

Aus der Röntgenabt. des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, Linz, Österreich

## **Das postthrombotische Zustandsbild und seine Beeinflussung durch Dihydroergotamin**

W. HORVATH und F. TOMSCHI

Die Befassung mit dem postthrombotischen Zustandsbild im Rahmen der venösen Beinerkran- kungen erlangt deshalb besondere Bedeutung, weil die Häufigkeit dieser Erkrankung in Mitteleuropa gross ist; die verschiedenen Studien über- raschen immer wieder mit ihren Aussagen. So er- gibt u. a. die Wiener Gesundheitsstudie 1979 [6] bei 60jährigen an 6% der Männer und an 9% der Frauen ein postthrombotisches Syndrom. Das bedeutet, dass jeder 17. Mann und sogar jede 11. Frau im Alter von 60 Jahren eine Beinvenen- thrombose mit Folgen durchgemacht haben. Die zur Bekämpfung dieser häufigen Erkrankung üblichen Massnahmen betreffen derzeit vorwie- gend prophylaktische [4, 13, 24] und akut-thera- peutische Methoden [1, 2].

### **Krankengut**

Für die Untersuchung der Patienten mit postthrombotischem Zustandsbild erfolgt eine Aufteilung in vier Gruppen nach zu- fälligen Kriterien. In der Phlebographiegruppe mit Dihydro- ergotaminapplikation kommen 11 Patienten in einem Alter von  $63 \pm 10$  Jahren zur Auswertung, nämlich vier Fälle mit Stadium 2 nach MAY und NISSEL [15], drei mit Stadium 2-3, drei mit Stadium 3 und einer mit Stadium 3-4. In mehr als 50% der Fälle sind phlebographisch insuffiziente Kommuni- kationsvenen nachweisbar.

Die Phlebographie-Kontrollgruppe umfasst 10 Patienten im Alter von  $71 \pm 9$  Jahren mit gleichwertiger Stadienverteil- ung.

Die Phlebodynamometriegruppe mit Dihydroergotamin- medikation besteht aus 9 Patienten in einem Alter von  $62 \pm 8$  Jahren. Hier erfolgt die Stadieneinteilung nach MAY anhand der Druckmessung [14] unter besonderer Berücksichtigung der Differenzen zwischen Ruhedruck und tiefstem erreichten Druck bei Belastung. Danach befinden sich ein Patient im Stadium 1, zwei im Stadium 1-2, zwei weitere im Stadium 2, drei im Stadium 2-3 und einer im Stadium 3.

Die Dynamometrie-Kontrollgruppe erfasst 9 Fälle in ein- em Alter von  $64 \pm 20$  Jahren; die Stadienverteilung ist eben- falls vergleichbar.

### **Methodik**

Zunächst erfolgt eine allgemeine klinische Beurteilung der Patienten unter Einbeziehung der Anamnese, des Lokalstatus und weiterer vorliegender Befunde.

#### *1. Phlebographie*

Die Phlebographie wird nach der Methode von MAY und NISSEL [15] als intravenöse ascendierende Phlebographie unter Durchleuchtung mit Zielaufnahmen durchgeführt. Wir legen besonderen Wert auf eine Standardisierung der Einzelmess- nahmen mit einwandfreier Reproduzierbarkeit der Untersu- chung.

#### *2. Phlebodynamometrie*

Als rein funktionellen Test verwenden wir die Phlebodyna- metrie. Bei uns hat sich die Methode von VARADY [22, 23] bewährt, die den venösen Rückfluss bzw. den hämodynami- schen Ablauf gut beurteilen lässt. Als Belastungsart bevorzugen wir gleichmässiges Gehen am Stand mit betontem Knie- hochheben.

#### *3. Dihydroergotaminmedikation*

Die Dihydroergotaminmedikation<sup>1</sup> erfolgt – eine Kontraindi- kation ausgeschlossen – nach der Erstuntersuchung. Am lie- genden Patienten werden 0,5 mg Dihydroergotamin verdünnt mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung innerhalb von drei Minuten intravenös verabreicht. Zwanzig Minuten später wird eine zweite Phlebographieserie bzw. eine zweite Phlebo- dynamometrie angeschlossen.

