

**Venöse Obstruktionen bei asymptomatischen  
Patienten im Rahmen einer Erstimplantation oder  
Revision eines Herzschrittmachers bzw. Defibrillators**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Verena Weis**

aus Brühl

2017

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Gutachter: PD Dr. Claas Philip Nähle

Gutachter: Prof. Dr. Wilhelm Röll

Tag der Mündlichen Prüfung: 22.11.2017

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Direktor: Univ. - Prof. Dr. med. Hans Heinz Schild

## Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	7
1.1 Definition und Epidemiologie tiefer Armvenenthrombosen (TAVT) und venöser Obstruktionen im tiefen Venensystem der oberen Extremität .....	7
1.2 Epidemiologie venöser Anomalien .....	9
1.3 Physiologie und Pathophysiologie der Gerinnung .....	10
1.4 Definitionen und Klassifikationen der TAVT .....	15
1.5 Diagnostik & Therapieoption.....	16
1.6 Aufbau und Funktion von Herzschrittmacher, Defibrillator und Systemen zur kardialen Resynchronisationstherapie .....	21
1.7 Prinzip der Herzschrittmacher- und Defibrillator-Anlage.....	23
1.8 Revisionsgründe .....	24
1.9 Prinzip der Cavographie / Venographie .....	25
1.10 Fragestellung .....	26
2. Material und Methodik .....	28
2.1 Studiendesign .....	28
2.2 Datenerhebung .....	29
2.3 Statistische Auswertung.....	30
3. Ergebnisse.....	31
3.1 Patientenkollektiv .....	31
3.2 Analyse der Venographie .....	32
3.3 Analyse der Erstimplantationsgruppe .....	36
3.4 Analyse der Revisionsgruppe .....	36
4. Diskussion .....	37
5. Zusammenfassung.....	41
6. Tabellenverzeichnis.....	43
7. Abbildungsverzeichnis.....	50
8. Literaturverzeichnis .....	52

9. Danksagung ..... 57

## Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body - Mass - Index
COPD	chronisch - obstruktive Lungenerkrankung
et al.	et alii / et aliae
ICD	implantierbarer Cardioverter / Defibrillator
INR	international normalized Ratio
LE	Lungenembolie
LSVC	persistierende linke obere Hohlvene
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mSv	Millisievert
NMH	niedermolekulare Heparine
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds ratio, Quotenverhältnis
PAC	pulmonalarterieller Katheter
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RRL	Relative Radiation Level
SVCS	Vena - Cava - Superior – Syndrom

Tab	Tabelle
TAVT	tiefe Armvenenthrombose
TOS	Thoracic - outlet - Syndrom
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktionierte Heparine
vWF	von - Willebrand - Faktor

## 1. Einleitung

### 1.1 Definition und Epidemiologie tiefer Armvenenthrombosen (TAVT) und venöser Obstruktionen im tiefen Venensystem der oberen Extremität

Eine Thrombose ist eine partielle oder vollständige Verlegung eines Blutgefäßes auf dem Boden eines Blutgerinnsels im venösen oder arteriellen Gefäßsystem. Dieses Krankheitsbild kann akut oder chronisch in Erscheinung treten.

Ätiologisch entstehen Thrombosen allgemein durch die von R. Virchow beschriebenen Veränderungen (Bagot et al., 2008). Er beschrieb folgende Trias:

- veränderte Blutviskosität (Hyperkoagulabilität)
- verändertes Blutströmungsverhalten (Stase)
- Endothelalterationen

Immobilität, Dehydratation, chronische Herzinsuffizienz, maligne Grunderkrankungen und viele weitere Faktoren minimieren und verändern den Blutfluss, so dass es zur Stase mit Entstehung von Mikrothromben kommen kann, die nicht durch den Blutstrom weggespült werden. Lokale Thrombusformation und -wachstum werden auf diese Weise begünstigt. Eine Viskositätserhöhung, beispielsweise aufgrund einer Dehydratation oder bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Zellzahl im Blut wie zum Beispiel bei der Polycytämia vera, beeinflusst ebenfalls das Strömungsverhalten. Die Endothelalteration kann intrinsisch z. B. durch entzündliche Prozesse oder extrinsisch z. B. durch ein Trauma, chirurgische Eingriffe oder Strahlentherapie verursacht sein. Erkrankungen wie beispielsweise Protein C - Mangel, Protein S - Mangel oder Antithrombinmangel schaffen eine Dysbalance der Hämostase und sind damit ebenfalls Risikofaktoren bei der Entstehung einer Thrombose (Kasper et al., 2005).

