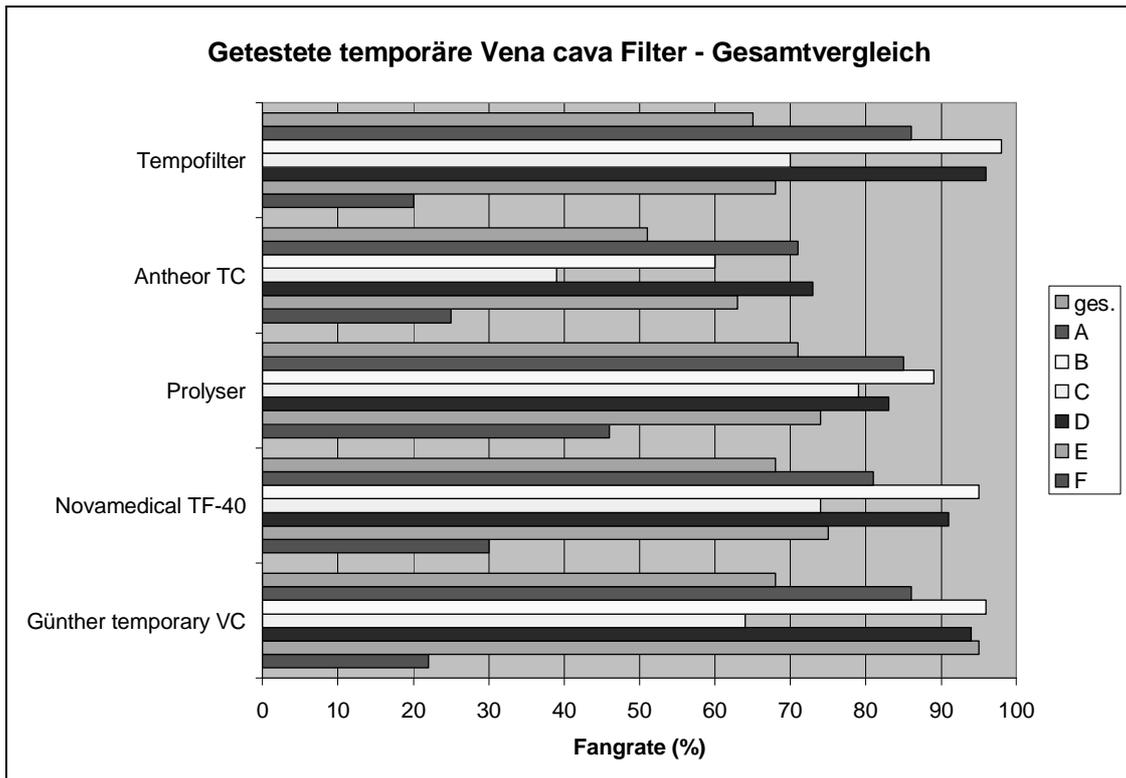
Abbildung 130: Vergleich der Testblöcke - Vena Tech-LGM gegenüber TPF [32]

Im Gegensatz zum TPF, der nur über seinen Trägerkatheter in der Vene stabilisiert werden kann, besitzt der LGM an den Filterstreben mit Widerhaken versetzte Seitenstreben, die den Filter optimal in der Vene platzieren und verankern. Gerade bei zunehmender Bewegungsmöglichkeit im Testblock C (Venendurchmesser = 28 mm) **bietet die intramurale Verankerung des LGM im Ganzen mehr Stabilität als gegenüber der Fixierungssituation beim TPF.**

9.6. Gesamtvergleich der getesteten temporären Filter

9.6.1. Vergleich der Filter mit dem GTFjug

Ein **Gesamtvergleich** der getesteten temporären Vena cava Filtersysteme **mit dem als Standardfilter definierten GTFjug** stellt sich zusammenfassend wie folgt dar:



Für den TPF sind die empirischen (n = 543) Fangraten berücksichtigt.

Abbildung 131: Fangraten der getesteten temporären Filter im Überblick

9.6.1.1. PROLYSER

Bei **Gesamtbetrachtung** der Fangraten aller 560 Versuche in den Testblöcken A – F unterscheidet sich der PRO mit 71% **nicht signifikant** vom GTFjug (s. Abbildung 132). Unter den hier statistisch angenommenen Bedingungen ($p < 0,001$) hat der PRO im Testblockeinzelvergleich zu den anderen Filtern allerdings **im Doppelschußtestblock E mit 74% eine signifikant geringere und im Mehrfachschußtestblock F mit 46% sogar eine signifikant höhere Fangrate als der GTFjug**. Ursächlich für letzteres scheint der Verschluß des PROLYSER zu sein (s. 9.3.6).

9.6.1.2. Anthéor TC

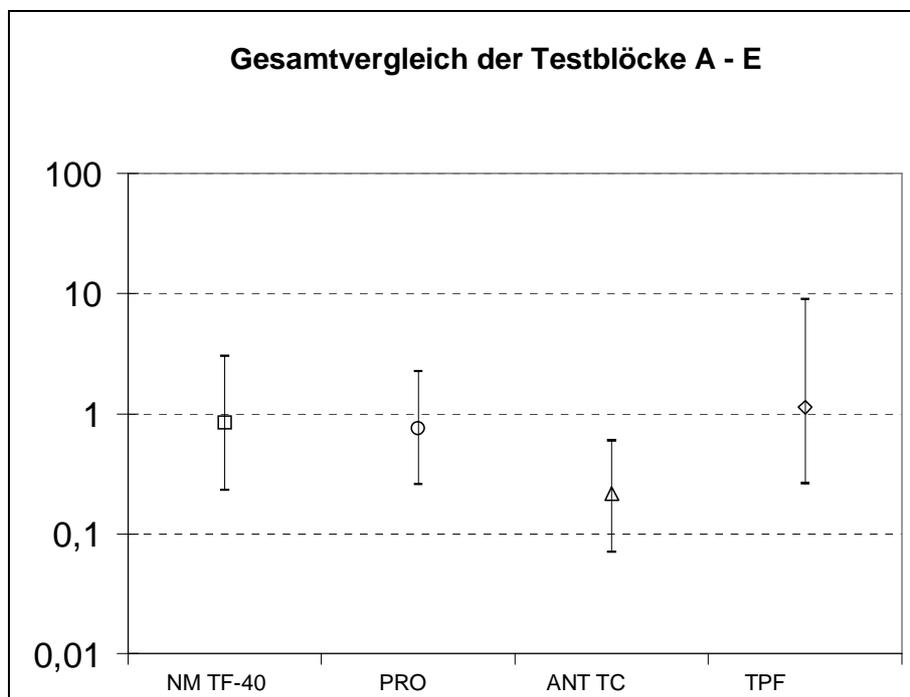
Der ANT TC ist der einzige der getesteten Filtersysteme, **der im Gesamtvergleich mit 51% eine signifikant niedrigere Fangrate als der GTFjug** aufweist ($p < 0,001$). Auch im Testblockeinzelvergleich liegen die **Fangraten des ANT TC außer in den Testblöcken A und F sonst immer signifikant unter denen des GTFjug** ($p < 0,001$).

9.6.1.3. Novamedical TF-40

Auch bei **Gesamt Betrachtung** der Fangraten aller 560 Versuche des NM TF-40 in den Testblöcken A – F lassen sich mit 68% **keine signifikanten Unterschiede** ($p < 0,001$) der Fangraten im Vergleich zum GTFjug nachweisen (s. Abbildung 132). **Im Testblockeinzelvergleich liegt die Fangrate des NM TF-40 im Doppelschußtestblock mit 75% signifikant unter der des GTFjug** ($p < 0,001$).

9.6.1.4. Tempofilter

Wie bereits für den PRO und den NM TF-40 bestehen auch für den TPF hinsichtlich der **Gesamt Betrachtung** der Fangraten mit 68, bzw. 65% **keine signifikanten Unterschiede** der Fangraten im Vergleich zum GTFjug ($p < 0,001$). **Im Testblockeinzelvergleich liegt die Fangrate des TPF jedoch ebenfalls im Doppelschußtestblock mit 68% signifikant unter der des GTFjug** ($p < 0,001$).



Konfidenzintervalle sind für den $(1-0,05) = 95\%$ Bereich angegeben (Bonferroni Adjustment mit $\alpha = 0,05/4$ für jeden Testblock)

Abbildung 132: Gesamtvergleich der Testblöcke A – E im Hinblick auf den Standardfilter GTFjug

9.6.2. Vergleich der Filter innerhalb der einzelnen Testblöcke

Tabelle 33 gibt einem Überblick über die Unterschiede der getesteten Filtersysteme gegenüber den jeweils als Standard definierten Bedingungen in Testblock B. Dabei zeigt der **PRO** über die gesamte Testserie ($n = 560$) mit nur einem signifikanten Unterschied im Mehrfachschuß-Testblock F von allen getesteten Filtern **das stabilste Fangverhalten**. ANT TC und GTFjug folgen mit signifikanten Unterschieden in den Testblöcken C und F. Die meisten Differenzen und damit das **labilste Fangverhalten** der getesteten Filter weisen der **NM TF-40 und der TPF** auf.

Filter	Testblock				
	A	C	D	E	F
GTFjug		↓			↓
NM TF-40	↓	↓		↓	↓
PRO					↓
ANT TC		↓			↓
TPF	↓	↓		↓	↓

↓ = signifikant niedrigere Fangrate

Tabelle 33: Gesamtvergleich der Testblöcke im Hinblick auf den Standardtestblock B

9.6.2.1. Testblock A

Für den Testblock A gibt es **keine signifikanten Unterschiede** zwischen den Fangraten der fünf getesteten temporären Filtersysteme ($p=0,086$).

9.6.2.2. Testblock B

Die **Fangrate des ANT TC liegt mit 60% signifikant ($p<0,001$) unter der des GTFjug**. Die Fangraten des NM TF-40, PRO und TPF unterscheiden sich jedoch nicht signifikant von denen des GTFjug.

9.6.2.3. Testblock C

Auch hier liegt die **Fangrate des ANT TC mit 39% signifikant ($p<0,001$) unter der des GTFjug (64%)**. Obwohl die empirische Fangrate des NM TF-40, PRO und TPF höher ist als die für den GTFjug, sind diese Unterschiede nicht signifikant.

9.6.2.4. Testblock D

Die **Fangrate des ANT TC beträgt 73% und befindet sich auch im Testblock D ebenfalls signifikant ($p<0,001$) unter der des GTFjug (94%)**. Die Fangraten von NM TF-40, PRO und TPF unterscheiden sich nicht signifikant von denen des GTFjug.

9.6.2.5. Testblock E

Die Fangraten des ANT TC (63%), TPF (68%), PRO (74%) und NM TF-40 (75%) liegen im Doppelschußtestblock E alle signifikant ($p<0,001$) unter der Fangrate des GTFjug (95%).

9.6.2.6. Testblock F

Als einziger Filter weist der PRO im Testblock F mit 46% eine signifikant ($p<0,001$) höhere Fangrate als der GTFjug (22%) auf. Die Fangraten von NM TF-40, ANT TC und TPF unterscheiden sich dabei nicht signifikant von denen des GTFjug. Die vergleichende Bewertung des Testblock F beim TPF erweist sich als schwierig, da das Experiment bei $n = 543$ aufgrund der Cranialverschiebung des Filters abgebrochen werden mußte. In der statistischen Auswertung sind die 17 fehlenden Ereignisse als gefangen gewertet. Die zu erwartende hypothetische Fangrate dürfte jedoch unter der empirischen von 31% bei etwa 20% liegen. Eine Gesamtbetrachtung aller Testblöcke bei diesem Filter ist deshalb nur relativ eingeschränkt möglich. Daher kann der TPF mit

den anderen Filtern nur in den Testblöcken A bis E verglichen werden (s. Abbildung 132).

9.6.3. Einflüsse des Thrombendurchmessers auf das Fangverhalten

Tabelle 34 zeigt einen Überblick über den Einfluß des Durchmessers der geschossenen Thromben auf die Fangraten der Testblöcke. **Dabei spielt der Thrombendurchmesser für den NM TF-40 nur in den Testblöcken A und C eine signifikante Rolle.** In der Testung des GTFjug lassen sich zusätzlich auch für den Testblock F signifikante Einflüsse der Thrombengröße auf die Fangraten beschreiben. PRO und TPF werden weiterhin zusätzlich noch im Doppelschußtestblock signifikant vom Thrombendurchmesser beeinflusst. **Am meisten wurde das Fangverhalten des ANT TC vom Durchmesser beeinflusst.** Hier blieb einzig der Mehrfachschußtestblock F unbeeinflusst.

Filter	Testblock					
	A	B	C	D	E	F
GTFjug	*		*			*
NM TF-40	*		*			
PRO	*		*		*	*
ANT TC	*	*	*	*	*	
TPF	*		*		*	*

* = signifikanter Einfluß auf die Fangrate

Tabelle 34: Einflüsse des Thrombendurchmessers auf die Fangraten

9.6.4. Zusammenfassende Gesamtbetrachtung

Formuliert man überblickend aus den Ergebnissen der Tabelle 35 einen **typischen temporären Mehrheitsfilter** (Korbfiltersystem), so ließe sich als ein Charakteristikum die Gesamtfangrate dieses hypothetischen Systems mit 68% beschreiben. Die schlechtesten Ergebnisse fänden sich dabei in Testblock F, die besten in Testblock B. Das Gros der Thromben würde der Klasse VI entsprechend gefangen. Ab einem Thrombendurchmesser von 4,5 mm wäre eine zu 100% effektive Filterfunktion zu erwarten. Signifikante Unterschiede der Fangraten bestünden ausschließlich gegenüber dem Mehrfachschußtestblock F. Die sich zwischen 20 und 25 mm Hg befindlichen maximal möglichen Spitzendrucke bei auftreten der Thromben führten je nach Beschaffenheit der Filterstreben (scharfkantig vs. stumpf) entweder zur Cranialverschiebung des Filtersystems oder zum Entweichen mehrerer Thrombenfragmente. Der Filter könnte im Mehrfachschuß kurzfristig etwa maximal 10 Thromben bis zu einem Gesamtvolumen von etwa 20 ml aufhalten.

Zusammenfassend stellt sich heraus, daß diese Charakteristik **für den ANT TC am wenigsten zutreffend ist, da er nicht nur in der Gesamtbetrachtung der Fangraten signifikant schlechter abschneidet als die übrigen temporären Filtersysteme.** Von den Korbfiltern hat er durch den relativ großen Abstand der Filterstreben die ungünstigste Konfiguration, so daß die Thrombengröße in nahezu allen Testblöcken einen signifikanten Einfluß auf die Filterfunktion hatte. Seine relative Fangstabilität - ohne große Unterschiede zwischen den einzelnen Testblöcken - läßt sich sicherlich vor

dem Hintergrund einer generellen Fanginsuffizienz bewerten (s. Tabelle 33). So liegen die empirischen Fangraten des ANT TC in allen Testblöcken oftmals deutlich unter denen der anderen Filter. In den meisten Fällen konnte der Filter erst ab einer Thrombengröße von 6,5 mm effektiv zu 100% die geschossenen Thromben aufhalten. Auch wenn beim ANT TC keine Filterstauchung beobachtet werden konnte, führte die Spitzendruckentwicklung vor dem Filter (maximal 25 mm Hg in Testblock F) insgesamt zum Abgang von 19 Thrombenfragmenten unterschiedlicher Größe. Der ANT TC konnte im Mehrfachschuß-Testblock ferner maximal 12 Thromben zumindest kurzfristig aufhalten und ein Thrombenvolumen von bis zu 24 ml beherbergen. Dennoch lagen die empirischen Fangraten des Testblock F im Gesamtvergleich mit Ausnahme des GTFjug ebenfalls unter denen der anderen Filter. **Ein Einsatz des ANT TC in vivo ist deshalb im Vergleich der getesteten Systeme am wenigsten zu empfehlen.**

Der TPF läßt in der Gesamtbetrachtung der Fangraten keinen signifikanten Unterschied zum GTFjug erkennen und korreliert in vielen Parametern – obwohl ein Korbfilter - mit dem o.g. Mehrheitsfilter. Dennoch empfiehlt sich ein Einsatz des TPF in vivo aufgrund der lebensbedrohlichen Möglichkeit der druckinduzierten (25 mm Hg) Cranialverschiebung bis in den rechten Vorhof ebenfalls nicht. Hinzu kommt die relativ ausgeprägte signifikante Beeinflussbarkeit der Fangraten durch unterschiedliche Thrombendurchmesser und die geänderten Versuchsparameter der Testblöcke A,C,E und F.

Ein **Einsatz des PRO** in vivo ermöglicht im Gegensatz zum Rest der getesteten Filter eine zusätzliche intravasale Lyse der gefangenen Thromben. Im Mehrfachschußtestblock F konnte er kurzfristig maximal 9 mit einem Volumen bis zu 34 ml aufhalten. Diese **enorm hohe Volumenaufnahmefähigkeit** wurde bei keinem der anderen Filter auch nur ansatzweise beobachtet. In der Gesamtbetrachtung hat der PRO, wenn auch ohne Signifikanz, die empirisch höchste Fangrate aller getesteten Filter. Auch im Mehrfachschußtestblock F lag die Fangrate deutlich signifikant zum GTFjug über der der anderen Filter. Desweiteren zeichnet sich der PRO als einziges der getesteten Systeme durch seine in den Testblöcken A-E zu beobachtende Fangratenkontinuität als Zeichen der Fangstabilität aus (s. Tabelle 33). Während bei den meisten Filtern signifikante Unterschiede der Fangraten im Testblock zum Standardtestblock B beobachtet werden konnten, zeigt der PRO aufgrund der Möglichkeit den Filter an seiner Schleuse in fünf Stufen dem Venendurchmesser anzupassen (s. 8.7.3) keine signifikanten Unterschiede. **Ein Einsatz des PRO wäre unter realen Bedingungen zur temporären Prävention von Lungenembolien in vivo somit vor dem Hintergrund der Testergebnisse durchaus zu rechtfertigen.**

NM TF-40 und GTFjug entsprechen nahezu vollständig den oben genannten Charakteristiken des Mehrheitsfilters. Morphologisch unterscheiden sie sich nur durch das am NM TF-40 angebrachte „Katheter-J“ und scheinen somit bezüglich ihrer Testergebnisse sehr ähnlich zu sein. **Dennoch wäre der GTFjug aufgrund der fehlenden Cranialverschiebung dem NM TF-40 einem Einsatz in vivo jedoch deutlich vorzuziehen.** Hinzu kommt die relative Fanglabilität des NM TF-40, dessen Ergebnisse der Testblöcke A,C,E und F sich alle signifikant von der Standardsituation in Testblock B unterscheiden.

Filter	Gesamtfangrate [%]	Testblock mit schlechtester Fangrate	Testblock mit bester Fangrate	Minimale Thrombengröße ab der in den Testblöcken A-E zu 100% gefangen	Hauptfangklasse	Testblöcke mit signifikanten Unterschieden zu B	Maximaler Spitzendruck insgesamt [mm Hg]	Fragmente insgesamt	Maximale Stauchung [mm]	Maximal gehaltene Thromben/ am häufigsten gehaltene Thromben in Testblock F	Maximal haltbares Thrombenvolumen in Testblock F [ml]	Maximale Fangwahrscheinlichkeit in Testblock F wenn bereits n Thromben gefangen
GTFjug	68	F (22)	E (95)	4,5 (5,5 C)	VI	C, F	20 (F)	19	0	11/4 (25%)	19	(61%) 2
NM TF-40	68	F (30)	B (95)	4,5 (5,5 C)	VI	A,C, E,F	16 (F)	6	30 (D)	11/3 (19%)	17	(80%) 1
ANT TC	51	F (25)	D (73)	6,5 (8,5 C)	VI	F	25 (F)	19	0	12/3 (23%)	24	(68%) 2
PRO	71	F (46)	B (89)	5,5	VI	F	20 (F)	0	2 (D) (E)	9/4 (17)	34	(80%) 1
TPF	68 (65)	F (31/20)	B (98)	5,5 (7,5 C)	I	A,C, E,F	25 (F)	11	190 (F)	9/3 (28)	19	(75%) 5

Tabelle 35: Getestete temporäre Vena cava Filter - Gesamtüberblick

Von den fünf getesteten temporären Vena cava Filtersystemen bleiben abschließend der PRO, GTF und NM TF-40. Ihr theoretisch möglicher Einsatz in vivo soll im Folgenden (s. 11) unter Berücksichtigung der in der Literatur verfügbaren Daten diskutiert werden.