#### *4. Kontrollgruppen*

Die Kontrollgruppen werden zwanzig Minuten nach der Erst- untersuchung ohne Dihydroergotamingabe kontrollphlebo- graphiert bzw. kontrollphlebodynamometriert.

#### *5. Messung der Venendurchmesser*

Bei der Beurteilung der Röntgenaufnahmen erfolgt auch eine Messung der Venendurchmesser. Dabei werden auf beiden zu vergleichenden Serien gleich gut kontrastmittelgefüllte Ve- nenabschnitte bestimmt und einzelnen Gruppen zugeordnet. Die Venendurchmesser werden mit dem Stechzirkel an festge- legten Messpunkten abgenommen und Mittelwerte bestimmt; für unseren Bericht waren 1456 Einzelmessungen erforder- lich. Aus diesen werden unter Annahme eines runden Gefäss-

<sup>1</sup> Dihydroergot-«Sandoz»-Ampullen.

lumens die Querschnitte berechnet, mit den Werten der Zweituntersuchung verglichen bzw. die prozentuelle Veränderung bestimmt.

#### 6. Bildverarbeitung

Um über die morphologische Aussage eines Phlebographie-Röntgenbildes hinaus auch funktionelle Angaben für eine umfassendere Venendiagnostik zu erhalten, werden die zeitgenormten Phlebographie-Zielaufnahmen nach dem Prinzip der polychromen Phasensummatation [9] mit Darstellung der Phasendifferenzen [8] verarbeitet.

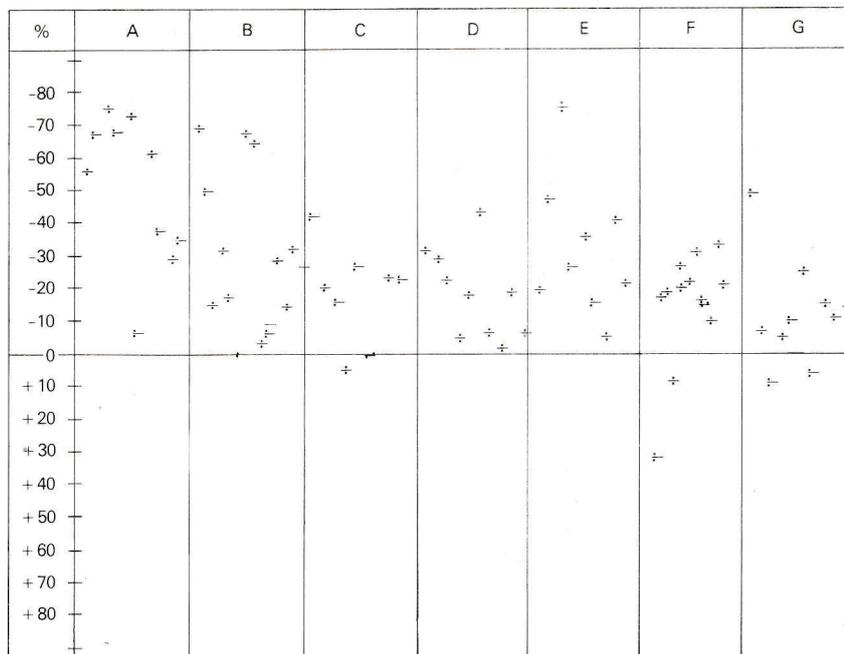
#### 1. Phlebographiegruppe mit Dihydroergotamin

Der Vergleich der Venenquerschnitte der Ausgangsplebogramme und der unter identischen Bedingungen angefertigten Phlebographieserien zwanzig Minuten nach intravenöser Applikation von 0,5 mg verdünntem Dihydroergotamin zeigt eine durchschnittliche Querschnittsabnahme der oberflächlichen varikösen Unterschenkelvenen von 54,1% mit einer Standardabweichung von  $\pm 21,6\%$ . Der Querschnitt der oberflächlichen nicht varikösen Unterschenkelvenen und der V. saphena magna reduziert sich um durchschnittlich  $33,6 \pm 24,5\%$ . Der Querschnitt der normalen tiefen Unterschenkelvenen nimmt um  $17 \pm 15,3\%$  ab, jener der rekanalisierten tiefen Unterschenkelvenen um  $18,5 \pm 13,5\%$ . Der