Das Risiko an einer tiefen venösen Thrombose (TVT) zu erkranken ist von diversen Faktoren abhängig (**Tab.1**). Die Risikofaktoren können in prädisponierende und expositionelle Faktoren unterteilt werden. Alter, Körpergewicht, Herzinsuffizienz und Schwangerschaft gehören beispielsweise zu den prädisponierenden Faktoren. Immobilisation, Operationen und Traumata zu den expositionellen Faktoren. Das durchschnittliche Erkrankungsrisiko im Alter < 60 Jahre beträgt 1 : 10.000 / Jahr, im Alter > 60 Jahre bis 1 : 100 / Jahr (Herold et al., 2013). Generell ist das Risiko geringer an einer TAVT als an einer TVT der unteren Extremität zu erkranken. In der oberen Extremität ist der hydrostatische Druck geringer und dadurch der Blutrückfluss weniger beeinflusst. Desweiteren ist die obere Extremität meist weniger von Immobilität betroffen (Kaushal et al., 2014).

TAVT machen nur einen Anteil von 1 - 4 % aller TVTs aus (Diehm et al., 1997; Rozmus et al., 2005). Bei Patienten mit Herzschrittmacher- oder ICD - Sonden treten TAVT gehäuft auf. Insbesondere das Endotheltrauma nach Sondenimplantation und die Thrombusausweitung aus der ligierten Vene spielen eine Rolle bei der Frühentstehung einer Thrombose, während bei Spätthrombosen vor allem die implantierten Sonden selbst vermutlich als thrombogen anzusehen sind (Antonelli et al., 1989). Die Prävalenz venöser Obstruktionen beträgt 30 bis 67 % bei Patienten mit permanenten transvenösen Schrittmachersonden (Antonelli et al., 1989; Lickfett et al., 2004).

Die Gefahr einer Thrombose besteht in der Verschleppung von Thrombusmaterial in die Lungenstrombahn mit Ausbildung einer Lungenembolie (LE). Außerdem kann durch Thrombuswachstum und Thrombusorganisation das Gefäß einschließlich der Venenklappen selbst geschädigt werden, wodurch es im Verlauf zu einer chronischen Veneninsuffizienz oder einem postthrombotischen Syndrom kommen kann (Galanaud et al., 2014). Diese beiden Krankheitsbilder können mit einer hohen Latenz von mehreren Jahren auftreten (Kasper et al., 2005).

## 1.2 Epidemiologie venöser Anomalien

Betrachtet man die venösen Anomalien im Bereich des thorakalen Venensystems, handelt es sich hierbei in den meisten Fällen um eine persistierende linke obere Hohlvene (LSVC) (Butter et al., 2008). Das Auftreten einer LSVC wird mit 0,3 - 0,5 % der Normalbevölkerung angegeben, jedoch steigt ihre Inzidenz in Kombination mit kardialen Vitien auf 3 – 10 % (Butter et al., 2008) und laut Linhart et al. sogar bis auf 12 % (Linhart et al., 2011).

Ähnliche Zahlen werden auch von Pahwa et al. beschrieben. Ihre Untersuchungen ergaben eine Prävalenz bei Herzgesunden von 0,3 % und bei Menschen mit angeborenem Herzfehler von bis zu 4,5 % (Pahwa et al., 2003). In der embryonalen Herzentwicklung ist das Kardinalvenensystem vorerst beidseitig und symmetrisch angelegt. Das linke System degeneriert im Verlauf großteilig. Nur der Koronarsinus und das Marshall-Ligament verbleiben. Ätiologisch geht die LSVC auf die fehlende Degeneration des linken Anteils zurück. Es folgt eine persistierende linke obere Hohlvene mit Drainage in den rechten Vorhof teils via Koronarsinus, teils direkt. (Pahwa et al., 2003). Da in über 90 % die Drainage in den Koronarsinus erfolgt, kann die Erweiterung des Koronarsinus als ein indirektes Zeichen einer LSVC gewertet werden (Hombach et al., 2004). Normalerweise ist eine LSVC asymptomatisch, es findet sich eine normal konfigurierte rechte Vena cava superior und auch die Hämodynamik ist in diesen Fällen nicht beeinträchtigt. Aufgrund dieser Tatsache wird die LSVC meist im Rahmen einer Intervention, beispielsweise bei der Anlage eines Pulmonalarterienkatheters (PAC) oder der Implantation eines Herzschrittmachers und/oder Defibrillators, zufällig detektiert (Pahwa et al., 2003).