10. Einflüsse intravenöser Motilität auf das Fangverhalten von Vena cava-Schirmen

(am Beispiel des Simon Nitinol Filters (SNF))

Unter Berücksichtigung der unter 9.4.8 und 9.5.8 erhaltenen Ergebnisse zur geringeren Fangrate der temporären Filtersysteme ANT TC und TPF gegenüber deren permanenten Entsprechungen ANT und Vena Tech LGM soll hier kurz am Beispiel des Simon Nitinol Vena cava Filters (SNF) exemplarisch der Einfluß einer frei beweglichen Filterkomponente auf das Fangverhalten dargestellt werden. Diese relative **intravenöse Motilität** stellt bei temporären, im Gegensatz zu permanenten Filtern, den Regelfall dar und ist für die komplikationslose Entfernung der Systeme unumgänglich. Zu ihrer Simulation wurde der SNF im Gegensatz und Vergleich zu den Untersuchungen von EGGL (SNFfix) mit frei beweglicher cranialer Filterstufe in den Testblöcken A – F getestet (s. 8.8) [32].

Dabei ist eine frei bewegliche kraniale Stufe als Normalfall anzusehen. Erst durch Mikrotraumen der Venenwand und durch hämorrhagische Ablagerungen kann die kraniale Stufe mit ihrer biologischen Umgebung verwachsen.

10.1. Simon Nitinol Filter mit frei beweglicher cranialer Stufe (SNFfrei)

10.1.1. Einzelschußtestungen (Testblock A – D)

Die Fangraten der Testblöcke A (75%) und B (84%) unterscheiden sich kaum. Nur die Fangraten der Thromben mit 1,5 – 3,5 mm Durchmesser weichen voneinander ab (s. Abbildung 133). Auch beim SNFfrei zeigte der Filter – wie beim SNFfix - erst in der 4,5 mm Serie für A und B eine absolute Siebung.

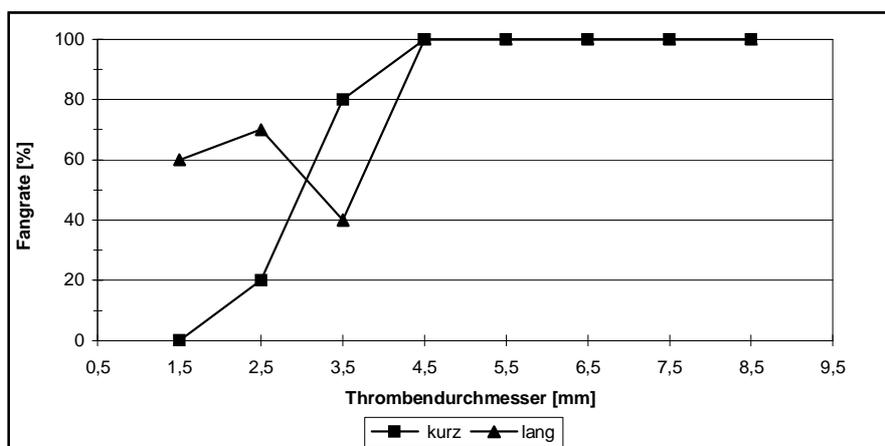


Abbildung 133: SNFfrei – Testblock A (kurz) gegen B (lang)

Der Durchmesser der Modellvene (Testblock C) hatte keinen Einfluß auf die Filterfangrate (s. Abbildung 134). Beide Fangraten sind bis auf minimale Unterschiede im Bereich der 1,5 – 3,5 mm Thromben identisch.

Die Variation des Volumenstroms in Testblock D hat keinen signifikanten Einfluß auf die Fangraten (s. Abbildung 135). Jedoch werden insbesondere die Thromben kleinen sowie großen Durchmessers schlechter gefangen als im Standardtestblock B. Ursächlich hierfür ist anzunehmen, daß sich die Thromben > 6,5 mm im Filtersystem aufknäulen (Klasse III b) und hierbei Spitzendrucke > 15 mm Hg verursachen, die entweder zur Fragmentierung oder zum Entweichen bereits gefangener Thromben geführt haben.

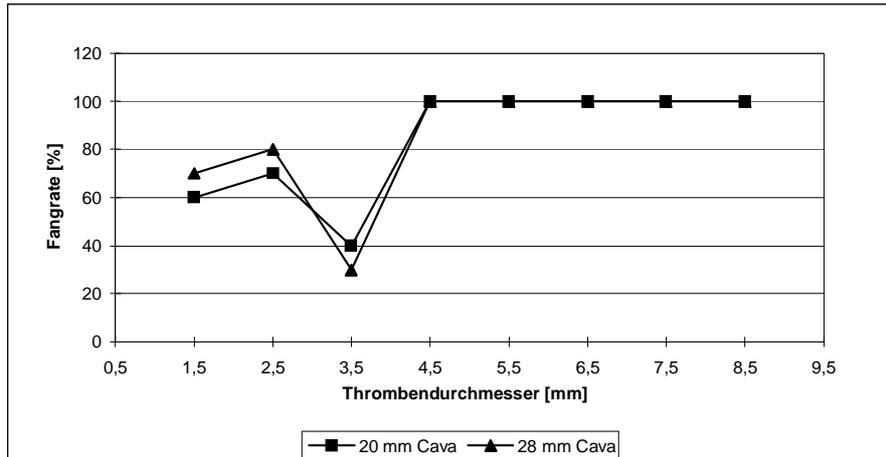


Abbildung 134: SNFfrei – Testblock C (28 mm) gegen B (20 mm)

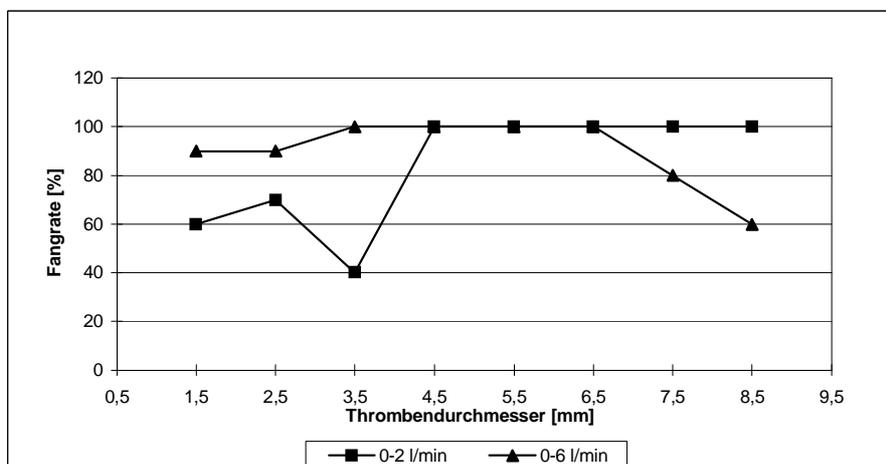


Abbildung 135: SNFfrei – Testblock D (0-6 l/min) gegen B (0-2 l/min)

Fangqualitäten

Da der SNFfrei aus einem Filterkonus mit einem nach cranial aufgesetzten Schirm besteht, konnte außer den für konische Filter bekannten Fangklassen (s. 9.5) noch eine weitere **als III b definiert** werden:

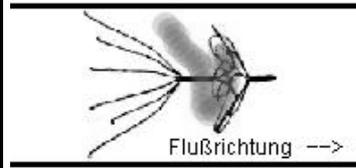
III b		Thrombenkörper wird nach Passage des Filterkonus aufgeknäult vor der cranialen Stufen festgehalten
--------------	---	--

Tabelle 36: SNFfrei – Fangklasse III b

Kurze Thromben des Testblocks A wurden an erster Stelle zu 65% Klasse I, an zweiter Stelle zu 10% Klasse III b entsprechend gefangen. Thromben bis zu 3,5 mm im Durchmesser wurden im Standardtestblock B hauptsächlich zu 10% in der Klasse IV festgehalten. Größere Thromben wurden an erster Stelle zu 48% direkt im Filterkonus (Klasse I) oder zu 18% in der Filterperipherie (Klasse II) gefangen (s. Abbildung 136). In Testblock C liegt der Schwerpunkt der gefangenen Thromben mit 45% in Klasse VI und an zweiter Stelle mit 30% in Klasse I. Thromben geringen Durchmessers wurden in Testblock D zu 35% Klasse IV entsprechend festgehalten. Thromben größeren Durchmessers dagegen mit insgesamt 21 und 28% in Klasse III oder III b gefangen.

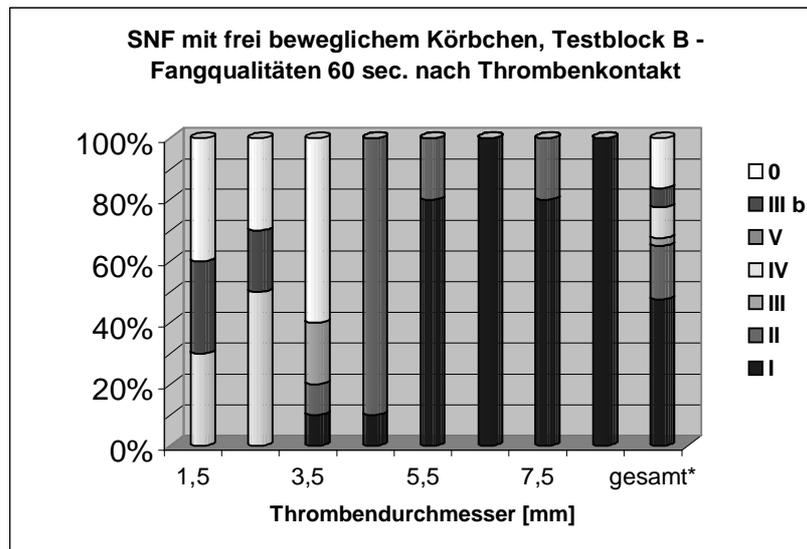


Abbildung 136: SNFfrei – Standardtestblock B; Fangqualitäten, Übersicht

10.1.2. Doppelschuß - Testblock E

Abbildung 140 zeigt den Vergleich zwischen den Testblöcken B, E und F. Die Fangraten von B und E unterscheiden sich dabei bis auf den Einbruch in der 3,5 mm Serie bei B nicht signifikant voneinander.

Fangqualitäten

Der Anteil der in Klasse II gefangenen Thromben, insbesondere geringen Durchmessers, ist mit 45% gegenüber der Standardsituation in B aufgrund des vorplatzierten Thrombus deutlich erhöht. An zweiter Stelle folgen dennoch mit 25% die in Klasse I festgehaltenen Thromben > 4,5 mm, die bei Filterkontakt jeweils den Vorplatzierten aus dem Konus gedrückt haben.

10.1.3. Mehrfachschuß – Testblock F

Die Gesamtfangrate liegt im Testblock F mit nahezu 24% deutlich signifikant ($p < 0,001$) unter der des Standardtestblocks B. Die Fangraten nach Beschuß mit 20 Thromben liegen im Durchschnitt um 21% unter denen nach Beschuß mit 10 Thromben (s. Abbildung 137). Ein Verschlußphänomen, wie es bei EGGL beschrieben wird, konnte beim SNFfrei aufgrund der freien Beweglichkeit der cranialen Filterstufe nicht beobachtet werden [32].

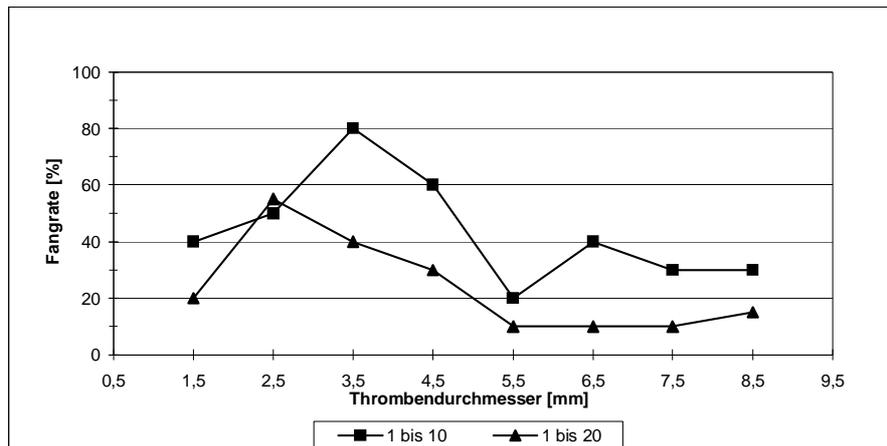
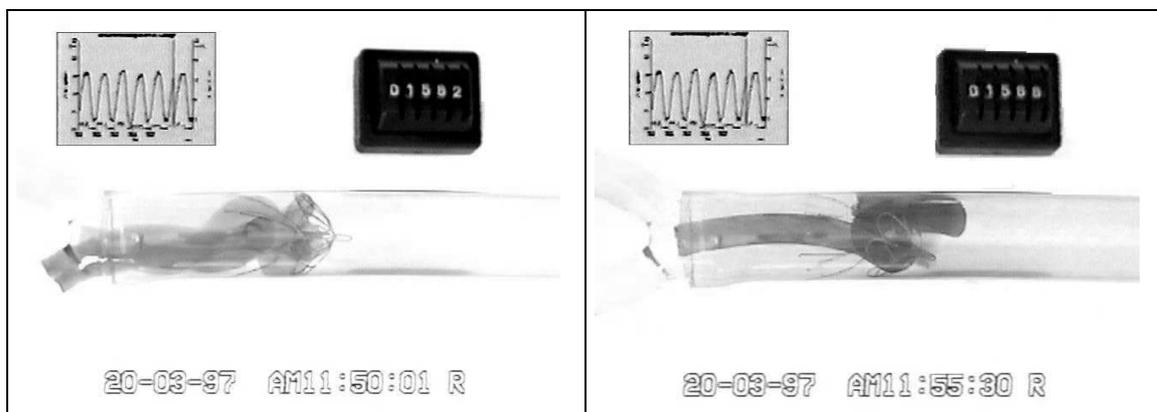


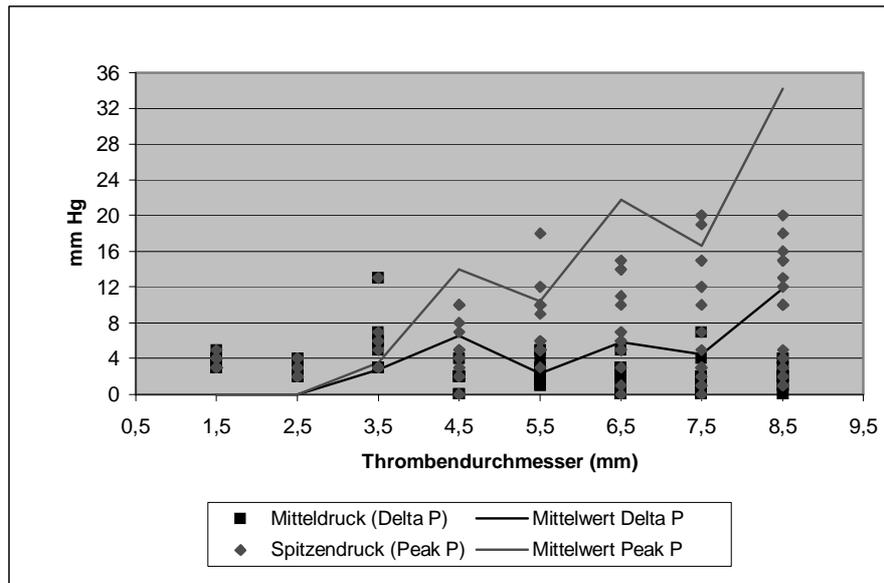
Abbildung 137: SNFfrei – Mehrfachschußtestblock F, Fangraten; Übersicht



In Pfeilrichtung die Hauptachse der cranialen Filterstufe. Rechts ist deutlich die Kippung der Achse durch vor der Filterstufe befindliche Thromben zu erkennen.

Abbildung 138: SNFfrei – Mehrfachschuß – Testblock F; Kippung der cranialen Filterstufe

Durch die enorm hohe Spitzendruckentwicklung (s. Abbildung 139) ab der 6,5 mm Serie kam es zur Kippung der nicht fixierten cranialen Filterstufe (s. Abbildung 138) und zum Entweichen mehrerer Thromben oder deren Fragmente.



Delta P – Druckdifferenz zwischen den proximal und distal des Filters platzierten Druckabnehmern bei erfolgreich gefangenem Thrombus; Peak P – Spitzendruckdifferenz bei auftreffendem Thrombus

Abbildung 139: SNFfrei – Druckverhältnisse im Mehrfachschuß – Testblock F

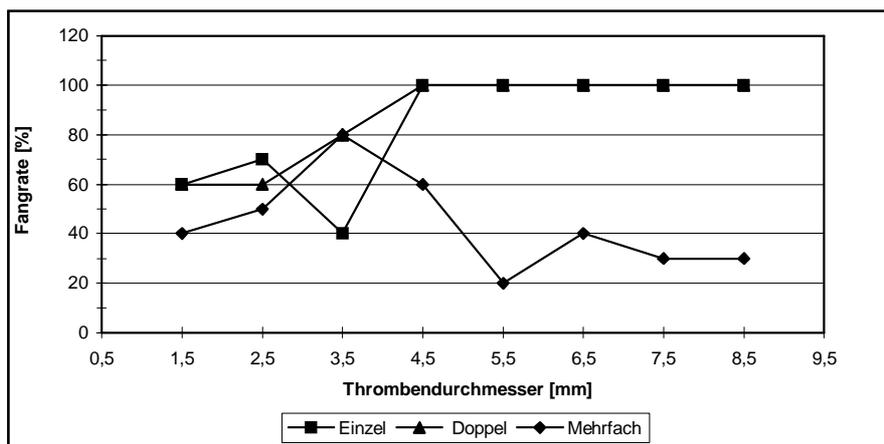
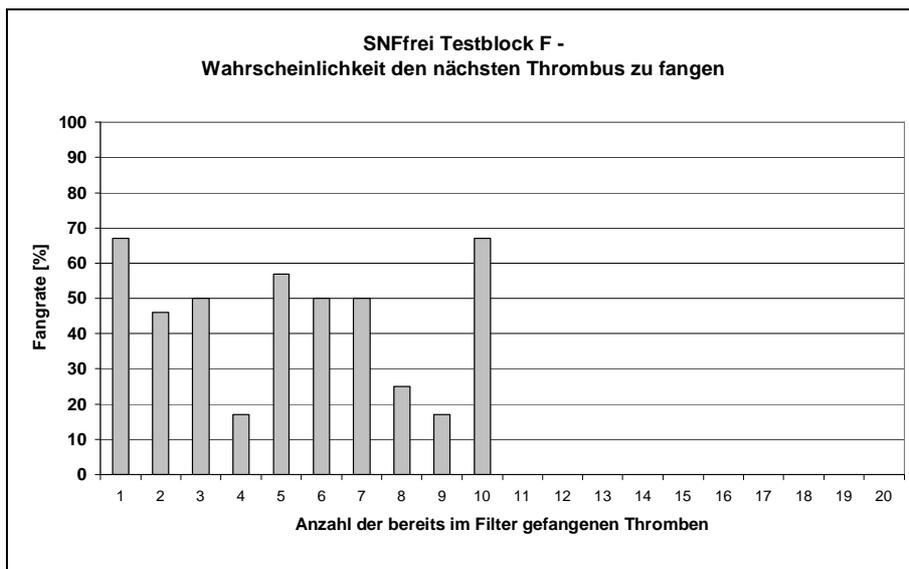


Abbildung 140: SNFfrei – Vergleich der Testblöcke B,E und F (n=10)

Abgesehen von einem Rückgang der Fangwahrscheinlichkeiten bei bereits vier gefangenen Thromben, lag die Wahrscheinlichkeit den nächsten auftreffenden Thrombus in den ersten sieben Schußfolgen ebenfalls zu fangen zwischen 45 und 65%. Über den gesamten Mehrfachschußtestblock F gesehen, war die Situation, daß sich zwei Thromben im Filter befinden mit 23% am häufigsten. Die Zahl der maximal vom Filter zurückgehaltenen Thromben schwankte somit zwischen 2 und 4 (s. Abbildung 142).