Kollateralenquerschnitt verringert sich um  $28,1 \pm 18,3\%$ , der Querschnitt von V. poplitea und V. femoralis um  $15 \pm 13,1\%$ . Auch der Querschnitt der Beckenvenen erfährt eine Reduktion um  $12,9 \pm 16,1\%$ . Da im Bereich der V. femoralis und der Beckenvenen ein runder Querschnitt nicht immer gegeben sein wird, sind die Resultate an diesen Venen lediglich als orientierend zu betrachten. Die Messergebnisse an einzelnen Venen sind auf Abbildung 1 dargestellt.

Die Farbkombinationsbilder mit zeitlich genormten Phasendifferenzen in unterscheidbaren Farben ergeben durchschnittlich eine Strömungsbeschleunigung, und zwar vorwiegend in der Tiefe, während es insgesamt zur Darstellung von weniger oberflächlichen Venen und Varizen kommt. Die Strömungsbeschleunigung korreliert mit der Kaliberreduktion. In praktisch allen Fällen kommt es ausserdem zu einer Blutumverteilung von der Oberfläche zur Tiefe, wobei sich in 45% der Fälle vorher nicht angefarbte Venen oder grosse Venenabschnitte in der Tiefe darstellen.

Abb. 1: Prozentuelle Querschnittsänderungen der Becken-Beinvenen nach Dihydroergotamin gegenüber den Ausgangswerten. Gruppen: Oberflächliche variköse Unterschenkelvenen (A), oberflächliche nicht variköse Unterschenkelvenen und Vena saphena magna (B), tiefe normale Unterschenkelvenen (C), tiefe rekanalisierte Unterschenkelvenen (D), Kollateralwege (E), V. poplitea und V. femoralis (F), Beckenvenen (G).



## 2. Phlebographie-Kontrollgruppe

Der Vergleich der errechneten Venenquerschnitte der Ausgangsplebogramme und der unter gleichen Bedingungen gewonnenen zweiten Phlebographieserien zeigt an den oberflächlichen varikösen Unterschenkelvenen eine Abnahme um  $0,5 \pm 5,3\%$  und an den oberflächlichen nicht varikösen Unterschenkelvenen eine Zunahme von  $8,2 \pm 18,1\%$ . Die tiefen normalen Unterschenkelvenen weisen eine mittlere Querschnittsabnahme von  $2,8 \pm 3,6\%$  auf, die tiefen rekanalisierten Venen nehmen um  $0,2 \pm 6,4\%$  zu, Kollateralen um  $2,6 \pm 8,4\%$ , V. poplitea und V. femoralis um  $1,9 \pm 4,3\%$ , sowie die Beckenvenen um  $4,6 \pm 12,1\%$ .

Es können weder an der Hämodynamik wesentliche Änderungen im Vergleich zu den Ausgangsserien nachgewiesen werden, noch ist eine Blutumverteilung zu erkennen.

## 3. Phlebodynamometriegruppe mit Dihydroergotamin

Die Druckmessung mit Belastung erbringt eine Druckdifferenz zwischen Ruhedruck und tiefstem erreichten Druck von durchschnittlich  $32,8$  mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 13,5$ .

Nach Dihydroergotamin ergibt sich ein Durchschnittswert von  $35,6 \pm 14,9$  mmHg. Es wird somit eine um  $8,5\%$  grössere Druckdifferenz nach Applikation des Venenmittels erzielt. Die Werte sind auf Abbildung 2 dargestellt.

## 4. Phlebodynamometrie-Kontrollgruppe

Die Druckdifferenz bei der ersten Messung beträgt im Mittel  $26$  mmHg mit einer Standardabweichung von  $\pm 18,5$ , bei der zweiten Messung werden  $25,9 \pm 18,5$  mmHg ermittelt, also um  $0,4\%$  weniger.