### 1.3 Physiologie und Pathophysiologie der Gerinnung

Die Blutgerinnung (Hämostase) ist ein ständig ablaufender und lebenswichtiger Prozess, der den Körper im Falle einer Verletzung vor massivem Blutverlust bewahren soll. An diesem Prozess sind drei Komponenten beteiligt. Das verletzte Gefäß durch Vasokonstriktion, die Thrombozyten durch Adhäsion und die plasmatischen Gerinnungsfaktoren mit Bildung eines stabilen Thrombus. Der Gegenspieler dazu ist die Fibrinolyse, die den Körper vor einer überschießenden Thrombusbildung schützen soll. Beide Mechanismen wirken physiologisch in einem Gleichgewicht miteinander. Im Bereich der Hämostase werden zwei verschiedene Phasen definiert: die primäre und die sekundäre Gerinnung (**Abb.1**).

Gefäßengstellungen zur Reduzierung der Durchblutung und Thrombozytenadhäsion mit der Bildung ein Thrombozytenthrombus werden als primäre Hämostase bezeichnet. Bei der primären Hämostase geht es um den schnellen und transienten Verschluss eines Endotheldefekts. In wenigen Sekunden erfolgt die Adhäsion der Thrombozyten an der subendothelialen Membran des Gefäßes. Dieser Vorgang wird durch den von – Willebrand - Faktor (vWF) ermöglicht. Er bildet die molekulare Brücke zwischen den Kollagenfasern des Endothels und dem GP Ib / IX-Rezeptor der Thrombozytenmembran. Durch die Adhäsion kommt es zur Thrombozytenaktivierung. Diese Aktivierung sorgt für das Rekrutieren weiterer Thrombozyten und auch zur Entleerung der im Thrombozyten gespeicherten Granula. Diese enthalten unter anderem Faktor V, VIII, Fibrinogen, Plättchenfaktor 4, sowie ADP, ATP, Serotonin und Calcium-Ionen. Initial kann dies ohne spezielle Aktivatoren geschehen. Dennoch gibt es auch thrombozytenaktivierende Mediatoren wie z. B. Thrombin, ADP und Thromboxan A<sub>2</sub>. Letzteres ist maßgeblich an der Vasokonstriktion beteiligt. Auch Kollagen und einwirkende Scherkräfte spielen eine große Rolle in diesem Prozess. Die aktivierten Thrombozyten vollziehen eine Konformationsänderung von linsenförmig zu einem kugelförmigen Gebilde mit vielen Pseudopodien. Diese Zytoskelettänderung

schafft zum einen eine Vergrößerung der Oberfläche und zum anderen ermöglicht sie ein effektives Ineinandergreifen der einzelnen Thrombozyten. Der auf aktivierten Thrombozyten befindliche GP IIb / IIIa-Rezeptor kann nach Formänderung an den vWF und an das Fibronectin der Gefäßwand binden. Auf diese Weise wird die Adhäsion stabilisiert. Zudem kann das im Blut zirkulierende Fibrinogen über GP Ib / IIIa eine Quervernetzung des Thrombus ermöglichen.