Schraffierter Bereich: Insgesamt waren drei Situationen mit bis zu 10 Thromben im Testblock F zu beobachten, bei denen es in zwei Fällen (2/3) zum Aufhalten eines weiteren, elften Thrombus kam.

Abbildung 141: SNFfrei – Mehrschußtestblock F - Fangwahrscheinlichkeiten

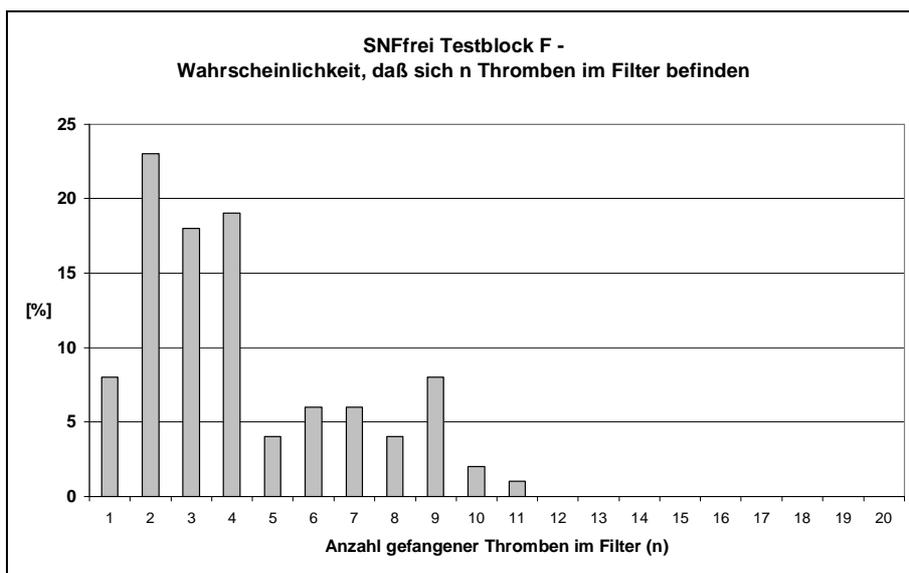
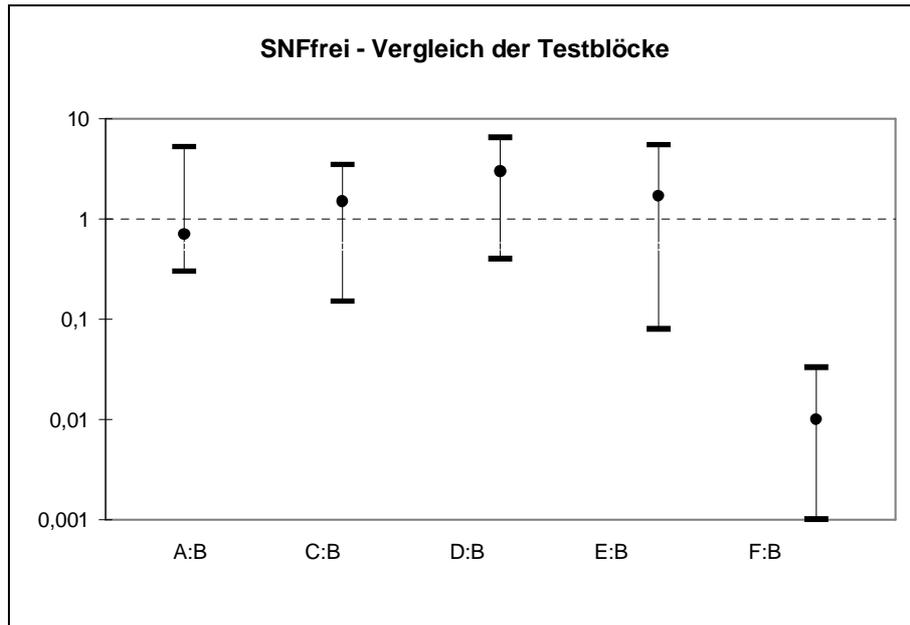


Abbildung 142: SNFfrei – Mehrschußtestblock F

10.1.4. Vergleich der Testverfahren A – F

Die Mittelung aller Versuchsergebnisse ergibt für den SNFfrei eine durchschnittliche Gesamtfangrate von 67%. Dabei erzielt der Filter in Testblock D mit 90% die höchste und im Mehrschußtestblock mit 24% die niedrigste Rate. In den Testblöcken A – E liegt der SNFfrei im Mittel mit 84% deutlich über seiner durchschnittlichen Gesamtfangrate. Wie Abbildung 143 zeigt, unterscheiden sich die Ergebnisse von Testblock F signifikant von denen des SNFfrei im Standardtestblock B. Somit hatte die Anzahl der pro Serie auf den Filter geschossenen Thromben einen signifikanten Einfluß auf die Filterfunktion.



LR-Test für Unterschiede zwischen den Testblöcken: X-Quadrat=194,61; 5 DF, p-Wert<0,001; Konfidenzintervalle sind für den $(1-(0,05/5))=99\%$ Bereich angegeben, da der Einfluß von 5 Testblöcken im Hinblick auf Testblock B verglichen wird (Bonferroni-Adjustment).

Abbildung 143: SNFfrei – Unterschiede zwischen den Testblöcken

10.2. SNFfrei – Vergleich mit SNFfix

Wenn man alle Testblöcke (A – F) simultan vergleicht, liegen die Fangraten des SNFfrei auf dem 1% Niveau signifikant ($p=0,007$) unter denen des SNFfix. Hauptverantwortlich hierfür ist die gegenüber SNFfix niedrigere Fangrate des SNFfrei im Mehrfachschießtestblock F ($p<0,001$) (s. Abbildung 146).

Testblock	SNFfrei	SNFfix
<i>Gesamt</i>	<i>67%</i>	<i>74%</i>
A	75%	79%
B	84%	90%
C	85%	75%
D	90%	98%
E	88%	90%
<i>F</i>	<i>24%</i>	<i>44%</i>

Kursiv = signifikante Unterschiede (Irrtumswahrscheinlichkeit = 1%)

Tabelle 37: Vergleich SNFfrei mit SNFfix [32]

Bei frei beweglicher kranialer Stufe fällt weiterhin im Vergleich mit dem SNFfix deutlich der **Einbruch der Fangrate im Standardtestblock B und Testblock C bei einem Durchmesser von 3,5 mm** gegenüber größeren und kleineren Thromben auf: Lange 3,5 mm Thromben sind bereits zu groß, um vor dem kranialen Schirm senkrecht zur Strömungsrichtung gedreht werden zu können. Zusätzlich verhindert die kaudale Stufe eine Drehung, da bei Auftreffen des Thrombenkopfes auf den kranialen Schirm

der Thrombenschwanz noch in der Peripherie der kaudalen Stufe gehalten wird. **Durch die frei beweglichen und im Durchmesser somit nachgebenden Schleifen der kranialen Stufe kann der Thrombus in diesem Fall parallel zur Strömungsrichtung, ohne registrierbaren Druckanstieg, das Hindernis passieren.** Bei $>4,5$ mm Thrombendurchmesser reicht die Schleifengröße auch bei freiem kranialem Schirm hierzu nicht mehr aus. Bei fixierter kranialer Stufe verhindern die dann starren Öffnungen der Schleifen eine Passage der Thromben $> 2,5$ mm, die bei einem Durchmesser von 3,5 und 4,5 mm hauptsächlich vom kranialen Schirm aufgehalten werden (s. Abbildung 144).

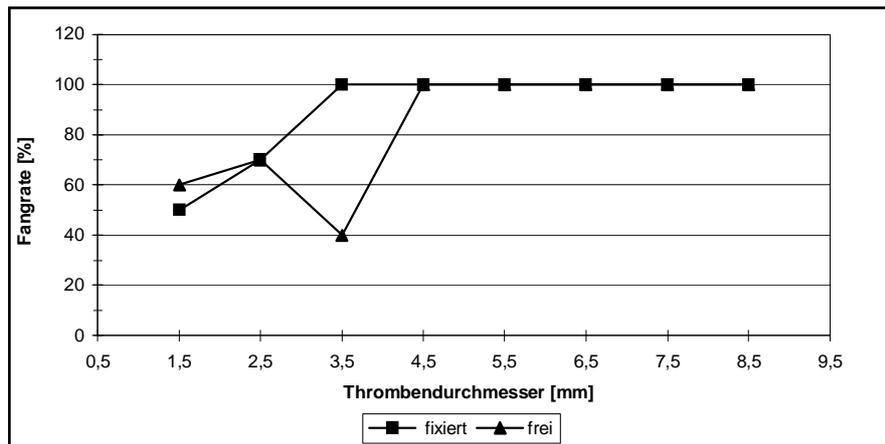


Abbildung 144: SNF – Testblock B – Vergleich SNFfrei – SNFfix

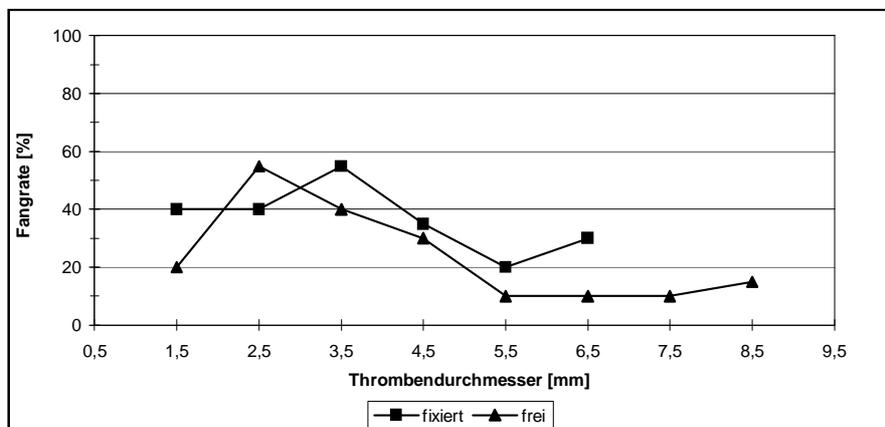
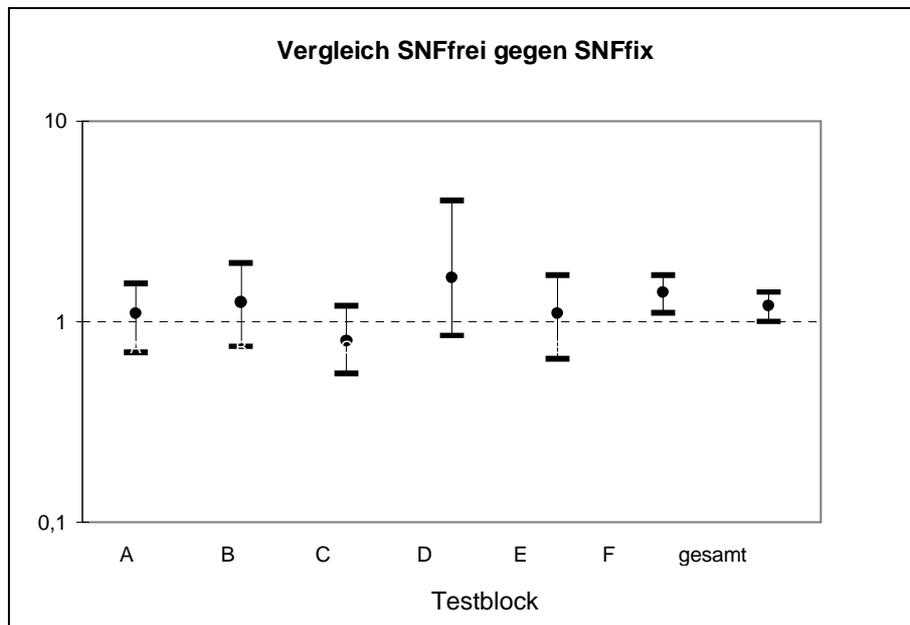


Abbildung 145: SNF – Testblock F – Vergleich SNFfrei - SNFfix

Der SNF mit fixierter kranialer Stufe konnte im Testblock F ab einem Thrombendurchmesser von 7,5 mm verschlossen werden. Dieses Phänomen entspricht einem Stenosegrad der Vena cava von annähernd 100%. Folglich kam der Volumenfluß in der Vene zum Erliegen, sodaß keine weiteren Thromben an den Filter getragen werden konnten. **Die Fortführung des Experiments war somit nicht mehr möglich.** (s. Abbildung 145) Bei frei beweglicher kranialer Stufe konnte der SNF nicht verschlossen werden. Der sich vor dem kranialen Schirmchen aufbauende Druck (s.

Abbildung 139) führte zu einer Kippung der Stufe, die eine Passage der Thromben oder deren Fragmente ermöglichte.



p-Wert <0,05; Konfidenzintervalle sind für den (1-0,05)=95% Bereich angegeben

Abbildung 146: SNF – Vergleich der Testblöcke mit freier und fixierter cranialer Filterstufe [32]

11. Diskussion

11.1. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

1974 wurde mit Einführung des Eichelher Siebes von **MAJOR** die erste klinische Studie zur Effektivität temporärer Vena cava Filtersysteme initiiert [95]. Erst 15 Jahre später folgten weitere klinische, tierexperimentelle sowie in-vitro Untersuchungen, wobei seit Anfang der 90er Jahre im Rahmen von insgesamt fünf Studien der Spring Filter, Günther temporary Vena cava Filter (GTF), PROLYSER (PRO), Anthéor temporärer Filter (ANT T) und DIL Filter im Original sowie in mehreren Varianten unter verschiedenen Bedingungen in-vitro (s. Tabelle 38) getestet wurden. Die dabei eingesetzten Versuchsanlagen sind jedoch relativ unterschiedlich, so daß ein direkter Vergleich der Studienergebnisse untereinander nicht, bzw. nur begrenzt möglich ist.

Die hier vorliegende Arbeit stellt mit insgesamt fünf getesteten Filtern die seitdem umfangreichste in-vitro Testung temporärer Vena cava Filtersysteme dar. Bereits in den vorangegangenen Arbeiten der IVCF Arbeitsgruppe wurde die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse an der Simulationsanlage intensiv überprüft. Bei wiederholter Testung des LGM Vena Tech 30 D/U Filters durch **EGGL**, **KOLB** und **RÖTZEL** zeigte sich eine hohe Retestrelabilität, die auch für die Testung anderer Filtertypen als vorausgesetzt angesehen werden kann [32],[77]. Somit erweist sich die Anlage für eine vergleichende Filtertestung als geeignet. Die horizontale Ausrichtung der Testvene, sowie der Einsatz von Polyacrylamid-Kunstthromben haben dabei keinen signifikanten Einfluß auf die Testergebnisse im Vergleich zu einer vertikalen Ausrichtung der unteren Hohlvene und Versuchen mit Schweineblutthromben [32].

Das hier zum Einsatz gebrachte Kreislaufmodell und Testprotokoll ermöglicht im Vergleich zu den in Tabelle 38 aufgeführten Anlagen das mit insgesamt fünf variablen Parametern bis dahin ausführlichste Simulationsprogramm zur Testung intravasaler Applikationen. Dennoch bleibt die uneingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die in-vivo Situation vor dem Hintergrund folgender Aspekte weiterhin zu diskutieren:

Der PVC Schlauch, der die untere Hohlvene simuliert zeigt keine atemabhängige Kaliberänderung, die in vivo bei tiefer Inspiration sogar zum Kollabieren des abdominalen Teils der Vena cava inferior führen kann. Somit ist hier der intravasale Fluß optimiert, welches aufgrund der nahezu fehlenden endothelialen Alteration der Filterstreben eine geringere Wandthrombogenität der Filtersysteme in-vivo zur Folge hätte. Dieser Aspekt spielt jedoch bei den meisten temporären Cavaschirmen, die im Schnitt für 5 – 10 Tage appliziert wurden (s. Tabelle 42) eher eine untergeordnete Rolle. Eine Ausnahme stellt der TPF dar, der vom Hersteller als temporärer Langzeitfilter für den Gebrauch von bis zu 6 Wochen angeboten wird.

Ein weiterer Unterschied der Testanlage zur Realität besteht atemunabhängig im gleichbleibenden, starren infradiaphragmalen Durchmesser der PVC-Vene. Somit paßt sich der Filter seinem Umfeld, nicht aber wie in-vivo die Venenwand dem Filter an. Insbesondere bei Systemen wie dem PRO, deren Filterdurchmesser extern dem Venenlumen angepaßt werden kann, sollte dieser Unterschied bei Auswertung der in-vitro Ergebnisse berücksichtigt werden. Eine vollständige Entfaltung des Systems in der 28 mm Testvene ist aufgrund der fehlenden Wandflexibilität nur schwer zu erreichen

gewesen. Der Abstand der Filterstreben war somit unregelmäßig und die Filterfunktion konnte daher nicht optimal getestet werden.

Studie	Jahr	Filter	VCI-Ersatz	VCI-Durchmesser [mm]	VCI-Lage	Flußrate	Blut-ersatz	Strömung	Thromben-durchmesser [mm]
<i>Thery</i>	1990	Prothia	Plastik	20	horizontal	2,5 <i>l/min</i>	Ringer Lsg.	laminar	3,5,8,10 Menschen- blut
<i>Xian</i>	1995	Spring Filter	Poly- ethylen	12, 14, 16	horizontal	7,0 <i>cm/s</i>	NaCl Lsg.	pulsatil	6*10,6*20, 9*20 Schweine- blut
<i>Stone- ham</i>	1995	Filcard RF 02, GTF	PVC	25,4	horizontal	2,5 <i>l/min</i>	Wasser	pulsatil	2,5*2,5, 2,5*5, 5*5, 5*10, 5*20 Rinderblut
<i>Neuer- burg</i>	1996	GTF, Filcard RF 02, ANT T	Latex	22	horizontal und vertikal	3,0 <i>l/min</i>	Dextran	pulsatil	3*5, 3*10, 3*20, 5*10, 1*20, 7*10, 7*20, 10*20 Schweine- blut
<i>Lorch</i>	1998	GTF, PRO, ANT T, TF 8, TF 10, DIL	Methyl- cellulo- se	21, 28	horizontal		Dextran	pulsatil	3, 5 Menschen- blut

GTF– Günther temporary Vena cava Filter (≅ Cook Filter),
 Prothia ≅ GTF mit 7 F Einführungssystem,
 PRO – PROLYSER (≅ Filcard RF 02 oder Angiocor),
 ANT T – Anthéor temporär TF 6 (≅ Meditech Filter)
 TF 8 – ANT mit 8 Streben,
 TF 10 – ANT mit 10 Streben

Tabelle 38: Temporäre Vena cava Filter – in vitro Studien, Übersicht
 [153],[167],[148],[109],[90]

Desweiteren wurde der Fluß der PVC Vene ebenfalls nicht durch die in-vivo zu beobachtenden Impressionpulse der rechten, die Vena cava inferior kreuzende Gonadalarterie beeinflusst.