## 5. Nebenwirkungen

Bei den Patienten wurden während der Untersuchung mehrmals Blutdruck- und Pulswerte ermittelt. Es kam zu keinen signifikanten Änderungen; auch subjektiv wurden von den Untersuchten keine Nebenwirkungen angegeben.

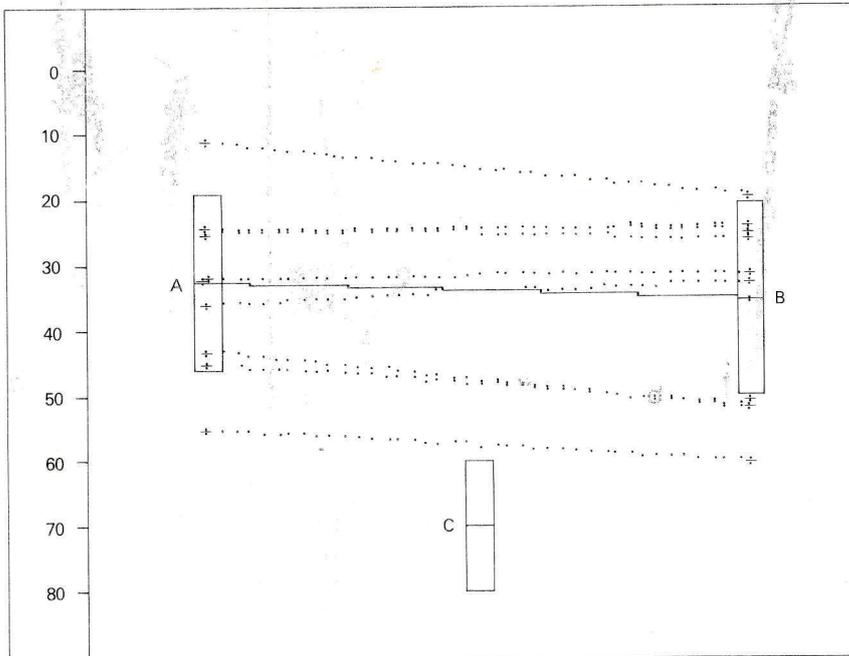


Abb. 2: Phlebodynamometrisch ermittelte Druckdifferenzen zwischen Ruhedruck und tiefstem erreichten Druck bei Belastung vor (A) und nach Dihydroergotamin (B). Normwert (C); Mittelwerte mit Standardabweichungen (Balken).

## Diskussion

Unsere Untersuchungen beziehen sich ausschliesslich auf Akutversuche nach einmaliger intravenöser Applikation von Dihydroergotamin. Studien über perorale Dihydroergotaminapplikation liegen derzeit über Patienten mit venöser Insuffizienz [19, 21], primärer Varikose [3] und orthostatischen Beschwerden [25] vor. Vorausgeschickt muss weiter werden, und die Messergebnisse an den beiden Kontrollgruppen belegen dies auch, dass die in der Folge erwähnten Effekte durch das Venenpharmakon bedingt sind und andere systembedingte Ursachen ausfallen.

Ähnlich wie bei Patienten mit orthostatischen Beschwerden [5] und Patienten mit primärer Varikose [7, 11, 12, 16, 18, 20] kommt es auch bei Postthrombotikern zu einer deutlichen Tonisierung der Venen der unteren Extremität nach Gabe von Dihydroergotamin (Abb.3). Auffallend ist die stärkere Kaliberabnahme der Varizen bei Patienten mit postthrombotischem Zustandsbild gegenüber solchen mit primärer Varikose [11], ein Effekt, welcher wohl in der Natur der sekundären Varizen und ihrer Entstehung infolge grösserer Druck- und Volumsbelastung begründet sein dürfte.