Die bereits oben angesprochene Starrheit der Teströhren brachte insbesondere für die optimale Platzierung der temporären Filtersysteme ein weiteres Problem mit sich, welches bei **EGGL** im Rahmen der Testung permanenter Systeme so nicht auftrat [32]. Um alle getesteten Filter in allen Zugängen in gleicher Weise optimal und parallel zur Strömungsrichtung plazieren zu können, ist ein Abstand der distalen Filterebene von 7 cm zur Iliacalbifurkation gewählt worden. Bedenkt man, daß die Filter selbst eine Länge von 3 bis 5 cm haben, wäre die Platzierung in vivo bereits in gefährlicher Nähe zu den Nierenveneneinmündungen (ca. 11 cm proximal der Bifurkation) vorgenommen worden. Für die direkte Effektivitätsprüfung der Filter ergeben sich hieraus jedoch keine Konsequenzen.

Unabhängig vom Filtertyp werden in der Literatur als Ausgangsort rezidivierender Embolien bei bereits liegendem Filter mehrfach die proximal des Filters einmündenden Gonadalvenen beschrieben [81],[82],[1],[169]. Eine Berücksichtigung dieses Parameters bleibt in der in-vitro Testung aus Gründen der Praktikabilität jedoch aus. Ferner bleibt anzumerken, daß der suprarenale Teil der Vena cava inferior durch den hämodynamischen Zufluß der Vv. renales im Allgemeinen weniger Möglichkeiten der Thrombogenese bietet als im infrarenalen Teil der Vene zu beobachten.

Einflüsse der geschlechtsspezifischen Lordosierung der Lendenwirbelsäule durch Schwangerschaft und Osteoporose auf die Form der unteren Hohlvene finden im vorliegenden Modell ebenfalls keine Berücksichtigung.

11.2. Testbedingungen

Durch den Einsatz eines Vena cava Filters soll bei entsprechender Indikationsstellung eine pulmonale Embolisierung tiefer Bein- oder Beckenvenenthromben effektiv verhindert werden. Hierbei ist zu beachten, daß es eine Vielzahl von Möglichkeiten gibt, die eine Verschleppung frischer Thromben begünstigen, bzw. eine pulmonale Embolisierung zur Folge haben: Ein einzelner pulmonaler Embolus von entsprechender Größe birgt dabei die Gefahr einer akuten, ggf. letalen cardio-pulmonalen Insuffizienz. Multiple, rezidivierende pulmonale Embolien können zu einer chronischen pulmonalen Hypertension mit entsprechend hoher Mortalität führen. Um diese physiologischen, klinisch relevanten Einflußfaktoren auf die Filtereffektivität zu bestimmen, führte **KOLB** im Rahmen des IVCF Projektes vergleichende, exemplarische Testungen am Vena-Tech LGM Filter durch [77].

Basierend auf diesen Untersuchungen, konnte ein umfassendes, aus 560 Einzelversuchen bestehendes Testprotokoll entwickelt werden, welches neben den drei Testverfahren Einzel-, Doppel- und Mehrfachschuß sowohl Thrombendurchmesser und -länge als auch die Parameter Volumenfluß und Modellvenendurchmesser berücksichtigt (s. 8.9). Hiermit sollen unterschiedliche, physiologische Zustände simuliert werden. Das Einzelschußverfahren repräsentiert dabei die Situation, in der ein einzelner Thrombus auf einen leeren Filter trifft. Im Doppelschußverfahren wird ein Thrombus gegen einen im Filter möglichst zentral vorplatzierten geschossen (s. 8.9.3). Hier soll die Filtereffektivität bei einem bereits belasteten Filtersystem untersucht werden können. Im Mehrfachschußverfahren wird die Extremsituation multipler,

rezidivierender, auf den Filter auftreffender Thromben simuliert, wie sie bei entsprechenden Risikopatienten mit tiefen Bein- und Beckenveventhrombosen relativ häufig ist.

11.3. Auswertung

Die Verbindung der Thrombendurchmesser-abhängigen Fangraten zu den in 9. (Ergebnisse) aufgeführten Fangkurven der Testblöcke ist nur bedingt korrekt, da die Testung nicht fließend sondern in acht aufsteigenden Schritten zu je 1 mm erfolgte. Die Kurven sind daher nur als Näherungskurven zu betrachten. Ein Vergleich mit Fangkurven anderer in-vitro Studien ist somit nur begrenzt möglich.

Wenn ein Thrombenfragment kleiner als die Hälfte des jeweiligen geschossenen Thrombus war, so ist dieser noch als gefangen gewertet worden. Dabei wurde jedoch nicht berücksichtigt, daß auch ein Thrombenfragment bei entsprechender Größe (i.e. > 3,5 mm im Durchmesser) ebenfalls zu einem zumindest partiellen Verschuß der Lungenstrombahn führen könnte. Bei den Filtern mit relativ hohen Fragmentierungsraten wie dem GTFjug, ANT TC und TPF darf dieser Aspekt nicht übersehen werden. **Es bleibt demnach zu überlegen, ob die in der Literatur beschriebenen (Re)-Embolisierungsraten bei klinischer Anwendung dieser Filtertypen nicht auch auf die Fragmentierung bereits gefangener Thromben zurückzuführen sind** (s. Tabelle 35). Die sich in der hier vorliegenden Untersuchung insbesondere im Mehrfachschußtestblock F vor dem Filter aufbauenden Spitzendrucke führten entweder zur Cranialverschiebung (NM TF-40) oder bei ausbleibender Stauchung zur vermehrten Thrombenfragmentierung (GTFjug und ANT TC). Nur beim TPF konnte sowohl die extreme Cranialverschiebung als auch die relativ hohe Fragmentierung des Filters beobachtet werden (s. 9.5). Diese Beobachtung korreliert auch mit den klinischen Erfahrungen von **KUSZYK**, der ebenfalls eine Dislokation des Filters bis in den rechten Vorhof und eine (Re-) Embolisierungsrate von 1,6% beobachtete [82].

Die Vermutung, daß es sich ursächlich bei den klinischen (Re-) Embolisierungen mehr um Thrombenfragmente, als um nicht effizient gehaltene Thromben oder gar um Koagel aus den Vv. renales handelt, kann durch die klinischen Erfahrungen mit dem Einsatz des PRO, untermauert werden: In den Untersuchungen von **PIERI, DIEVART, FUOCHI** und **TEXTOR** waren bei insgesamt 197 Patienten im Gegensatz zum Einsatz anderer temporärer Vena cava Filter keine pulmonalen Embolisierungen zu beobachten gewesen [118],[30],[38],[152]. Der PRO zeigte sich in der hier vorliegenden Untersuchung bei einer maximalen Stauchung von vernachlässigbaren 2 mm in den Testblöcken D und E als einziger der getesteten Filter ohne Fragmentierung über die gesamten 560 Versuche (s. Tabelle 35). Vor diesem Hintergrund ist ebenfalls das von allen getesteten Filtern mit Abstand größte maximal haltbare Thrombenvolumen von 34 ml im Mehrfachschußtestblock F zu verstehen.

11.3.1. Einzelschuß

Die jeweiligen Fangraten der getesteten Filtersysteme bei Beschuß mit kurzen, zylindrischen Thromben (Testblock A) ergibt eine Kennlinie der „Porengröße“. Aufgrund der Geometrie der kurzen Thromben hat eine Drehung im Strom keinen

Einfluß auf die Fangrate. Die „Porengröße“ der getesteten Filter, bei der Testblock A Thromben sicher – also zu 100% - gefangen werden, liegt zwischen 4,5 und 6,5 mm (s. Tabelle 35). GTFjug und NM TF-40 haben dabei eine „Porengröße“ von 4,5 mm, PRO und TPF von 5,5 mm und der ANT TC von 6,5 mm. Da bereits ab einem Thrombendurchmesser von > 3,5 mm potentiell tödliche Embolien beobachtet wurden (s. 5.4), bieten alle getesteten Filtersysteme – insbesondere der ANT TC - vor diesem Hintergrund keinen sicheren Schutz. **LORCH** und **NEUERBURG** konnten in vergleichenden in-vitro Testungen ebenfalls das schlechtere Abschneiden des ANT TC gegenüber dem PRO oder dem GTFjug nachweise [90],[109].

Beim Einsatz der 28 mm Durchmesser Modellvene zeigen bis auf den PRO alle getesteten Filtersysteme ein schlechteres Fangergebnis, nicht zuletzt auch aufgrund der Zunahme der „Porengröße“ (s. Tabelle 35). Im Allgemeinen sind die Filter auf einen Hohlvenendurchmesser von durchschnittlich 20 mm ausgelegt, obwohl sie häufig auch für größere Durchmesser bis 28 mm zugelassen sind. Die Filtergeometrie verändert sich beim Einsatz in einer weiteren Vene beträchtlich, da die Filterstreben sich in weiterem Abstand von einander öffnen, die „Porengröße“ somit erhöht ist. Zusätzlich zur Verminderung der Fangrate verschlechtert sich aufgrund modifizierter Anpreßkräfte die Stabilität der Filter. Der PRO bietet als einziger der getesteten Filter die Möglichkeit einer individuellen Anpassung an den Venendurchmesser von 15 über 5 er Schritte bis zu 35 mm. Somit bleibt die „Porengröße“ und die Fangrate gegenüber der Standardtestung (Block B) nahezu unverändert (s. 9.3). Der Vergleich von **LORCH** (1998) bei Testung von GTF, PRO, ANT T, etc. in 21 und 28 mm Durchmesser Venen konnte so bestätigt werden [90].

Im Gegensatz zu den Testungen permanenter Filtersysteme bei **EGGL**, war hier bei keinem der getesteten Filter eine signifikant höhere Fangrate in Testblock D zu beobachten. Aufgrund der übereinstimmenden Geometrie des TPF mit dem Vena-Tech LGM und des ANT TC mit dem ANT bleibt hier bei fehlendem Anstieg der Fangraten der temporären Systeme **EGGLS** Hypothese anzuzweifeln. Danach käme es bei hohen Strömungsgeschwindigkeiten oftmals zu einem Turbulenz-bedingten, zur Strömungsrichtung senkrechten Auftreffen der Thromben. und somit zu einem Rückgang der Thrombenschlüpfbarkeit [32]. Diese Beobachtung kann so jedoch nicht bestätigt werden.

11.3.2. Doppelschuß

Der exakte Vergleich der Ergebnisse im Doppelschußtestblock erweist sich als schwierig, da zwar eine über alle Testblöcke vergleichbare Vorplatzierung angestrebt, jedoch aufgrund individueller, lokaler Strömungsunterschiede nicht konsequent zu realisieren war. Somit schwankt die Vorplatzierung von Klasse I (TPF, SNF) über Klasse II (GTFjug, NM TF-40) bis zu Klasse VI (PRO, ANT TC). Insbesondere bei den Klasse II Vorplatzierungen war zu beobachten, daß die relativ strömungsanfällige Position oftmals noch vor Erreichen des eigentlichen Beschußthrombus zugunsten einer stabileren (z.B. Klasse VI) umschlug (s. 9.1.5). Je nach dem, wie der vorplatzierte 5,5 mm Durchmesser-Thrombus schließlich vor dem Filter zum Liegen käme, würde z.B. beim GTFjug ein Stenosegrad von 96% resultieren. Somit müßte der maximale Venenverschlußdruck (40 mmHg) und eine Reduktion des Volumenstroms auf 23% beobachtet werden können.

Anders als in den Testungen permanenter Filtersysteme von EGGL und XIAN konnte bei Beschuß der hier getesteten temporären Filtersysteme außer beim konischen TPF und NM TF-40 kein Rückgang der Fangraten gegenüber dem Einzelschuß festgestellt werden [32],[167].

11.3.3. Mehrfachschuß

Die Effektivität der getesteten Filtersysteme nimmt im Mehrfachschußtestblock F meist enorm ab. Auch in multiplen Studien zur Funktion permanenter Vena cava Filter konnte dieses Phänomen bestätigt werden [32],[167]. Als Ursache für den ausgeprägten Rückgang der Filtereffektivität bei teilweise verschlossenen Filtern, ist eine Erhöhung der Flußgeschwindigkeit an der noch durchströmten Stelle des Filters anzusehen. In einem System kommunizierender Röhren hängt der hydrodynamische Druckunterschied neben der Dichte der Flüssigkeit und den Widerstandsbeiwerten vom Quadrat der Fließgeschwindigkeit ab (Hagen Poiseulle'sches Gesetz). Diese wiederum ist der Quotient aus Volumenstrom und der durchströmten Querschnittsfläche. Ein partieller Verschluß der Filter führte in den Messungen stets zu einer Volumenstromreduzierung und einem Differenzdruckanstieg. Trotz der Abnahme des Volumenstroms steigt die Strömungsgeschwindigkeit und damit der hydrodynamische Druckunterschied an der noch durchströmten Stelle des Filters. Die Strömung wird den ankommenden Thrombus immer genau auf diese noch freie Stelle lenken. Solange der Durchmesser eines Thrombus kleiner oder gleich der durchströmten Querschnittsfläche ist, wird die lokale Zunahme des hydrodynamischen Druckunterschiedes den Thrombus deshalb immer durch die Öffnung pressen und damit passieren lassen. Die kurzfristigen Veränderungen des Volumenstroms und die Spitzendruckanstiege beim Durchgang eines Thrombus durch den teilweise verschlossenen Filter, sowie die Zunahme der Thrombengeschwindigkeit zeigen ganz deutlich diese Relation.

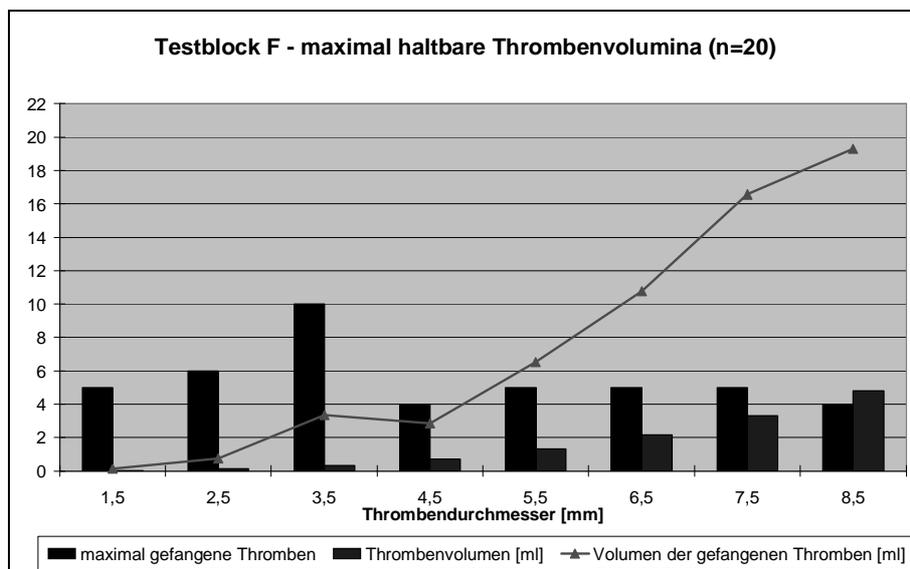


Abbildung 147: GTFjug – Testblock F, maximal haltbare Thrombenvolumina

Dabei scheint – wie Abbildung 147 zeigt – die Filterfunktion in Testblock F nicht von den sich im Filter befindlichen Thrombenvolumina, als mehr von der Anzahl der sich im Filter befindlichen Thromben gleichen Durchmessers abhängig zu sein. So kann der GTFjug z.B. ab der 4,5 mm Serie maximal vier bis fünf Thromben, bei steigenden Volumina, halten. Diese Beschußordnung läßt sich in Realität jedoch sicherlich nicht beobachten, so daß die Ergebnisse des Testblock F durchaus zurückhaltend zu bewerten sind.

11.4. Fangklassen

Einige der Fangklassen beschreiben stellenweise nur temporäre Fangereignisse, deren Veränderung allerdings aller Wahrscheinlichkeit nach erst nach der ersten Beobachtungsminute eintreten würde. So kann die Fangklasse V beim GTFjug als äußerst ineffektiv gewertet werden, da der Thrombus nicht wirklich sicher gefangen ist, er je nach Konsistenz sogar abbrechen und den Filter partiell passieren kann. Ähnliches gilt für Klasse II-Thromben, die je nach Strömungsverhältnissen weiter am Filter vorbei geführt werden könnten.

Aus diesem Grund läßt sich für jeden Filter bei Betrachtung der unsicheren Fangklassen neben den relativen Fangraten eine potentielle Unsicherheit definieren (s. Tabelle 39).

Da für den ANT TC nur zwei Fangklassen beschrieben sind, fällt hier die Definition einer unsicheren Fangklasse relativ schwer. Somit ergibt sich für den ANT TC im Vergleich zu den übrigen Filtersystemen keine potentielle Fangunsicherheit. Es bleibt jedoch zu berücksichtigen, daß die – wenn auch nahezu stabile – ermittelte Gesamtfangrate des ANT TC deutlich signifikant unter der des Standardfilters GTFjug liegt.

Filter	Gesamtfangrate (A-E)	unsichere Fangklassen	potentielle Unsicherheit
GTF	87%	II, V	9,8%
NM TF-40	83%	II, V	4,8%
ANT TC	61%		0%
PRO	82%	II, V	21%
TPF	84%	II, V	27%

Die Gesamtfangrate der in unsicheren Fangklassen festgehaltenen Thromben macht die potentielle Unsicherheit der Filtersysteme aus.

Tabelle 39: Potentielle Unsicherheit der Filter (Testblöcke A-E (n=400))

Bereits unter dem Stauchungsaspekt erweist sich der TPF als äußerst anfälliges, ja sogar gefährliches Filtersystem (s. 9.5), dessen Unzuverlässigkeit bei einer potentiellen Fangunsicherheit von 27% auch in der Fangklassenanalyse auffällig ist. **KUSZYK** beschreibt vor diesem Hintergrund neben anderen gravierenden Komplikationen eine mit 1,6 % relativ hohe (Re-)Embolisierungsrate beim Einsatz des TPF im Vergleich zu anderen temporären Filtersystemen [82].

Obwohl sich der PRO aufgrund seiner individuell an den Venendurchmesser anpassbaren Konfiguration sowie der nahezu fehlenden Thrombenfragmentierung in der Testung bewährt hat, weist er durch den mit insgesamt 21% relativ hohen Anteil der in Klasse II und V gefangenen Thromben eine recht hohe potentielle Unsicherheit auf. So

konnten immerhin in 4 von 8 in vivo Studien beim Einsatz des PRO bzw. seiner Äquivalente Filcard RF 02 und Lysofilter bis zu 2% (Re-)Embolisierungsraten beobachtet werden [30],[122],[38],[152],[133],[1]. Dennoch bleibt hierbei zu berücksichtigen, daß **KUNISCH** auch beim GTF eine 2,4%ige (Re-)Embolisierungsrate beschreibt, obwohl der Filter in der Testung neben dem NM TF-40 mit 9,8% die geringste potentielle Unsicherheit und im Gesamtvergleich (A-F) mit 68% die neben dem PRO höchste Gesamtfangrate aufweist [81].

Neben den unsicheren Fangklassen lassen sich auf der anderen Seite für jeden Filter typische Fangklassen beobachten, die sich als charakteristisch für die Filterfunktion herausstellten (s. Tabelle 35). Somit können zwei Filtertypen voneinander abgegrenzt werden, die bereits von ihrer Konfiguration eindeutig unterschiedlich sind. Charakteristisch für konische Systeme wie dem TPF ist ein Festhalten der Thromben Klasse I entsprechend. Bei Korbfilttern wie dem GTF, NM TF-40, ANT TC und PRO werden die Thromben größtenteils in Klasse VI unmittelbar von der ersten Fangenebene festgehalten. Diese Beobachtungen bestätigen die Ergebnisse von **EGGL** an korrelierenden permanenten Filtersystemen [32].

11.5. Filterverschluß

In der Literatur wird heftig diskutiert, wie ein Filterverschluß zu bewerten ist. In der Extremsituation des mehrfachen Auftreffens von Emboli finden sich beim effektiven Filtersystem zwei „Verarbeitungs“-Möglichkeiten:

Die Thromben werden zunächst in beiden Fällen gefangen und führen ab einem bestimmten Volumen, bzw. ab einer bestimmten Anzahl (s. o.) zu einem Druckanstieg mit Flußreduzierung.

Die erste Möglichkeit ist nun eine Fragmentierung der Thromben durch scharfkantige Filterstreben. Der Filter entleert sich bei genügend hohen Druckanstiegen sozusagen automatisch. Diese Beobachtung konnte bei allen getesteten Filtern bis auf den PRO gemacht werden.

Durch die relativ weichen und abgerundeten Teflon-Streben des PRO bleibt eine Fragmentierung der auftreffenden Thromben nahezu aus, so daß schließlich als 2. Möglichkeit eine Stagnation der Flußrate bei einem Venenverschlußdruck von 40 mm Hg resultiert (s. 8.3).

Bei Verschluß der unteren Hohlvene treten in vivo zwei Effekte auf: Zum einen staut sich das Blut in den unteren Extremitäten mit der Gefahr einer konsekutiven Becken- bzw. Beinvenenthrombose. Zum anderen sucht sich das Blut seinen Weg über Kollateralen zum Herzen. Auch hier besteht aufgrund der plötzlich heftigen Beanspruchung sonst eher geringkalibriger Gefäße eine erhöhte Thrombogenität mit Gefahr einer atypischen Embolisierung.

Insbesondere beim Einsatz des PRO und seiner Äquivalente Filcard RF 02 und Lysofilter fällt im Gegensatz zu den übrigen getesteten Systemen bei Auswertung der Literatur ein relativ hoher Anteil an Fällen mit Filterthrombosen auf. Hierbei ist sicherlich nicht genau abzugrenzen, ob die Thrombose Folge eines Filterverschlusses durch gefangene Thromben oder in situ z.B. durch Affektion der primär antithrombogenen Venenwand entstanden ist [1],[152],[170],[133]. Ein Vergleich des ANT TC und TPF mit deren permanenten Entsprechungen ANT und LGM Vena Tech (s. 9.4.8 u. 9.5.8) läßt erkennen, daß aufgrund der erhöhten Filtermotilität der

temporären Systeme bei jedoch verminderter Gesamtfangrate kein Filterverschlußphänomen beobachtet werden konnte (s. 10.2). Die Meinung einiger Autoren ein Filterverschluß sei als Preis für den Erfolg eines Filtersystems zu werten, bleibt insbesondere vor dem medizinhistorischen Entwicklungshintergrund der Vena cava Filtersysteme kritisch zu betrachten [32]. Immerhin wurden Versuche der Venenligatur und –sperrung mit Einführung des ersten Vena cava Schirmes 1967 durch Mobin-Udin zugunsten Fluß-erhaltender Filtermaßnahmen verlassen (s. 7.1). Um den Balanceakt zwischen Effektivität und Verschluß eines Filtersystems rechtfertigen zu können, bleibt als Schritt für die Zukunft an die Entwicklung fakultativ temporärer Filter zu denken, die entweder bei erfolgreich gefangenen Thromben mitsamt des Embolus risikolos entfernt, bzw. bei Bedarf permanent in der Hohlvenen belassen werden können (s. 0).

11.6. Filterstauchung

Von den fünf getesteten temporären Vena cava Filtern konnten bei insgesamt zwei Systemen in Abhängigkeit von den Versuchsvariablen Cranialstauchungen, bzw. Verschiebungen des Filters beobachtet werden. Während sich die craniale Stauchung beim PRO in den Testblöcken B, D und E auf durchschnittlich maximal 1 mm beschränkte, wurden beim TPF insbesondere im Testblock D lebensbedrohliche Verschiebungen von bis zu 10 cm nach cranial beobachtet (s. 9.5.5). Das sich dieses Phänomen nicht allein auf das in vitro Experiment beschränkt, konnte **KUSZYK** in einer retrospektiven, klinischen Studie zum Einsatz des TPF zeigen, bei der die mit 20% relativ hohe Komplikationsrate (s. Tabelle 42) sicherlich auch auf die Beobachtung von Filterdislokationen ins rechte Herz zu verstehen ist. Auch im Tierexperiment zeigte sich der TPF mit cranialen Filtermigrationen von mehr als 1 cm in 10 von 11 Fällen als äußerst instabil [82]. **FUOCHI** stellte desweiteren beim humanen in-vivo Einsatz des TPF einen Filterstrebenbruch als weitere Komplikation des Systems fest [38]. Es bleibt daher anzunehmen, daß der Einsatz eines temporären Filters wie des TPF bei einer recht hohen potentiellen Unsicherheit (s. Tabelle 39) und ausgesprochen inakzeptablen Instabilität mehr Risiken als Nutzen in sich birgt. Forderungen, den Filter vom Markt zu nehmen, sind daher im Hinblick auch auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu unterstreichen [82],[38].

11.7. Vergleichende in-vitro Studien

Die Möglichkeit auf die Ergebnisse bereits durchgeführter in-vitro Studien zum Einsatz temporärer Vena cava Filter zurückzugreifen ist zum einen aufgrund der geringen Anzahl der Studien, zum anderen im Hinblick auf die unterschiedlichen Versuchsbedingungen nur eingeschränkt möglich (s. Tabelle 38). Dabei stellen sich der GTF und PRO mit bisher insgesamt vier und der ANT T mit insgesamt drei in-vitro Testungen, als zur Zeit am intensivsten untersucht dar. Über den TPF und den NM TF-40 liegen derzeit keine weiteren in-vitro Studien vor.

Während bei **STONEHAM**, **NEUERBURG** und **LORCH** die durchschnittliche Gesamtfangrate des GTF im Vergleich zu den anderen Systemen mit oftmals mehr als 90% am höchsten war, liegt sie hier mit 68% nach der des PRO an zweiter Stelle der Gesamtwertung deutlich darunter [148],[109],[90]. Auch die Gesamtfangrate des PRO

liegt mit 71% - jedoch bei weniger Unterschieden - unter den Ergebnissen der vorangegangenen Studien.

Minimale, maximale und durchschnittliche Fangraten [%]							
Studie	Jahr	Spring Filter	GTF	PRO	ANT T	DIL	Prothia
Thery	1990	-	-	-	-	-	80-100
		-	-	-	-	-	95
Xian	1995	77-100	-	-	-	-	-
		62,5	-	-	-	-	-
Stoneham	1995	-	30-100	20-100	-	-	-
		-	90	77	-	-	-
Neuerburg	1996	-	83-100	8-100	15-100	-	-
		-	97,8	83,9	81,8	-	-
Lorch	1998	-	80-96	52-94	34-84	22-60	-
		-	90,5	77	54,5	41	-
Breitenfelder	2001	-	22-96	46-89	25-63	-	-
		-	68	71	51	-	-

Erläuterung: GTF– Günther temporary Vena cava Filter (\cong Cook Filter),
 Prothia \cong GTF mit 7 F Einführungssystem,
 PRO – PROLYSER (\cong Filcard RF 02 oder Angiocor),
 TPF – Tempofilter (\cong Braun Filter oder LGT),
 ANT T – Anthéor temporär (\cong Meditech Filter)

Tabelle 40: Temporäre Vena cava Filter – in-vitro Studien, Fangraten
 [153],[167],[148],[109],[90]

Die Gesamtfangrate des ANT T schneidet hier ebenfalls schlechter ab. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, daß in der vorliegenden Studie der Einfluß von deutlich mehr Versuchsparametern auf die Filterfunktion getestet wurde (s. 8), als bei **STONEHAM**, **NEUERBURG** und **LORCH** (s. Tabelle 38) [148],[109],[90]. Somit sind die hier ermittelten Fangraten als reliabler anzusehen und stellen ein realistischeres Maß der Filterfunktion dar, als in allen bisherigen in-vitro Studien.

Zusammenfassend läßt sich jedoch sagen, daß sich die relativ hohe Zuverlässigkeit des GTF und PRO gegenüber z.B. dem ANT T auch in anderen Studien wiederfinden läßt. Beide Filtersysteme gehören somit zu den bestgetesteten und sichersten temporären Vena cava Filtern, die derzeit auf dem Markt zur Verfügung stehen. Ein eventueller in-vivo Einsatz beider Systeme birgt dabei jedoch für den GTF bei geringer potentieller Fangunsicherheit in bestimmten Belastungssituationen ein relativ hohes Fragmentierungspotential (s.o.). Für den PRO eine relativ hohe potentielle Fangunsicherheit bei jedoch nahezu vollkommen fehlender Fragmentierung und

bestehender Möglichkeit zur intravasalen Lyse. Inwieweit die klinische Erfahrung die Anwendungsfähigkeit auch der relativ erfolgreich in-vitro getesteten temporären Filtersysteme beeinflusst, soll im Folgenden geklärt werden.

11.8. Vergleich mit Ergebnissen tierexperimenteller Studien

Von den hier getesteten temporären Filtern kam nur der TPF im Tierexperiment zum Einsatz. Die enorme Anfälligkeit des Filters gegenüber Druck-bedingten Stauchungsphänomenen (s. 9.4) führte bei **KUSZYK** zu einer 90,9%igen Komplikationsrate bei Einsatz des Filters im Schweinekreislauf. Hierbei reichen die Komplikationen von der Katheter- über Filter- bis hin zur Cavathrombose sowie zur ausgeprägten Cranialmigration des Systems, Lungenembolie und zum Tod des Versuchstiers (s. Tabelle 41) [82].

Autor	Jahr	Filter	Zugang [Mehrzahl]	Tiere	Filterliegedauer [Min., max., mittl. Tage]	Komplikationsrate [%]	Komplikationen	(Re-)Embolierate* [%]	
Neuerburg	1993	Halbkorb Filter	cranial	15	Füchse	bis 14	7	- Filterkipfung	0
			caudal						
Nakagawa	1994	Cragg	caudal	10	Schafe	1-7	0		0
						2,8			
Kuszyk	1995	TPF	cranial	11	Schweine	bis 42	90,9	- Lungenembolie - Craniale Migration > 1cm in 10 v. 11 - Cavastenose - Filterkonusthrombose** - Katheterthrombose - Tod	50

Erläuterung: TPF – Tempofilter (≅ Braun Filter oder LGT),
 Zu den cranialen Zugängen zählen: Vv. jugulares internae bds., Vv. subclaviae bds., Vv. basilicae bds., Vv. cephalicae bds.
 Der caudale Zugang beschränkt sich auf die Vv. femorales externae bds.
 * bei liegendem Filter
 ** entw. durch gefangenen Thrombus oder in situ

Tabelle 41: Temporäre Vena cava Filter – Tierversuche, Übersicht [108],[106],[82]

Die Absicht den TPF als temporären Langzeitfilter zu konstruieren, dessen Liegedauer bis zur Entfernung bei **KUSZYK** in einigen Fällen sogar 42 Tage betrug, steht dabei in keinem Verhältnis zu der enorm hohen Komplikations- und (Re-)Embolierate (50%) [82]. Somit unterstreichen auch die im Tierexperiment gesammelten Beobachtungen die Gefährlichkeit des TPF, wobei auch hier der Forderung das Filtersystem vom Markt zu nehmen Nachdruck verliehen werden muß (s. 11.6).

11.9. Vergleich mit Ergebnissen klinischer Studien

Insbesondere zur Beurteilung mechanischer Komplikationen, die sich durch den Einsatz von temporären Vena cava Filtern ergeben, hat sich das Kreislaufmodell der vorliegenden Studie bewährt. So können die Dislokationsphänomene, die **KUSZYK** und **FUOCHI** beim TPF beobachtet haben auch in vitro beschrieben werden [82],[38]. **AICHELMANN**, **TEXTOR** und **SCHOLZ** konnten bei der Anwendung des PRO eine erhöhte Filterthrombogenität im Vergleich zu anderen Modellen feststellen, deren theoretisches Korrelat der in vitro beobachtete konfigurationsbedingte Filterverschluss zu sein scheint [1],[152],[133]. Somit stellt die Filtertestung im vorliegenden Kreislaufmodell zur präklinischen Beurteilung rein mechanischer Filterkomplaktionen eine äußerst sinnvolle, und durchaus reliable Methode dar. Allerdings bleibt zu berücksichtigen, daß die biologische Oberflächen- und Materialthrombogenität der Filter im in-vitro Experiment aus methodischen Gründen keine Berücksichtigung finden kann. Desweiteren sind Komplikationen wie Fehlpunktionen und Infektionen der Punktionsstelle, Entfernungsschwierigkeiten des Systems, Fieber und Sepsis, Phlebitiden, Hämatome, Venenspasmen, Luftembolien durch das Schleusensystem sowie nicht zuletzt die Patienten-Compliance nur durch den Einsatz in-vivo in Erfahrung zu bringen und abzuschätzen (s. Tabelle 42). Beim PRO und dessen Pendants (Filcard RF 02, Lysofilter) ist die Komplikationsrate dabei nicht unwesentlich von der mit diesem System möglichen intra Filter-Lyse abhängig. So beschreibt **DIEVART** eine mit 21% nahezu doppelt so hohe Komplikationsrate unter Lyse, schwerpunktmäßig durch ausgeprägte Blutungen und Hämatome an der Punktionsstelle [30]. Ähnliche Beobachtungen machten **FUOCHI**, **ZWAAN**, **QUILLIET** (52%) und **SCHOLZ**, bei dem die Lyse-bedingte Komplikationsrate sogar 54% (im Vergleich zu 20% ohne Lyse) betrug, (s. Tabelle 42) [133],[38],[122],[170].

Ebenso kann die in-vitro Testung keine Auskünfte über die mögliche Liegedauer der getesteten Systeme geben. Dabei wurden bis auf den TPF alle temporären Cava-Filter im Durchschnitt für 4-6, nicht jedoch länger als 14 Tage in vivo belassen (s. Tabelle 42). Aufgrund der lokalen Venenwandreizung besteht je nach Material der Filterstreben und Kontaktfläche zur Wand ab dem 10. Tag post applicationem die Gefahr der Wandadhärenz, die bei **LINSENMAIER** zu Entfernungsschwierigkeiten bei Anwendung des GTF und ANT T nach 11 Tagen führte. Nur der TPF, vom Hersteller (B. Braun®) als Langzeitfilter konstruiert, lag bei **FUOCHI** bis zu 35, bei **KUSZYK** sogar bis zu 42 Tage und konnte jeweils problemlos entfernt werden [86],[38],[82]. Die hierfür ursächlich fehlende Stabilität ist allerdings als äußerst problematisch im Hinblick auf die Filterdislokation zu werten.

Von denen bereits 1974 von **MAJOR** verwendeten Eichelter Sieben, welche in der Konfiguration sehr stark dem PRO ähneln (s. 8.7.3), verblieben sogar 72% permanent in situ [95]. Ursächlich für die mit 48% überdurchschnittlich hohe Komplikationsrate des Filters (ohne Lysekomplaktionen) sind dabei schwerpunktmäßig die

Entfernungsschwierigkeiten des Systems aufgrund damals fehlender Erfahrung mit der Applikationsdauer intravasaler Medizinkathetertechnik zu bewerten.

Während in der vorliegenden Studie ausschließlich – bis auf den Testblock GTFfem - ein cranialer Zugang zur Platzierung der Filtersysteme gewählt wurde, liegen bei Sichtung der Literatur in-vivo für den GTF, PRO und ANT T auch Erfahrungen mit caudalen Zugangsmöglichkeiten vor. Hiermit verbindet sich der Vorteil, das ein thrombosiertes Filtersystem unter zuvoriger Applikation eines sekundären, protektiven, cranial eingeführten Filters entfernt werden kann, so daß ggf. frei werdende Emboli nicht in die Lungenstrombahn gelangen. Nur der TPF ist als konischer Filter für die alleinige Anwendung von cranial konstruiert, so daß trotz problemloser Entfernung des Systems auch nach mehreren Wochen immer die Gefahr der sekundären Spätembolie besteht.

In der vorliegenden Untersuchung konnte jedoch bei transfemoralem Zugang in der Testung des GTF ein mit „*distaler Isthmuseffekt*“ beschriebenes Phänomen beobachtet werden, bei dem es zu 11% zum Aufhalten der Thromben in der durch den Führungskatheter verursachten Femoralisstenose kam (Klasse VII, s. 9.1.8.1). Man bedenke, daß ein solcher Effekt in vivo eine konsekutive Femoralvenenthrombose nach sich ziehen würde, die bei Entfernung des Filters durch das thrombotische Material, insbesondere in den ersten 10 Tagen, ebenfalls die Gefahr einer sekundären Spätembolie beinhaltet.

Somit bleibt die Frage bezüglich der sinnvollsten und komplikationslosesten Zugangsmöglichkeit bei der Applikation von temporären Vena cava Filtern weiterhin unbeantwortet. Sowohl der craniale, wie auch der caudale Zugang bieten Vor- und Nachteile, die situationsspezifisch im Hinblick auf die letztendliche Zugangswahl abgewogen werden sollten. In vielen Fällen kann dabei die transjuguläre, bzw. transsubclaviculäre Applikation aufgrund der relativ einfachen Zugangsmöglichkeit in der Literatur am häufigsten beobachtet werden [1],[30],[38],[81],[122],[133],[170]. Besteht wie beim PRO die Möglichkeit der intravasalen Lyse, kann das System auch bei eventueller, frischer Filterthrombose – abgesehen von einer erhöhten Blutungsgefahr – relativ komplikationslos, ohne Risiko einer Spätembolisierung entfernt werden. Zur Detektion sind jedoch in regelmäßigen Abständen mehrfache Kontrastmittel-Cavographien erforderlich, die ihrerseits – Respektive der typischen Kontrastmittelkomplikationen – ein erhöhtes Thromboserisiko durch eventuelle Thrombophlebitiden der Injektionsstelle aufweisen können. Die als Alternative im Raum stehende Computertomographie beinhaltet allerdings neben den entstehenden Mehrkosten ebenfalls ein gewisses Kontrastmittelrisiko sowie eine relativ höhere Strahlenbelastung. Desweiteren kommt es bei metallischen Filtersystemen (GTF, NM TF-40, ANT, TPF) zu Bildartefakten.

Über den NM TF-40 liegen derzeit als einzigem der getesteten Filtersystemen keine klinischen Erfahrungsberichte vor.