Die durch die beschriebenen Querschnittsver-

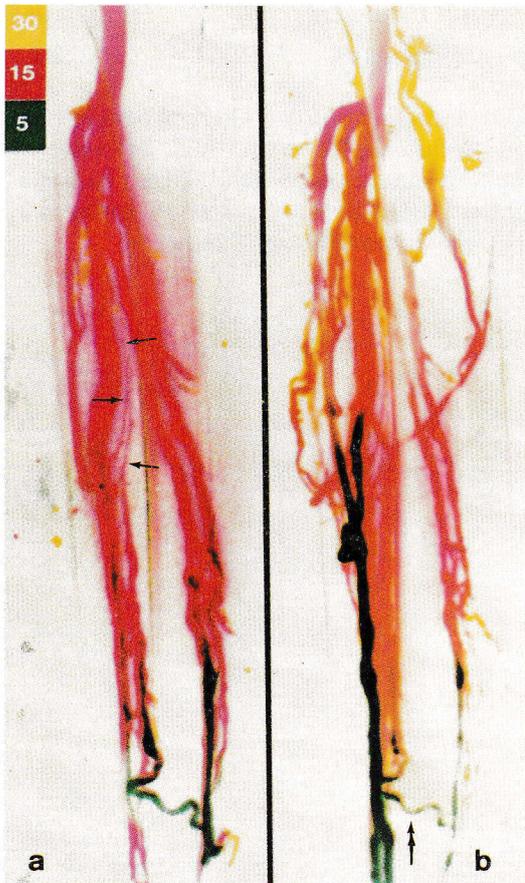


Abb.3: Zeitgenormte farbige Phasendifferenzdarstellung: Auf dem Ausgangsplebogramm (a) älterer Verschluss der V. fib. med. mit kleinen dem ursprünglichen Gefässverlauf folgenden Kollateralen (→) und klappenrarefizierter V. fib. lat., sowie fehlender Darstellung der V. tib. ant. Nach Dihydroergotamingabe (b) Füllung der V. tib. ant., Strömungsbeschleunigung im Bereich der V. fib. und tib. ant. und kräftige Tonisierung der Varize (→) im Bereich des distalen Unterschenkels rechts.



Abb.4: Zustand nach Unterschenkelvenenthrombose rechts. Im Ausgangsplebogramm (a) sind weder die V. tib. ant. noch die V. fib. dargestellt. Höhergradige Wandveränderungen der V. tib. post., insuffiziente Cockett-Vene (→). Nach Dihydroergotamin (b) zeigen sich infolge einer Blutumverteilung sowohl die V. tib. ant. (→) als auch die V. fib. bis zur Verschlussstelle (→). Im Bereich der V. tib. post. Strömungsbeschleunigung.

minderungen der Venen hervorgerufene und ebenfalls direkt nachweisbare Strömungsbeschleunigung innerhalb des Venensystems der unteren Extremität (Abb. 3 und 4) ist als günstig einzustufen, beeinflusst sie doch einen Faktor der VIRCHOWSchen Trias der Thrombogenese. Arbeiten über Dihydroergotamin als Thromboseprophylaktikum liegen vor [17], besonders in Verbindung mit Heparin [4, 13, 24].

Die aus unseren Messungen zu entnehmende Möglichkeit der Tonisierung auch von rekanalisierten Venen und Kollateralen spiegelt sich auch in der mittels Phlebodynamometrie zu erkennenden Funktionsverbesserung des Venensystems wieder. Unsere Ergebnisse (Abb. 2) korrelieren mit jenen von PARTSCH, der ebenfalls eine hämodynamische Verbesserung der venösen Pumpleistung nach Dihydroergotamingabe bei Patienten mit postthrombotischem Syndrom nachweisen konnte [21].