Autor	Jahr	Filter	Zugang [Mehrzahl]	Patienten	Filterliegedauer* [Min., max., mitt. Tage]	Komplikationsrate		Komplikationen	(Re-)Embolierate** [%]
						[%]			
						Filter & Lyse	nur Filter		
<i>Major</i>	1974	Eichelter Sieb	cranial	40	72% der Filter blieben permanent		48	- Lungenembolie - Beinödem - Entfernungs-schwierigkeiten - Fieber*** - Sepsis**** - Phlebitis	10
<i>Thery</i>	1990	Prothia	cranial	65	3-6	12	6	- Hämatome - Fieber***	0
			caudal		4,5				
<i>Pieri</i>	1993	Filcard RF 02, Lysofilter	cranial	24	1-10	4	4	- Phlebitis der V. subclavia	0
					5				
<i>Dievart</i>	1994	PRO	cranial	52	1-10	21	12	- Hämatome - Thrombose der Punktionsstelle - Fieber*** - Filterverdrehung - Venenspasmus	0
			caudal		5				
<i>Millward</i>	1994	GTF	cranial	17	3-14	29	29	- Cavathrombose - Insertionsvenenthrombose - Tod durch Verblutung (Hämatom)	0
			caudal		7				
<i>Nakagawa</i>	1994	Cragg	caudal	2	5-7	100	100	- peri-Filter Thrombose	0
					6				
<i>Kunisch</i>	1995	GTF	cranial	44	1-14	5	5	- Lungenembolie - Karotispunktion - Infektion der Punktionsstelle	2,4
			caudal		6				
<i>Kuszyk</i>	1995	TPF	cranial	64	bis 42	20	20	- Lungenembolie - Venenverschluß - peri-Filter Thrombose - Dislokation ins rechte Herz	1,6

Autor	Jahr	Filter	Zugang [Mehrzahl]	Patienten	Filterliegedauer* [Min., max., mitl. Tage]	Komplikationsrate [%]		Komplikationen	(Re-)Embolierate** [%]
						Filter & Lyse	nur Filter		
<i>Quilliet</i>	1995	Filcard RF 02	cranial	61	1-11	52	20	- Lungenembolie - Hämatome - Phlebitis - Fieber*** - Filterverdrehung	2
					3,6				
<i>Aichelmann</i>	1996	LGT, PRO	cranial	15	1-10	6	6	- Lungenembolie - Filterthrombose *****	0,7
					5,2				
<i>Fuochi</i>	1996	LGT, Filcard RF 02, Filcard-Emanuelli Lysofilter TPF	cranial	109	1-4	2	0,8	- Hämatome - Strebenbruch (TPF)	0
			caudal		TPF 21-35				
<i>Linsenmaier</i>	1996	GTF, ANT T, Günther Tulip	cranial	35	1-11	40	40	- Filterthrombose ***** - Entfernungsschwierigkeiten	0
			caudal						
<i>Textor</i>	1996	ANT T, Filcard RF 02, DIL, FCP 2002	cranial	12	4-10	75	75	- Sepsis**** - Filterthrombose ***** - Halsinfektion	0
			caudal						
<i>Zwaan</i>	1998	GTF, PRO, ANT T	cranial	67	1-12	18	9	- Lungenembolie - Hämatome - Ascendierende Thrombose - V. subclavia Thrombose - Katheterinfekt - Filterdislokation - Luftembolie durch Schleuse - Korbriß	1,5
			caudal		3,5				

Autor	Jahr	Filter	Zugang [Mehrzahl]	Patienten	Filterliegedauer* [Min., max., mitl. Tage]	Komplikationsrate [%]		Komplikationen	(Re-)Embolierate** [%]
						Filter & Lyse	nur Filter		
Vos	1997	GTF	caudal	10	7-14	30	30	- unruhiger Patient zog Filter bis in V. femoralis zurück - Sepsis**** - Infektion der Insertionsstele	0
					19				
Scholz	1999	Filcard RF 02	cranial	114	1-16	54	20	- Lungenembolie - Filterdislokation - Filterthrombose ***** - Hämatom - Infektion	0,8
			caudal		6				

Erläuterung: GTF– Günther temporary Vena cava Filter (≅ Cook Filter),
Prothia ≅ GTF mit 7 F Einführungssystem,
PRO – PROLYSER (≅ Filcard RF 02 oder Angiocor),
TPF – Tempofilter (≅ Braun Filter oder LGT),
ANT T – Anthéor temporär (≅ Meditech Filter)

Zu den cranialen Zugängen zählen: Vv. jugulares internae bds., Vv. subclaviae bds., Vv. basilicae bds., Vv. cephalicae bds.
Der caudale Zugang beschränkt sich auf die Vv. femorales externae bds.

* fakultativ temporäre Filter sind nur bei temporärer Applikation berücksichtigt
** bei liegendem Filter
*** entw. durch Lyse oder infektiös bedingt
**** Staph. aureus oder Acinetobacter
***** entw. durch gefangenen Thrombus oder in situ

Tabelle 42: Temporäre Vena cava Filter – klinische Studien, Übersicht
[95],[153],[118],[30],[99],[106],[81],[122],[1],[38],[86],[152],[170],[158],[133]

11.10. Bewertung der getesteten Filter

Eine Bewertung der getesteten temporären Vena-cava-Filter ist aufgrund immer noch mangelnder Erfahrung im klinischen Einsatz der Systeme relativ schwierig und daher nur begrenzt möglich. Im Hinblick auf die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen haben der GTF und PRO dabei insgesamt die besten Fangerergebnisse und überzeugen

zum Großteil auch in Extremsituationen. Desweiteren liegen über beide Filter bei 7 Studien mit dem PRO und seinen Äquivalenten und 6 Studien mit dem GTF derzeit die meisten klinischen Erfahrungen vor [118],[1],[30],[38],[86],[152],[169],[158],[133],[99],[81],[122].

Die alleinige in-vitro Testung liefert letztendlich jedoch nur eine Übersicht über die Fangeffektivität der Filter. Weitere essentielle, zur Beurteilung der Biokompatibilität der Filter unerläßliche Informationen, lassen sich auf diesem Weg nicht evaluieren sind jedoch für die Definition eines zumindest hypothetisch optimalen Filters unerläßlich.

11.11. Folgerung für die Konstruktion eines optimalen Filters

Der Einsatz von Vena-cava-Filtern zur Prophylaxe von rezidivierenden Lungenembolien bei Hochrisikopatienten mit entsprechender Indikation (s. 7.6) bleibt weiterhin umstritten (s. 7.8). Dennoch kann eine mechanische Maßnahme wie der Filter das Risiko einer pulmonalen Embolisierung tiefer Bein- und Beckenvenenthrombosen auf ein nicht unerhebliches Maß reduzieren (s. Tabelle 42). Darüber hinaus bieten Fortschritte in der Lyse durch Thrombolytika wie APSAC oder SCU weitere Perspektiven in der Therapie und Prophylaxe der Lungenembolie. Das Konzept des PRO bietet dabei die Möglichkeit der theoretisch effektiven direkten Kombination von Filter und Lyse (s. 8.7.3). Speziell lysebedingte Komplikationen schwankten hierbei zwischen 0 und 32% in Addition zur allgemeinen Komplikationsrate des PRO von 4 bis 75% [118],[1],[30],[38],[86],[152],[169],[158],[133],[99],[81],[122].

Aus der Vielzahl der Beobachtungen der vorliegenden Arbeit lassen sich für die Weiterentwicklung optimaler Filtersysteme im Rahmen des Projektes folgende Eigenschaften definieren, von denen der Erfolg eines Vena cava Filters entscheidend abhängt:

Material

Das Filtermaterial sollte biokompatibel, NMR fähig und nach Möglichkeit lebenslang haltbar sein. Desweiteren spielen elastische Eigenschaften eine nicht zu vernachlässigende Rolle, da die perkutane Applikation der Systeme zur Infektionsprophylaxe über möglichst kleine Zugänge (9 F) erfolgen, der Filter also nach Möglichkeit zu dieser Größe faltbar sein sollte. Ferner ist zu beachten, daß die Elastizität des Materials groß genug ist, um die gelegentlich relativ hohen Druckentwicklungen ohne Filterstrebenbruch zu überstehen. Auf der anderen Seite darf das System jedoch nicht zu elastisch sein, daß es durch einen hohen Thrombenanpressdruck verformt würde. Von der Vielzahl der bislang entwickelten Filterbaustoffe (Phynox®, Nitinol®, Teflon®, rostfreier Stahl) hat jeder spezifische Vorteile. So weisen die Phynox®-, Nitinol®- und Stahlfilter eine relativ hohe Stabilität und lange Lebensdauer auf. Nitinol® bietet darüber hinaus die Möglichkeit eines Thermo-Memory Effekts (s. 8.8), der eine nahezu automatische Entfaltung der Systeme am Wirkort ermöglicht. Voraussetzung ist eine rasche Platzierung ohne Verzögerung. Zum Nachteil gereicht den Filtersystemen aus o.g. Materialien, daß ihre Applikation aufgrund der Festigkeit relativ traumatisch sein kann, ihre Thrombogenität demnach im Gegensatz zu Hartkunststoffiltern (Teflon®) relativ hoch ist. Bei der Materialwahl ist stets auch die Filterkonfiguration zu berücksichtigen. Hierbei ist der Einsatz von Kunststoff für die Konstruktion eines konischen Filtersystems nicht sinnvoll, da es

derzeit noch keinen Kunststoff mit der Stabilität und dem Elastizitätsmodul wie bei einer Metallegierung gibt.

Handhabung

Für die zügige und möglichst atraumatische Applikation des Filtersystems mit geringstmöglicher Strahlenbelastung sollte das Einführungssystem verständlich und leicht zu handhaben sein und sich an den gängigen Angiographie-Standards orientieren. Komplizierte Systeme, die erst einer gewissen Einarbeitungszeit bedürfen, bzw. eine verlängerte *"learning curve"* aufweisen, gehen dabei mit einem erhöhten Komplikationspotential einher. Desweiteren bleibt zu berücksichtigen das für die Filterimplantation mit einem kompletten OP Team (Operateur, Assistenz, Instrumenteur, Springer, Anästhesist) ein relativ hohes Personalaufkommen nötig ist. Obwohl das *"one size fits all"* Prinzip des PRO auf den ersten Blick recht sinnvoll erscheint und theoretisch eine individuelle Anpassung des Filters noch in situ ermöglicht, steht jedoch beim Einsatz des PRO keine über mehrere Venendurchmesser reichende einheitliche Filterkonfiguration zur Verfügung. Durch die externe Steuerbarkeit der Filtergröße wird ggf. jedesmal auch der Abstand der Filterstreben verändert. Somit wären zwischen dem Einsatz in einer relativ kleinen Hohlvene und einer großen Hohlvene durchaus signifikante Unterschiede der Filtereffektivität denkbar. Sinnvoll scheint deshalb die Bereitstellung eines Systems in verschiedenen Größen zu sein. Die genaue Größenordnung erfolgt dabei cavographisch unmittelbar vor Applikation.

Applikationsdauer, Fixierung, Permanenz

Im Rahmen der intravasalen Applikation permanenter Filtersysteme kommt häufig die Punktfixierung durch an den Filterstreben angebrachte Häkchen zum Einsatz. Hierbei immer wieder zu beobachtende Komplikationen wie Gefäßperforationen oder Fehlplatzierungen werden bei Flächenfixierung über einen hohen radialen Druck der Filterstreben auf die Venenwand, seltener beobachtet. Bei der Flächenfixierung, mit der zusätzlich zur Katheterfixierung temporäre Cavaschirme am Ort gehalten werden, kann das Anlegen einer größeren Filteroberfläche an der Venenwand und somit eine raschere intimale Adhäsion der Filtersysteme als bei Punktfixierung beobachtet werden. Vor diesem Hintergrund ist die maximale Liegedauer der temporären Filter von ca. 10 Tagen zu verstehen. Nur der TPF wurde aufgrund fehlender Flächenfixierung in einigen Fällen bis zu 42 Tage in situ belassen [82]. Insbesondere bei schwer einzuschätzenden Verläufen von Hochrisiko-Thrombosepatienten, bei denen eine Entfernung des temporären Cavaschirms auch nach 10 Tagen noch nicht indiziert ist oder bei nicht lysierbarem Thrombenmaterial im Filter, wo mit der Filterentfernung ein erhöhtes Embolisierungsrisiko besteht, wäre durch Abkopplung des Führungskatheters die Umwandlung des temporären in ein permanentes Systems sinnvoll. Diese Überlegung findet bereits in fakultativ permanenten Filtern, wie dem DIL, Bird's Nest und Cragg Spiral Filter Anwendung [152],[106],[32].

Effektivität

Entscheidend für die Effektivität eines Vena-cava Filters ist dessen absolute Fangsicherheit für Thromben ab einem Durchmesser von 3 mm, da bereits ab dieser Thrombengröße schwere bis fulminante Verläufe pulmonaler Embolsierung beobachtet wurden (s. 5.4). Einflüsse durch Veränderungen des Venendurchmessers, der

Volumenflußrate oder der Anzahl der Emboli sollten dabei nach Möglichkeit vollkommen ausbleiben. Es darf jedoch nicht vergessen werden, daß die größte Gefahr einer signifikanten Embolisierung häufig bei entsprechendem Risikoprofil von multiplen, in der Lungenstrombahn kummulierenden, kleinen, rezidivierenden Thrombemboli ausgeht. Diese können von kaum einer diagnostischen Maßnahme im Becken-Beinvenensystem nachgewiesen und aufgrund ihrer geringen Größe (< 3 mm) häufig nicht durch ein Filtersystem abgefangen werden. Die vorliegenden Beobachtungen lassen erkennen, daß mit geringer werdendem Abstand der Filterstreben voneinander die Filtereffektivität im Rahmen einer Steigerung der Gesamtfangrate auch für Thromben kleiner Durchmesser deutlich zunimmt (Vgl. 9.1 vs. 9.4). Auf der anderen Seite steht dem jedoch durch die relative Materialzunahme sowie die Steigerung der Mikroströmungsveränderungen ein erhöhtes Filter-abhängiges Thrombosierungspotential gegenüber.

Hauptfangklasse

Da eine intravasale Lyse der vom Filter gefangenen Thromben am effektivsten bei entsprechender Angriffsfläche zum Tragen kommt, ist eine zentrale Fangposition anzustreben. Insbesondere bei konischen Filtersystemen (z.B. TPF) wird mit der hier am häufigsten beobachteten und oben als I beschriebenen Fangklasse (s. 9.5) dieser Forderung bereits Rechnung getragen. Hierzu vergleichbar ist die mit I, bzw. III bezeichnete Situation bei den Korbfiltern, die jedoch in der vorliegenden Studie in den wenigsten Fällen beobachtet werden konnte. Das Festhalten der gefangenen Thromben in der Filterperipherie (Klasse II und VI) führt in vivo relativ schnell zur Wandadhärenz, die zum einen eine Lysierung des Materials aufgrund mangelnder Angriffsfläche erschwert und zum anderen eine konsekutive Stenosierung des Gefäßlumens zur Folge haben kann. Eine Überlegung, die so insbesondere im Rahmen des klinischen Einsatzes der Korbfilter (GTF, Filcard RF 02, PRO, ANT) mehrfach beobachtet werden konnte [1],[99],[86],[152],[133].

Sicherheit

Aufgrund der Applikation der Filtersysteme in ein zentrales Gefäß stellt die Filtersicherheit ein nicht zu vernachlässigendes Schwerpunktkriterium dar. Hierbei sollte die perkutane, intravasale Einführung und Fixierung der Systeme problemlos möglich sein. Der Durchmesser der Vena cava inferior darf dabei jedoch keinen Einfluß auf die Befestigung haben. Der Intimaschaden sollte zur Reduzierung der Filterthrombogenität zwar so gering wie möglich gehalten werden, ist allerdings bei der Absicht einer sicheren lokalen Platzierung der Systeme nicht gänzlich zu vermeiden. Zur Umgehung von Dislokationen, sollte die Filterverankerung physiologischen Druckschwankungen von bis zu 80 mmHg durchaus Stand halten können. Die größte Stabilität wird dabei in vivo erst nach einem Zeitraum von bis zu 10 Tagen beobachtet. Aufgrund der bis dahin stattgehabten Wandadhäsion ist eine komplikationslose Entfernung der Filtersysteme dann jedoch oftmals nicht mehr möglich.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen erkennen, daß in der Verbesserung venöser Filtersysteme ein Kompromiß zwischen lokaler Stabilität bei allerdings erhöhter Fragmentierungsrate und lokaler Flexibilität bei jedoch gesteigertem Migrationspotential gefunden werden muß. Dabei bleibt zu berücksichtigen, daß ein zu hohes Maß an Filterflexibilität und -motilität nicht nur ein Sicherheitsrisiko darstellt, sondern zu einer Reduzierung auch der Filtereffektivität führen kann (s. 10.1).

12. Zusammenfassung

Lungenembolien sind bei weitem die schwerwiegendsten Komplikationen der tiefen Beinvenenthrombose. Bei relativ hoher Dunkelziffer konnten hierbei an bis zu 10% der Betroffenen letale Verläufe beobachtet werden. Zur Lungenembolieprophylaxe wurden außer der medikamentösen Antikoagulation in den letzten 40 Jahren auch unterschiedlichste mechanische Maßnahmen entwickelt, von denen derzeit nur noch die perkutan applizierbaren Vena-cava-Schirme klinische Bedeutung haben. Die Anwendung dieser Filtersysteme ist jedoch derzeit bei mangelnder klinischer wie experimenteller Erfahrung insbesondere im Hinblick auf deren Effektivität nicht unumstritten.

Anhand eines im Vorfeld entwickelten physiologischen Simulationsmodells der Vena cava inferior konnte in Anlehnung an vorangegangene Versuchsreihen mit permanenten Filtersystemen die Effektivität temporärer Cavaschirme, deren intravasale Anwendungsdauer zeitlich begrenzt ist, in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich der Filterfangraten unter variablen Bedingungen reproduzierbar erfaßt werden.

Dabei kamen folgende, derzeit auf dem Markt erhältliche, temporäre Filter zur Anwendung: Günther temporary Vena cava Filter (GTF) mit transfemoraler (GTFfem) und transjugulärer (GTFjug), PROLYSER (PRO), Anthéor TC (ANT TC), Tempofilter (TPF) und Novamedical TF-40 (NM TF-40) jeweils nur mit transjugulärer Applikation. Darüberhinaus wurde mit Hilfe des nur partiell in der Testvene fixierten Simon Nitinol Filters (SNF) der Einfluß intravasaler Filtermotilität auf das Filterfangverhalten überprüft. Das Testprogramm umfaßte dabei neben der Filterbelastung im Einzel-, Doppel- und Mehrfachschuß weiterhin die Untersuchung der Einflußgrößen Volumenfluß, Durchmesser der Testvene und unterschiedliche Thrombenkonfiguration. Ferner wurden Fangklassen und Beeinflussung der Filtersysteme durch lokale Druckschwankungen protokolliert.

Die höchsten Gesamtfangraten konnten beim PRO mit 71% sowie beim GTFjug, NM TF-40 und beim TPF mit je 68% beobachtet werden. Inwieweit die Lysefähigkeit des PRO die Filtereffektivität beeinflußt, konnte dabei allerdings in vitro nicht beurteilt werden. Obwohl sich Konfiguration und Fangraten von GTFjug und NM TF-40 sehr ähneln, bleibt der GTFjug jedoch aufgrund der fehlenden, beim NM TF 40 bei schnellen Flußverhältnissen beobachteten Cranialverschiebung von maximal 3 cm einem Einsatz in vivo vorzuziehen. Der ANT TC weist mit einer Gesamtfangrate von 51% aufgrund weiter Filterstrebenabstände im Filtergesamtvergleich in nahezu allen Testblöcken erhebliche Fangrateneinbrüche auf. Trotz relativ hoher Gesamtfangrate (68%) müssen Forderungen den TPF vom Markt zu nehmen aufgrund der im Mehrfachschußtestblock bei einem Druck von 25 mm Hg beobachteten Cranialdislokation von 19 cm unterstützt werden.

Anhand des SNF konnte exemplarisch gezeigt werden, daß eine erhöhte intravasale Filtermotilität mit geringeren Filtergesamtfangraten verbunden ist, temporäre Filtersysteme somit aufgrund nur eingeschränkter Fixierungsmöglichkeiten generell weniger effektiv zu sein scheinen als permanente. Die Möglichkeit der Filterentfernung

vermindert jedoch in einem nicht unerheblichen Maß die Filterlangzeitkomplikationsrate, so daß die derzeitige Entwicklung fakultativ temporärer Filtersysteme einen sinnvollen Kompromiß darzustellen scheint, dessen praktische Relevanz zur Lungenembolieprophylaxe ebenfalls an einem physiologischen Kreislaufmodell überprüft werden sollte.

13. Abkürzungen

A.	Arteria
ACLA	Antikardiolipinantikörper
ANT TC	Anthéor TC
APC	aktiviertes Protein C
APLA	Antiphospholipidantikörper
APSAC	Anisoylderivat des Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplexes
ARDS	adult respiratory distress syndrome
ASAT	Aspartat-Amino-Transferase
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT	Antithrombin
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BNF	Bird´s Nest Filter
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
cAMP	Cyclo-Adenosinmonophosphat
Ch.	ChARRIERE
CPB	Cardiopulmonaler Bypass
d	dies (Tag)
DD	Differentialdiagnose
Delta P	mittlerer Differenzdruckanstieg
d.h.	das heißt
DVT	deep vein thrombosis (Phlebothrombose)
EBT	Elektronenstrahltomographie
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
evtl.	eventuell
F	French
FAD	Food and Drug Administration (USA)
ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinal
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transferase
gr.	griechisch
GTF	Günther temporary Vena cava Filter
GTFfem	Günther temporary Vena cava Filter mit transfemoralem Zugang
GTFjug	Günther temporary Vena cava Filter mit transjugulärem Zugang
h	hora (Stunde)
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HMWH	high molecular weight heparin (hochmolekulares Heparin)
HT	Herzton
HWS	Halswirbelsäule
HZV	Herzzeitvolumen
IE	Internationale Einheiten
i.e.	it est (das ist)
i.m.	intramusculär

INR	International Normalized Ratio
i.S.	im Sinne
i.v.	intravenös
IVC	inferior Vena Cava
IVCF	inferior Vena Cava Filter
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Kontraindikation
LA	Lupusantikoagulanzen
lat.	lateinisch
LDH	Laktatdehydrogenase
LE	Lungenembolie
LMWH	low molecular weight heparin (niedermolekulares Heparin)
Lp(a)	Lipoprotein (a)
Lsg.	Lösung
M.	Morbus
MG	Molekulargewicht
MID	magnetisch induzierter Durchflußmesser
Min.	Minuten
mg	Milligramm
µm	Mikrogramm
NM TF-40	Novamedical TF-40
NMR	Nuklear Magnet Resonanz Tomographie
OP	Operation
PA	Pulmonalarterie
Pa	arterieller Partialdruck
PAI	plasminogen activator inhibitor
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck im Blut
PE	pulmonary embolism (Lungenembolie)
Peak P	Spitzendruckanstieg
PEEP	positive end-expiratory pressure (positiv end-expiratorischer Druck)
PGI ₂	Prostacyclin
PIMV	Druck induzierendes minimales Thrombenvolumen
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck im Blut
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
PRO	PROLYSER
PTE	pulmonale Thrombendarterektomie
PTS	postthrombotisches Syndrom
PTT	partielle Thromboplastinzeit
PTZ	Prothrombinzeit/Plasmathrombinzeit
PVC	Polyvinylchlorid
RNV	Radionuklid-Venographie
rt-PA	recombinated plasminogen activator
RR syst.	systolischer Blutdruck nach Riva Rocci
RZ	Rekalzifizierungszeit
s.c.	subcutan
sec.	Sekunden
SLE	systemische Lupus erythematosus

SK	Streptokinase
SNF	Simon Nitinol Filter
TEG	Thrombelastographie
TminMS	Theoretisch minimal mögliche Stenosierung
TmaxMS	Theoretisch maximal mögliche Stenosierung
t-PA	tissue plasminogen activator (Gewebeplasminogenaktivator)
TPF	Tempofilter
TVT	tiefe Venenthrombose
TZ	Thrombinzeit
u.	und
UFH	unfraktioniertes Heparin
UHSK	ultrahochdosierte Streptokinase
V.	Vena
VCI	Vena cava inferior
vs.	versus
ZVD	Zentraler Venendruck

14. Literatur

- [1] AICHELMANN E, Haag K, Langer M, Hauenstein KH (1996) Management and Indications of new Temporary Vena Cava Filters in Cases of Thrombosis of the iliac and upper femoral vein. *CVIR* 19(2):94
- [2] ANDERSON FA, Wheeler FA, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, Forcier A, Dalen JE (1991) A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 151:933-938
- [3] BASCHE S, G OLTMANN S (1995) Die interventionelle Therapie der massiven Lungenembolie – lokale Thrombolyse, Thrombusfragmentation und Filterimplantation. In: WEBER J, DA LOOSE (1995) *Thrombose, Lungenembolie, postthrombotisches Syndrom, Trends in Diagnostik und Therapie*. Einhorn-Press Verlag, Reinbeck
- [4] BAUERSACHS R, Lindhoff-Last E, Ehrly AM, Kuhl H (1996) Significance of hereditary thrombophilia for risk of thrombosis with oral contraceptives. *Zentralblatt für Gynäkologie* 118(5):262-70
- [5] BAUERSACHS RM, Lindhoff-Last E, Wolff U, Ehrly AM (1998) Aktuelles Management der tiefen Venenthrombose. *Med Welt* 49:194-214
- [6] BEALL AC Jr (1991) Pulmonary embolectomy. *Annals of Thoracic Surgery* 51:179
- [7] BEEBE HG, Scissons RP, Salles-Cunha SX, Dosick SM, Whalen RC, Gale SS, Pigott JP, Vitti MJ (1995) Gender bias in use of venous ultrasonography for diagnosis of deep venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery* 22(5):538-42
- [8] BENOTTI JR (1989) Pulmonary angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Herz* 14:115-25
- [9] BERG C (1995) Lungenembolieprophylaxe mit Vena Cava Filtern - Überprüfung von Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen durch Vergleich des eigenen Krankengutes mit der Literatur. Inauguraldissertation, Institut für Klin. Radiologie der WWU Münster
- [10] BERGQUIST D. (1983) *Postoperative Thrombembolism*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [11] BILDSOE MC, Yedlicka JW, Hunter DW, Castaneda-Zuniga WR, Amplatz K (1990) The inferior vena cava clip. The percutaneous approach. *Investigative Radiology* 25:871-875
- [12] BOMALSKI J, Martin GJ, Hughes RL, Yao JST (1982) Inferior vena cava interruption in the management of pulmonary embolism. *Chest* 82:767-774
- [13] BONIS M, C RIBREAU (1981) Wave speed in noncircular collapsible ducts. *J Biomech Eng* 103(1):27-31

- [14] BONNICHON P, Gaugard F, Ouakil E, Lebozee P et al. (1989) Biometry of infrarenal inferior vena cava measured by cavography. *Surg Radiol Anat* 11:14-18
- [15] BOUNAMEAUX H (1988) Deep venous thrombosis: an overview. *VASA Supplementum* 25:1-28
- [16] BURGER T, Halloul Z, Tautenhahn J, Lippert H (1999) Value of the Vena Cava Filter in Treatment of Deep Venous Thrombosis in the Pelvis and Leg. *Zentralblatt für Chirurgie* 124(1):32-6
- [17] BURRI C, FW AHNEFELD (1978) *The cava catheter*. Springer, Berlin
- [18] COLEMAN CC (1986) Overview of interruption of the inferior vena cava. *Seminars in Interventional Radiology* 3:175-187
- [19] COLEMAN CC, Castaneda-Zuniga WR, Amplatz K (1986) Mobin-Uddin vena caval filters. *Seminars in Interventional Radiology* 3:193-195
- [20] COOPER JM, Silberzweig J, Mittag HA (1996) Vena cava Filters: Available Devices and Current Practices. *The Mt Sinai J of Medicine* 63(3&4):273-281
- [21] COPE C, Baum RA, Duszak RA Jr (1996) Temporary use of a Bird's Nest Filter during iliacaval thrombolysis. *Radiology* 198(3):765-7
- [22] CORDIS – Venöse Systeme, Informationen und Daten
- [23] COUCH NP, Baldwin SS, Craine C (1975) Mortality and morbidity rates after inferior vena caval clipping. *Surgery* 77:106-112
- [24] DARCY MD (1986) Amplatz retrievable vena caval filter. *Seminars of Interventional Radiology* 3:241-219
- [25] DARCY MD, Smith TP, Hunter DW (1986) Short-term prophylaxis of pulmonary embolism by using a retrievable vena cava filter. *American Journal of Roentgenology* 147:836-838
- [26] DAVIDSON HC, Mazzu D, Gage BF, Jeffrey RB (1996) Screening for deep venous thrombosis in asymptomatic postoperative orthopedic patients using color Doppler sonography: analysis of prevalence and risk factors. *American Journal of Roentgenology* 166(3):659-62
- [27] DELPLANQUE B, Beaumont V, Lemort N, Beaumont jl (1993) Lp(a) levels and antiestrogen antibodies in women with and without thrombosis in the course of oral contraception. *Atherosclerosis* 100(2):183-8
- [28] DIBIE A, Kareco T, Musset D, Dufaux J, Counord JL, Laborde F, Flaud P (1994) In-vitro evaluation of Dibie-Musset vena caval filter. *Arch Mal Coeur* 87:115-122
- [29] DIEHM K, Stammeler F, Amendt K (1997) Die tiefe Venenthrombose, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 94, Heft 6:C235-C245
- [30] DIEVART F, Lefevre JM, Fourier JL, Everacre S (1995) New Infusion Removable Vena Cava Filter Catheter for Protected Thrombolytic Treatment in Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Clinique Villete, Dunkerque-France*

- [31] DONALDSON MC, Wirthlin LS, Donaldson GA (1980) Thirty-year experience with surgical interruption of the inferior vena cava for prevention of pulmonary embolism. *Annals of Surgery* 191:367-372
- [32] EGGL P (1997) Vergleichende in-vitro Testung der Effektivität von Vena cava Filtern mit einem physiologischen in-vitro-Modell. Diplomarbeit Julius Maximilians Universität Würzburg
- [33] EICHELTER P, WG SCHENK Jr (1968) Prophylaxis of Pulmonary Embolism. A New Experimental Approach With Initial Results. *Arch Surg* 97:348-356
- [34] EXNER S (1995) Cava-Filter: Anatomische Grundlagen, Langzeitverhalten in situ und standardisierte Verfahren zur Verlaufsbeobachtung am Beispiel des Günther-Filters. Inaugural-Dissertation, Humboldt Universität Berlin
- [35] FABER J, Mertens G, van Meerhage A (1992) L'embolie pulmonaire: quelle demanche diagnostique? *Revue Medical de Bruxelles* 13:319-328
- [36] FOBBE F, Dietzel M, Korth R, Felsenberg D, Bender S, Hamed M, Laass C, Sörensen R (1988) Günther vena cava filter: results of long-term follow-up. *American Journal of Roentgenology* 151:1031-34
- [37] FROYSAKER T (1972) Anomalies of the superior vena caval flow pattern in patients with tricuspid insufficiency. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 6(3): 234-245
- [38] FUOCHI C, Furlan F, Pellegrini M, Moser E, Dalla Palma F (1996) Criteria for Utilization and Indications for Use of Permanent and Short- and Medium Term Temporary Endocaval Filters. Personal Experience and Review of the Literature. *Radiologia Medica* 92(4):431-7
- [39] GAMBOA P, Bjarnason H, Diertz C, Nazarion W, Barkmeier J, Hunter D (1996) Variability of Position of vena caval filters during normal respiration. *CardioVascular and Interventional Radiology* 19(Supl. 2):92
- [40] GILLOT C, B SINGER (1981) The Infrarenal Inferior Vena Cava. *Anatomica Clinica* 2:301-315
- [41] GOLDHABER I, Z SAMUEL (1985) Pulmonary embolism and deep venous thrombosis. W.B. Saunders Company, Philadelphia Eastburne Toronto Mexico
- [42] GOLDHABER SZ (1988) Pulmonary embolism death rates. *American Heart Journal* 115:1342
- [43] GOLDHABER SZ (1991) Thrombolysis for pulmonary embolism. Progression in *Cardiovascular Diseases* 34:113-134
- [44] GOLDHABER SZ, E BRAUNWALD (1992) Heart Disease, a textbook of cardiovascular medicine. WB saunders Company, Harcourt Jovanovich Inc., Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo
- [45] GORRIZ E, Casal M, Marrero MC, Felices JM, Cabrera P, Fernandez JM, Pulido-Duque JM, Reyes R, Maynar M (1990) Comparison of venography, plethysmography and angiodynography for study of deep venous thrombosis of leg. *Seminars in Interventional Radiology* 7:20-23

- [46] GREENFIELD LJ (1992) Evolution of venous interruption for pulmonary thrombembolism. *Archives of Surgery* 127:622-626
- [47] GREENFIELD LJ, A DELUCIA (1992) Endovascular therapy of venous thrombembolic disease. *Surgical Clinics of North America* 72:969-989
- [48] GREENFIELD LJ, TW WAKEFIELD (1989) Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Advances in Surgery* 22:301-324
- [49] GROSS R, E LECHLER (1981) Hämostase, hämorrhagische Diathesen und Thrombosen. In: BOCK HE (Hrsg.) *Pathophysiologie* 2. Aufl., Thieme, Stuttgart New York
- [50] GROSSER KD (1988) Akute Lungenembolie, Behandlung nach Schweregraden. *Deutsches Ärzteblatt* 85:B587-594
- [51] GROßMANN, K Thrombose und Lungenembolie – Epidemiologie und Klinik In: WEBER J, LOOSE DA (Hrsg.) (1995) *Thrombose, Lungenembolie, postthrombotisches Syndrom, Trends in Diagnostik und Therapie*. Einhorn-Pressen Verlag, Reinbeck
- [52] GSCHNITZER F (1984) Die Lungenembolie, Grundlagen der Chirurgie, Veröffentlichung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2
- [53] GÜNTHER RW, H SCHILD (1986) Basket filter for prevention of pulmonary embolism. *Seminars in Interventional Radiology* 3:220-226
- [54] HALL R (1989) Problems in the management of pulmonary embolism. *Herz* 14:148-156
- [55] HARJOLA PT, Hockerstedt K, Scheinen TM, Standertskjöld-Nordenstam CE, Tähti E (1975) Vena cava umbrella filter: Experimental hemodynamic and embolization studies. *J Cardiovasc Surg* 16:626-631
- [56] HARRIS JE, Kinney EV, Harris EJ et al. (1995) Phlegmasia complicating prophylactic percutaneous inferior vena caval interruption: A word of caution. *J Vasc Surg* 22:606-611
- [57] HEBERER G, SCHWEIBERER L (1981) *Indikation zur Operation*, 2., neubearbeitete und erweiterte Auflage. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
- [58] HEINRICH F (1993) Diagnose und Therapie der Lungenembolie. *Deutsches Ärzteblatt* 90:618-623
- [59] HERNANDEZ-CANETE CM, Alvarez-Diequez R, Gonzales-Sanchez m de la c, Draz-Hernandez c, Sanchez-Montiel ME (1993) Blood groups as a risk factor in venous thrombosis. *Angiologia* 45(5):180-3
- [60] HEROLD G (1997) *Innere Medizin*. Herold, Köln
- [61] HILL L, Black AJ, Muir D, Madhor R (1992) Duration of anticoagulation for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 340:1296
- [62] HOLTZ D, Ammann J, Blessing H (1987) Langzeiterfahrungen mit dem Vena-Cava-Clip nach Adams/de Weese. *Helvetica Chirurgica Acta* 54:515-519

- [63] HOPE RA, Longmore JM, McManus SK, CA Wood-Allum (1998) Oxford Handbook of Clinical Medicine. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo
- [64] HULL R, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju A, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D (1990) Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *The New England Journal of Medicine*, 322:1260-1264
- [65] HULL RD, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett DL, McLoughlin D, Armstrong P (1979) Warfarin Sodium versus low-dose heparin in the long term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 301:855-8
- [66] HUNTER JA, Dye WS, Javid H, Najafi H, Goldin M, Serry C (1977) Permanent Transvenous Balloon Occlusion of the Inferior Vena Cava. *Ann. Surg.* 186(4):491-499
- [67] JAULT F, CH CHABROL (1989) Surgical treatment for chronic pulmonary thrombembolism. *Herz* 14:192-196
- [68] JOHNSON SG (1988) Migration of a Günther caval filter to the right ventricle. *Journal of Interventional Radiology* 3:33-36
- [69] JONES TK, Barnes RW, Greenfield LJ (1986) Greenfield vena caval filters: rationale and current indications. *Annals of Thoracic Surgery* 42:48-55
- [70] KADALIE CT, Lutz G, Bolder U, Polonius MJ, Mathias K (1992) In vitro comparison of different inferior vena caval filters concerning clot trapping. *CVIR* 15(1):115
- [71] KANTER B, KM MOSER (1988) The Greenfield Vena Cava Filter. *Chest* 93:170-175
- [72] KATSAMOURIS A, Waltman AC, Delichatsios MA, Athanasoulis CA (1988) Inferior vena cava filters: In vitro comparison of clot trapping and flow dynamics. *Radiology* 166:361-366
- [73] KIENAST J, G SILLING-ENGELHARDT (1992) Thrombolysetherapie der Lungenembolie. *Internist* 33:216-224
- [74] KIENAST J, J VAN DE LOO J (1991) Früherkennung und Behandlung der tiefen Bein – und Beckenvenenthrombose. *Deutsches Ärzteblatt* 88:B-905-B-911
- [75] KNECHT MF, Heinrich F, Spanuth E (1992) Evaluation of plasma D-dimer in the diagnosis and in the course of fibrinolytic therapy of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thrombosis Research* 67:213-220
- [76] KNIFFIN WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr (1994) The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Archive of Intern Medicine* 154(8):861-6
- [77] KOLB S (1997) In vitro Testung von Vena cava Filtern am Beispiel des LGM Filters zur Bestimmung der Faktoren, die die Fangrate der Fiter beeinflussen. Inauguraldissertation, Westfälische Wilhelms Universität Münster