Aus den Messergebnissen (Abb. 1) ist weiter zu entnehmen, dass die oberflächlichen Venen ein-

schließlich Varizen eine wesentlich stärkere Kaliberabnahme zeigen als die in der Tiefe gelegenen Gefäße. Daraus resultiert eine Blutumverteilung von der Oberfläche zur Tiefe. Bereits FELIX und LOUVEN [5] beschrieben bei Phlebographien mit Dihydroergotamin eine geringere Darstellung von oberflächlichen Venen, Muskelvenen und Venae communicantes; wir benutzten diesen Effekt bei Patienten mit primärer Varikose mittels Durchführung einer sog. Pharmakophlebographie [10] zur Diagnoseverbesserung. Gerade beim Postthrombotiker scheint die Blutumverteilung von der Oberfläche zur Tiefe eine besondere Bedeutung zu besitzen. Wie die Abbildungen 3 bis 5 belegen, kommt es durch den Umverteilungsvorgang zu einem grösseren Blutangebot in die Gegend der verschlossenen, zum Teil oder weitgehend rekanalisierten Venen und an den Kollateralen.

### Zusammenfassung

Die Effekte einer parenteralen Gabe von 0,5 mg Dihydroergotamin werden an Patienten mit postthrombotischem Zustandsbild untersucht. Es erfolgt eine Unterteilung in vier Gruppen: Die Phlebographiegruppe mit Dihydroergotaminapplikation besteht aus 11 Patienten, die Phlebographie-Kontrollgruppe aus 10, die Phlebodynamometrie-Gruppe aus 9 Patienten, ebenso wie die Phlebodynamometrie-Kontrollgruppe. Die Phlebogramme ergeben ausgeprägte Kaliberreduktionen an den Venen der unteren Extremität nach Dihydroergotamin, eine allgemeine Steigerung der Blutströmungsgeschwindigkeit und eine Blutumverteilung von der Oberfläche zur Tiefe. Phlebodynamometrisch ist eine Zunahme der Druckdifferenz nachzuweisen. Die beiden Kontrollgruppen erlauben den Ausschluss zusätzlicher Faktoren, welche die Ergebnisse beeinflussen könnten.

### Summary

The effects of intravenous injection of 0.5 mg dihydroergotamine are evaluated on patients with postthrombotic syndrome. Four groups of patients are formed. The phlebography-group with dihydroergotamine-application consists of 11 patients, the phlebography-control-group of 10 patients, the phlebodynamometry-group with dihydroergotamine of 9 patients and the dynamometry-control-group also of 9 patients. The results of phlebograms of the dihydroergotamine-group show reductions of vessel diameters, a general acceleration of blood flow and a shift of blood flow from surface to depth. By means of phlebodynamometry an increasing difference in pressure is seen. The control-groups rule out additional factors that might influence the results.



Abb. 5: Im Ausgangsphlebogramm (a) Verschluss der V. poplitea und der distalen V. femoralis rechts. Nach Dihydroergotamin (b) füllt sich eine dem ursprünglichen Gefässverlauf folgende Kollaterale zur V. femoralis.