- [78] KOPPENHAGEN K (1993) Thrombose und Lungenembolie als Komplikation. Aktuelle Diagnostik der Thrombose. Heparin 2:1-2
- [79] KOPPENHAGEN K, R HÄRING (1992) Stationäre und ambulante Thromboembolieprophylaxe. Beilage zu den Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Grundlagen der Chirurgie, Veröffentlichung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 4:G54
- [80] KRINGS W, Adolph J, Diederich S, Urhane S, Vassallo P, Peters PE (1990) Diagnostik der tiefen Becken - und Beinvenenthrombose mit hochauflösender real-time und cw-Doppler-Sonographie. Radiologie 30:525-531
- [81] KUNISCH M, Rauber K, Bachmann G, Rau WS (1995) Temporäre Cavafilter. Effektive Prophylaxe von Lungenembolien bei venösen Thrombosen im Bereich der Beckenstrombahn und der Vena cava inferior? Fortschr. Röntgenstr. 163:523-526
- [82] KUSZYK BS, Venbrux AC, Sanphilipo MA Jr, Magee CA, Olson JL, Osterman FA Jr (1995) Subcutaneously tethered temporary filter: Pathologic effects in swine. JVIR 6:895-902
- [83] KÜTTLER T (1995) Spezielle Pharmakologie, 13., vollständig überarbeitete Auflage. Jungjohann Verlagsgesellschaft, Neckarsulm Lübeck Ulm
- [84] LANZ T (1993) Praktische Anatomie, Band 7; Teil 6: Bauch. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [85] LINK W (1984) Rethrombose und Postthrombotisches Syndrom nach venöser Thrombektomie. Angia 6:233-238
- [86] LINSENMAIER U, Rieger J, Rock C (1996) Indications and management of temporary and retrievable inferior vena cava filters. CVIR 19(2):94
- [87] LÖFFLER G (1993) Funktionelle Biochemie. Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest
- [88] LÖFFLER G, PE PETRIDES (1990) Physiologische Chemie, 4. überarbeitete und erweiterte Auflage, 1. korrigierter Nachdruck, Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo
- [89] LOHR M, HB BÖS (1995) Pathophysiologie, Pathobiochemie. Chapman & Hall, London Glasgow Weinheim
- [90] LORCH H, Zwaan M, Kulke C, Weiss HD (1998) In-vitro Studies of Temporary Vena Cava Filters. CVIR 21(2):146-50
- [91] LUNDGREN CH, Brown SL, Nordt TK, Sobel BE, Fujii S (1996) The Association between obesity and increased concentrations in plasma of type-1 plasminogen activator inhibitor. Circulation 93(1):106-10
- [92] MAHENDRAN M, Fitzgerald-Finch OP, Gwilt DJ (1989) Pulmonary embolism, haematemesis and the Gunther vena caval filter. The British Journal of Radiology 60:595-596
- [93] MAHENDRAN M, Gwilt DJ, Fitzgerald-Finch OP, Jalloh S (1989) Autopsy assessment of the Gunther vena caval filter. The British Journal of Radiology 62:175

- [94] MAHENDRAN M, Gwilt DJ, Fitzgerald-Finch OP, Jalloh S (1989) Autopsy assessment of the Gunther vena caval filter. *The British Journal of Radiology* 62:175
- [95] MAJOR WK, Williams RW, SCHENK Jr WG (1974) The Eichelter Catheter. Further Experience. *Arch Surg* 109:278-282
- [96] MANCO-JOHNSON MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, Jacobson L, Meech S, Weinberg A, Lefkowitz J (1996) Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J-Pediatr*. 128(3):319-23
- [97] MARTIN M, BJO FIEBACH (1991) Shortterm ultrahigh streptokinase treatment of chronic arterial occlusions and acute deep vein thrombosis. *Seminars Thromb. Hemostas.* 117:21-38
- [98] MEYER G, Tamisier D, Sors H, Stern M, Vouhe P, Makowski S, Neveux JY, Leca F, Even P (1991) Pulmonary embolectomy: a 20 year experience at one center. *Annals of Thoracic Surgery* 51:232-236
- [99] MILLWARD SF, Bormanis J, Burbridge BE, Markamn SJ, Peterson RA (1994) Preliminary clinical experience with the Gunther temporary inferior vena cava filter. *JVIR* 5:863-868
- [100] MOHAN CR, Hoballah JJ, Sharp WJ et al. (1995) Comparative efficiency and complications of vena caval filters. *J Vasc Surg* 21:235-246
- [101] MOORE W (1986) *Vascular Surgery, A Comprehensive Review*, 2nd Ed. Grune & Stratton Inc. Harcourt Brace Jovanovich Publishers, Orlando New York San Diego Boston London San Francisco Tokyo Sydney
- [102] MÖRL H (1987) *Gefäßkrankheiten in der Praxis*, 3. Aufl. Edition Medizin, VCH Verlag, Weinheim
- [103] MULCH J (1986) Die Indikation zur Pulmonalisembolektomie. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 369: 513-518
- [104] MÜLLER G, Markert U, Kunze U, Berndt S (1999) Thrombosed temporary vena cava filter. *Zentralblatt für Chirurgie* 124(1):60-2
- [105] MÜLLER S (1991) *Notfallmedizin*. VCH, Ed. Med., Weinheim Basel Cambridge New York
- [106] NAKAGAWA N, Cragg AH, Smith TP, Castaneda F, Barnhart WH, DeJong SC (1994) A retrievable Nitinol vena cava filter: Experimental and initial clinical results. *JVIR* 5:507-512
- [107] NETTER FH (1982) *Farbatlanten der Medizin: Atmungsorgane*. Thieme, Stuttgart New York
- [108] NEUERBURG J, Günther RW, Rassmussen E (1993) New retrievable percutaneous vena cava filter: Experimental in vitro and in vivo evaluation. *CVIR* 16:224-229
- [109] NEUERBURG J, Haupt-Pichler A, Katterbach FJ, Eilers R, Sieß R, Buro K, von Pichler C, Mottaghy K, Günther RW (1996) Bestimmung der Effektivität perkutaner Kavafilter: Experimentelle Untersuchungen. *ROFO* 164:331-337

- [110] NEUERBURG J, RW GÜNTHER (1994) Developments in inferior vena cava filters: A European viewpoint. *Seminars in Interventional Radiology* 11:349-357
- [111] NICOLAIDES AN (1992) Prevention of venous thrombembolism. *International Angiology* 11:151-159
- [112] NIGBUR H (1995) Thrombektomie der akuten Bein-Beckenvenenthrombose, In: WEBER J, LOOSE DA (Hrsg.) *Thrombose, Lungenembolie, postthrombotisches Syndrom, Trends in Diagnostik und Therapie*. Einhorn-Pressen Verlag, Reinbeck
- [113] NORA PF (1980) *Operative Surgery, Principles and Techniques*. Lea & Febinger, Philadelphia
- [114] OEHLER G, B KEMKES-MATTHES (1991) *Blutgerinnung und Thrombose. Thrombose-Schriftenreihe der Firma Sandoz*
- [115] OSTERMANN H, J KIENAST (1992) Wertigkeit der Labordiagnostik bei Thrombolysetherapie. *Internist* 33:252-257
- [116] PATE JW, Melvin D, Cheek RC (1969) A New Form of Vena Caval Interruption. *Annals of Surgery* June 1969:873-880
- [117] PFISTERER M, P STULZ (1989) Lungenembolie – präventive Maßnahmen mit spezieller Berücksichtigung der Cava Filter. *Schweizer medizinische Wochenschrift* 119:1493-1497
- [118] PIERI A, Santoro G, Duranti A, Mori F, Vanuzzi A, Benelli L (1993) Temporary caval filters. Our experience. Preliminary analysis of 24 cases. *Phlebologie* 46:457-466
- [119] PINSOLLE J, Drouillard J, Grenier F, Videau J, Cabanié J (1982) Internal arrangement of the union between iliac vein. *Anat Clin* 4:295-306
- [120] PRICE MR, Novelline RA, Athanasoulis CA, Simon M (1983) The diameter of the inferior V. cava and its implication for the use of V. caval filters. *Radiology* 149:637
- [121] PSYCHREMBEL W (Hrsg.) (1994) *Klinisches Wörterbuch, 257. Auflage*. de Gruyter, Berlin New York
- [122] QUILLIET LE (1992) Removable Inferior Vena Cava Filter Filcard RF 02. Results of a Multicenter Pilot Study. *Cardiology Dpt. Trousseau Hospital, Tours-France*
- [123] REDHEAD DN (1994) Thrombosis and pulmonary embolism, an overview. *Journal of Surgery*, 81, 1089
- [124] RIEDE UN, Schäfer HE, Wehner H (1989) *Allgemeine und spezielle Pathologie, 2. Aufl.* Thieme, Stuttgart New York
- [125] RITTER H, G ENDERT G (1995) Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose, In: WEBER J, DA LOOSE DA (Hrsg.) *Thrombose, Lungenembolie, postthrombotisches Syndrom, Trends in Diagnostik und Therapie*. Einhorn-Pressen Verlag, Reinbeck

- [126] ROEBUCK DJ (1992) Duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 340:1296
- [127] ROEHM JOF Jr, Johnsrude IS, Barth MH, Gianturco C (1988) The Bird's nest inferior vena cava filter. Progress report. *Radiology* 168:745-749
- [128] SANDMANN W (1988) In: KREMER K, MÜLLER E (Hrsg.) *Die chirurgische Poliklinik*, 2. überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart New York
- [129] SCHELD HH et al. (1989) *Die chirurgische Therapie der Lungenembolie im Schock*. W. Zuckschwerdt Verlag, München Bern Wien San Francisco
- [130] SCHIEBLER TH, W SCHMIDT (1991) *Anatomie*, 5. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York
- [131] SCHMIDT RF, C THEWS (1980) *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin
- [132] SCHNEIDER PA, Parmaggiani L, Piguët JC, Bounnameaux H (1989) Caudal migration of the Günther vena caval filter. *Radiology* 173:465-466
- [133] SCHOLZ KH, Jurt M, Buchwald AB, Werner GS, Stille-Sieger, Kreuzer H (1999) Erfahrungen mit temporären Vena-cava-Filtern bei 114 Risiko-Patienten mit Thrombose oder Thrombembolien. *DMW* 124:307-313
- [134] SCHULMAN S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H (1995) For the Duration of Anticoagulation Trial Study Group. Comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thrombembolism. *New Engl J Med* 332:1661-5
- [135] SCHUMPELICK V, Bleese M, Mommsen U (1994) *Chirurgie*, 3. Auflage. Enke, Stuttgart
- [136] SCOTT JA, Palmer EL, Fischmann AJ, Strauss HW (1992) Meteorologic Influences on the Frequency of Pulmonary Embolism. *Investigative Radiology* 27,8:583-586
- [137] SEIFRIED E (1992) Fibrinolyse und Thrombolytika. *Internist* 33:197-205
- [138] SEYMOUR I (1999) *Principles of Surgery*, 7th ed. McGraw-Hill Companies, Oxford New York Melbourne
- [139] SEYMOUR J (1992) Duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *The Lancet* 340:1297
- [140] SIEGENTHALER W, Kaufmann W, Hornborstel H, Waller HD (1987) *Klinische Pathophysiologie*, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart New York
- [141] SILBERNAGL S, A DESPOPOULOS (1991) *Taschenatlas der Physiologie*, 4. überarbeitete Auflage. Thieme, Stuttgart New York
- [142] SIMON M, Kaplow R, Salzman E, Freiman D (1977) A vena cava filter using thermal shape memory alloy. *Radiology* 125:89-94
- [143] SIMON M, Rabkin DJ, Kleshinski S, Kim D, Ransil BJ (1993) Comparative evaluation of clinically available inferior vena cava filters with an in vitro physiologic simulation of the vena cava. *Radiology* 189:769-774

- [144] SIRAGUSA S, Piovella F, Barone M, Beltrametti C (1996) Venous thrombembolism: epidemiology and risk factors. *Minerva-Cardioangiol* 44(11):581-9
- [145] SOBOTTA J, H BECHER (1957) *Anatomie*, 15. Auflage. Urban & Schwarzenberg, München Berlin
- [146] SOURNIA, Poulet, Martiny (1981) *Illustrierte Geschichte der Medizin*, Bd. 3. Andreas & Andreas Verlagsbuchhandel, Salzburg
- [147] SPANNAGEL U (1991) Neue Erkenntnisse zur Heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT), Beilage zu: OEHLER G, KEMKES-MATTHES B (1991) Blutgerinnung und Thrombose. Thrombose-Schriftenreihe der Firma Sandoz
- [148] STONEHAM GW, Burbridge BE, Millward SF (1995) Temporary inferior vena cava filters: In vitro comparison with permanent IVC filters. *JVIR* 6:731-736
- [149] STRINGER MD, VV KAKKAR (1989) Pulmonary embolism: prevention and treatment. *Herz* 14:135-147
- [150] SYMINGTON IS, BHR STACK (1977) Pulmonary thrombembolism after travel. *Br. J. Dis. Chest* 71:138-140
- [151] TADAVARTHY SM, Castaneda-Zuniga WR, Cardella JF, Castaneda F, Darcy M, Smith T, Amplatz K (1986) Percutaneous introduction of Kimray-Greenfield filters. *Seminars in Interventional Radiology* 3:196-204
- [152] TEXTOR HJ, Strunk H, Schild HH (1996) Temporäre Kavafilter: Kritische Anmerkungen. *ROFO* 165:371-374
- [153] THERY C, Asseman P, Amrouni N, Becquart J, Pruvost P, Lesenne M, Legghe R, Marache P (1990) Use of a new removable vena cava filter in order to prevent pulmonary embolism in patients submitted to thrombolysis. *Eur Heart J* 11:334-341
- [154] THETTER O, Welter HF, Steckmeier B, Siebeck M (1986) Indikation und Ergebnisse der Cavasperoperation mit dem Kimray-Greenfield Filter (Kongreßbericht). *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 369:493-496
- [155] TRILLER J, HU WÜRSTEN (1992) Transfemoral Retrieval of Partly Thrombosed Temporary Cava Filters: Combined Surgical and Interventional Radiology Approach. *Journal of Intervent Rad* 7:69-73
- [156] TSAI FY, Myers TV, Ashraf A, Shah DC (1988) Aberrant placement of a Kimray Greenfield filter in the right atrium. Percutaneous retrieval. *Radiology* 167:423-424
- [157] VORWERK D, Schmitz-Rode T, Schurmann K, Tacke J, Günther RW (1995) Use of a Temporary Caval Filter to Assist Percutaneous Iliacaval Thrombectomy: Experimental Results. *JVIR* 6(5):737-40
- [158] VOS LD, Tielbeek AV, Bom EP, Gooszen HC, Vroegindweij (1997) The Günther temporary inferior Vena cava filter for short-term protection against pulmonary embolism. *CVIR* 20:91-97

- [159] WAGNER T, Fibrinolysetherapie mit Streptokinase, Urokinase und rt-PA, In: WEBER J, LOOSE DA (Hrsg.) (1995) Thrombose, Lungenembolie, postthrombotisches Syndrom, Trends in Diagnostik und Therapie. Einhorn-Pressen Verlag, Reinbeck
- [160] WALLACE MJ, Ogawa K, Wright K, Cirrasco C, Richli W, Charnsangavej C (1986) American Journal of Roentgenology 147:1247-1250
- [161] WEBER J, DA LOOSE (1995) Thrombose, Lungenembolie, postthrombotisches Syndrom, Trends in Diagnostik und Therapie. Einhorn-Pressen Verlag, Reinbeck
- [162] WEINMANN EE, EW SALZMAN (1994) Deep-vein thrombosis. N Engl J Med 331:1630-1641
- [163] WIENERT V (1993) Beinveneninsuffizienz, II. überarbeitete Aufl. Schattauer-Verlag, Stuttgart
- [164] WILMS U (1996) Inbetriebnahme eines Experimentalmodells zur Simulation des menschlichen Blutkreislaufes und Analyse des Modelverhaltens. Diplomarbeit, Fachbereich Maschinenbau, Fachhochschule Dortmund
- [165] WORLD HEALTH STATISTICS ANNUAL (1995) WHO, Genève
- [166] WYLIE EJ, Stoney RJ, Ehrenfeld WK, Effeney DJ (1986) Manual of Vascular Surgery, Volume II. Springer Verlag, New York Berlin Heidelberg London Paris Tokyo
- [167] XIAN ZY, Roy S, Hosaka J, Kuroki K, Kvernebo K, Enge I, Larum F (1995) In vitro evaluation of a new temporary venous filter: The Spring filter. CVIR 18:315-320
- [168] YUNE HY (1989) Inferior vena cava filter: search for an ideal device. Radiology 172:15-16
- [169] ZWAAN M, Kagel C, Marienhoff N, Weiss H, Grimm W, Eberhard I, Schwieder G (1995) Erste Erfahrungen mit temporären Vena-cava-Filtern. ROFO 163:171-176
- [170] ZWAAN M, Lorch H, Kagel C, Schwieder G, Wenk H, Müller G, Weiss HD (1996) Results in Temporary Inserted Vena Cava Filters. CVIR 19(2):92
- [171] ZWAAN M, Lorch H, Kulke C, Schwieder G, Siemens HJ, Müller G, Eberhard I, Wagner T, Weiss HD (1998) Clinical Experience with Temporary Vena Cava Filters. JVIR 9:594-601

Danksagung: Vorliegende Arbeit ist Teil des interdisziplinären Projekts „Inferior Vena cava Filter (IVCF)“, an dem das Institut für Strahlendiagnostik der Städtischen Kliniken Dortmund, der Fachbereich Maschinenbau der Fachhochschule Dortmund, das Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie Dortmund sowie der Verein zur Förderung der biomedizinischen Wissenschaften in Dortmund e.V. beteiligt waren. Teile der Arbeit erfolgten an der Fachhochschule Dortmund. Mein Dank gilt insbesondere Herrn Direktor Prof. Dr. med. K. Mathias, Institut für Strahlendiagnostik, Städtische Kliniken Dortmund für die Stellung des Themas. Ich danke desweiteren Herrn Dr. med. Horst Jäger, ehemaliger Oberarzt des Instituts für Strahlendiagnostik, Städtische Kliniken Dortmund, sowie Herrn Prof. Dr. ing. M. Geller, Leiter des Fachbereichs Maschinenbau an der Fachhochschule Dortmund für die Begleitung und Unterstützung der vorliegenden Arbeit. Ebenso gilt mein Dank Frau Dipl. biol. P. Felkl für die Einweisung in das Testprotokoll und Herrn Dr. A. Christmann, Fachbereich Informatik, Universität Dortmund, für die statistische Aufarbeitung der Versuchsergebnisse.

Für viele nützliche Anregungen und Hinweise bei der Erstellung dieser Arbeit danke ich meiner Frau Christina. Für Unterstützung meiner medizinischen Ausbildung bleibe ich meinen Eltern Brigitte und Prof. Dr. med. Johannes Breitenfelder weiterhin zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Name: Michael Johannes Breitenfelder

Eltern: Prof. Dr. med. Johannes Breitenfelder
Brigitte Breitenfelder, geb. Kühling

Geburtstag und –ort: 24.07.1973 in Würzburg
Familienstand: verheiratet mit Frau Christina B., geb. Weskamp

Schulbildung: 1979 - 1983 *Kath. Grundschule Brakel*
1983 - 1992 *Gymnasium Brede Brakel (Abitur)*

Wehrdienst: 1992 – 1993 Sanitätssoldat
Krankenpflege (OG)/RadFüAbt 15
Borgentreich

Hochschulstudium: WS 1993/94 – SS 2000 Vorklinisches und
Klinisches Studium
an der *WWU Münster*
SS 1995 Physikum
SS 1996 Erstes Staatsexamen
WS 1998/99 Zweites Staatsexamen
SS 2000 Drittes Staatsexamen

Beruflicher Werdegang: 16.04.1999 – 31.05.2000 Praktisches Jahr/
Klinikum Minden,
Wahlfach: HNO
09.08.1999 – 28.11.1999 Chirurgie am
Royal Hobart Hospital,
University of Tasmania,
Australien
21.06.2000 – 20.12.2001 Arzt im Praktikum an der
Klinik für Allgemein-,
Viszeral- und Thorax-
chirurgie, St. Vinzenz-
Hospital Wiedenbrück
01.12.2002 – 30.11.2003 Assistenzarzt am
Zentrum für Schulter- und
Ellenbogenchirurgie,
ATOS Klinik Heidelberg

Approbation: 21.12.2001

z.Zt. Assistenzarzt an der
Klinik für Orthopädie, Klinikum Mannheim