## Bibliographie

- [1] BECKER, G. J., HOLDEN, R. W., RABE, F. E., CASTANEDA-ZUNIGA, W. R., SEARS, N., DILLEY, R. S., GLOVER, J. L.: Local Thrombolytic Therapy for Subclavian and Axillary Vein Thrombosis. *Intervent. Radiol.* 149, 419, 1983. - [2] BELL, W. R., MEEK, A. G.: Guidelines for the use of thrombolytic agents. *N. Engl. J. Med.* 301, 1266, 1979. - [3] BJERLE, P., GJÖRES, J. E., THULESIUS, O., BERLIN, E.: Treatment of venous insufficiency with dihydroergotamine. *VASA* 8, 158, 1979. - [4] BUTTERMANN, G.: Differentielle Wirkungsaspekte der postoperativen Thromboembolieprophylaxe mit verschiedenen Pharmaka. In: Tscherne, H., Deutsch, E.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe aus aktueller Sicht. Thieme, Stuttgart/New York 1981, p.124. - [5] FELIX, R., LOUVEN, B.: Zur Vasoaktivität von Dihydroergotamin. *Fortschr. d. Med.* 90, 757, 1972. - [6] FRASSINE, I., LORANT, P.: Ergebnisse der Wiener Gesundheitsstudie 1979. Institut für Stadtforschung, Wien 1981. - [7] HORVATH, W.: Beeinflussung von oberflächlichen und tiefen Venen durch DHE bei Patienten mit primärer Varikose. In: Fitscha, P.: Neuester Stand der Dihydroergot-Forschung. Thieme, Stuttgart/New York 1984, p.73. - [8] HORVATH, W.: Das farbige Phlebogramm. *Phlebol. u. Proktol.* 12, 81, 1983. - [9] HORVATH, W.: Polychrome Phasensummutation in der Angiographie. *Fortschr. Röntgenstr.* 136, 237, 1982. - [10] HORVATH, W., OERTL, M.: Pharmakophlebographie mit Dihydroergotamin. *Radiol.* 23, 375, 1983. - [11] HORVATH, W., OERTL, M., TOMSCHI, F.: Modifizierte Phlebographie bei Varikose-Bericht über Wirkungen von Bandagierung und Dihydroergotamin. *VASA* 12, 239, 1983. - [12] HORVATH, W., OERTL, M., TOMSCHI, F.: Modifizierte Phlebographie bei Varikose - Ein Vorbericht über Wirkungen von Bandagierung und Dihydroergotamin. *VASA* 12, 40, 1983. - [13] KOPPENHAGEN, K., WIECHMANN, A., ZÜHLKE, H. V., HARDIECK, J., WENIG, H. G., HÄRING, R.: Chirurgische Erfahrung mit Heparin-Dihydroergot. In: Tscherne, H., Deutsch, E.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe aus aktueller Sicht. Thieme, Stuttgart/New York 1981, p.90. - [14] MAY, R.: Technik und Anwendung der Venendruckmessung an einer chirurgischen Station. In: May, R., Kriessmann, A.: Periphere Venendruckmessung. Thieme, Stuttgart 1978, p.110. - [15] MAY, R., NISSEL, R.: Die Phlebographie der unteren Extremität. Thieme, Stuttgart 1973. - [16] MOSTBECK, A., PARTSCH, H.: Umverteilung regionaler Blutvolumina durch Dihydroergotamin und Beinkompression. *Med. Klin.* 73, 801, 1978. - [17] MÜHE, E., BURGHARDT, K. H., KOLB, W., STROBEL, G.: Eine neue Methode zur Prophylaxe postoperativer Venenthrombosen. *Klin. Arzt* 3, 15, 1975. - [18] OERTL, M.: Statistische Auswertung der Messergebnisse - in Ergänzung zum Vortrag von Dr. Horvath. In: Fitscha, P.: Neuester Stand der Dihydroergot-Forschung. Thieme, Stuttgart/New York 1984, p.77. - [19] PARTSCH, H.: Besserung der venösen Insuffizienz durch orales Dihydroergotamin. *Med. Welt* 32, 1668, 1981. - [20] PARTSCH, H.: Dihydroergotamin verbessert Venenpumpe bei Krampfaderpatienten. *Med. Klin.* 75, 122, 1980. - [21] PARTSCH, H.: Zur Beeinflussung der venösen Hämodynamik durch Dihydroergotamin. In: Fitscha, P.: Neuester Stand der Dihydroergot-Forschung. Thieme, Stuttgart/New York 1984, p.64. - [22] VARADY, Z.: Venendruckmessung in der phlebologischen Praxis. In: May, R., Kriessmann, A.: Periphere Venendruckmessung. Thieme, Stuttgart 1978, p.159. - [23] VARADY, Z.: Diagnostische Möglichkeiten der Venendruckmessung. *Phlebol. u. Proktol.* 11, 114, 1982. - [24] VOIGT, J.: Generelle Thromboembolie - Prophylaxe mit Heparin-Dihydroergot. In: Tscherne, H., Deutsch, E.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe aus aktueller Sicht. Thieme, Stuttgart/New York 1981, p.140. - [25] WARNING, A., PFAFF, W.: Zur Therapie der orthostatischen Dysregulation in der Geriatrie. *Therapiew.* 28, 7488, 1978.

OA. Dr. Werner Horvath, Prim. Dr. Franz Tomschi, Röntgenabteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, Rudigierstrasse 11-13, A-4020 Linz/Donau