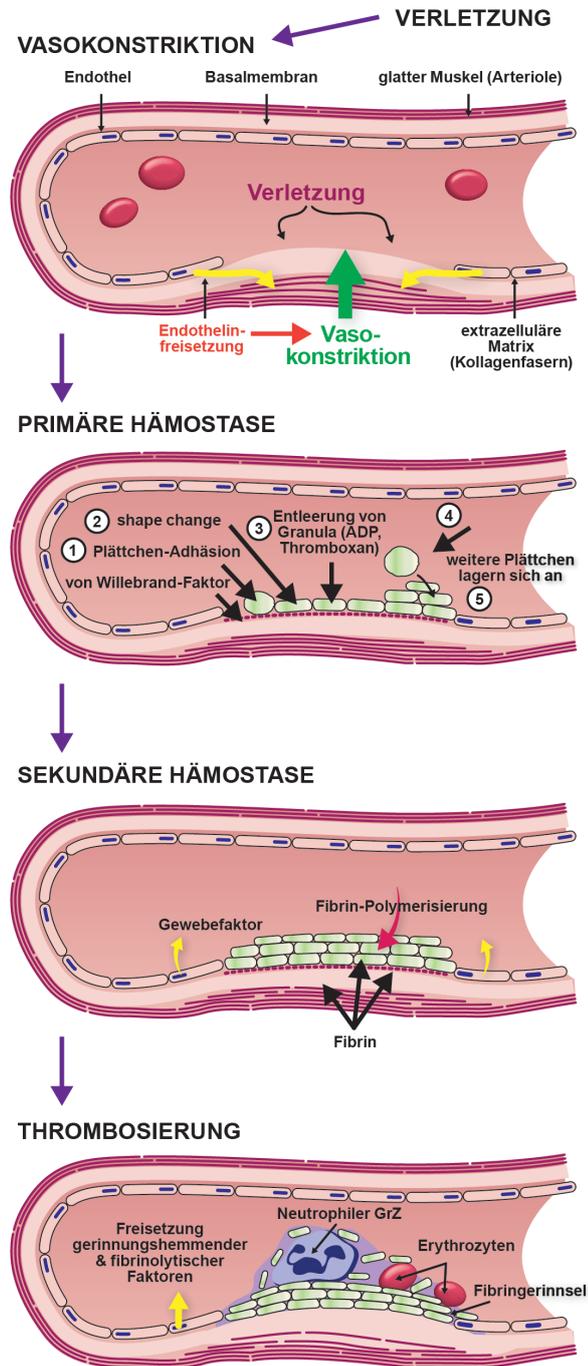


Abb. 1: Aktivierung und Ablauf der Blutstillung an einem verletzten Blutgefäß nach einer Vorlage in Kumar / Abbas / Fausto / Aster, Robbin and Cotran's Pathological Basis of Disease, 8th ed. Saunders / Elsevier 2010

Die auch als sekundäre Hämostase bezeichnete plasmatische Gerinnung dient der Thrombusstabilisierung und Bildung eines Fibringerinnsels. An ihr sind im Plasma zirkulierende Gerinnungsfaktoren beteiligt, die sich zum überwiegenden Teil in inaktiven Vorstufen befinden. Zur Aktivierung existieren zwei Pfade: der extrinsic pathway über Faktor VII und der intrinsic pathway über Faktor XII. Das aus dem verletzten Gewebe stammende Gewebsthromboplastin, auch Tissue Factor genannt, aktiviert den Faktor VII. Dieser kann nun als Faktor VIIa direkt die Umwandlung von Faktor X in Xa / Thromboplastin katalysieren. Neben der direkten Faktor X - Aktivierung kann der Faktor VIIa auch den Faktor IX aktivieren. Der intrinsische Weg führt über aktivierende Fremdoberflächen und den Faktor XIIa ebenfalls zur Katalysierung von Faktor X zu Xa. Die gemeinsame Endstrecke beider Wege führt über den Faktor Xa zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin und damit zur Spaltung von Fibrinogen zu Fibrinmonomeren. Es entsteht letztendlich ein stabiles Fibringerinnsel. Der Gegenspieler der Thrombusbildung ist die Fibrinolyse. Dieser Prozess wird hauptsächlich durch die Protease Plasmin, welche durch den Gewebplasminogenaktivator aus Plasminogen entsteht, gesteuert. Plasmin sorgt für die Spaltung der Fibrinmonomere und führt damit zur Lyse des Gerinnsels (Kasper et al., 2005; Klinker et al., 2005) (**Abb. 2**).

Um die Balance der Hämostase aufrecht zu erhalten, muss es Gegenspieler zu dem oben beschriebenen Prozess geben. Antithrombin, Protein C / Protein S und Fibrinogen zählen zu den Hauptfaktoren. Während Antithrombin Thrombin und den aktivierten Faktor Xa inhibiert, greift das Protein C / S-System an den Faktoren Va und VIIIa sowie an der Aktivierung der Fibrinolyse an.

Das Krankheitsbild einer Thrombose gründet damit auf der Dysbalance zwischen gerinnungsfördernden und -hemmenden Faktoren. Im Falle einer Thrombose ist das Gleichgewicht zugunsten der gerinnungsfördernden Einflüsse verschoben (Kaushal et al., 2014).

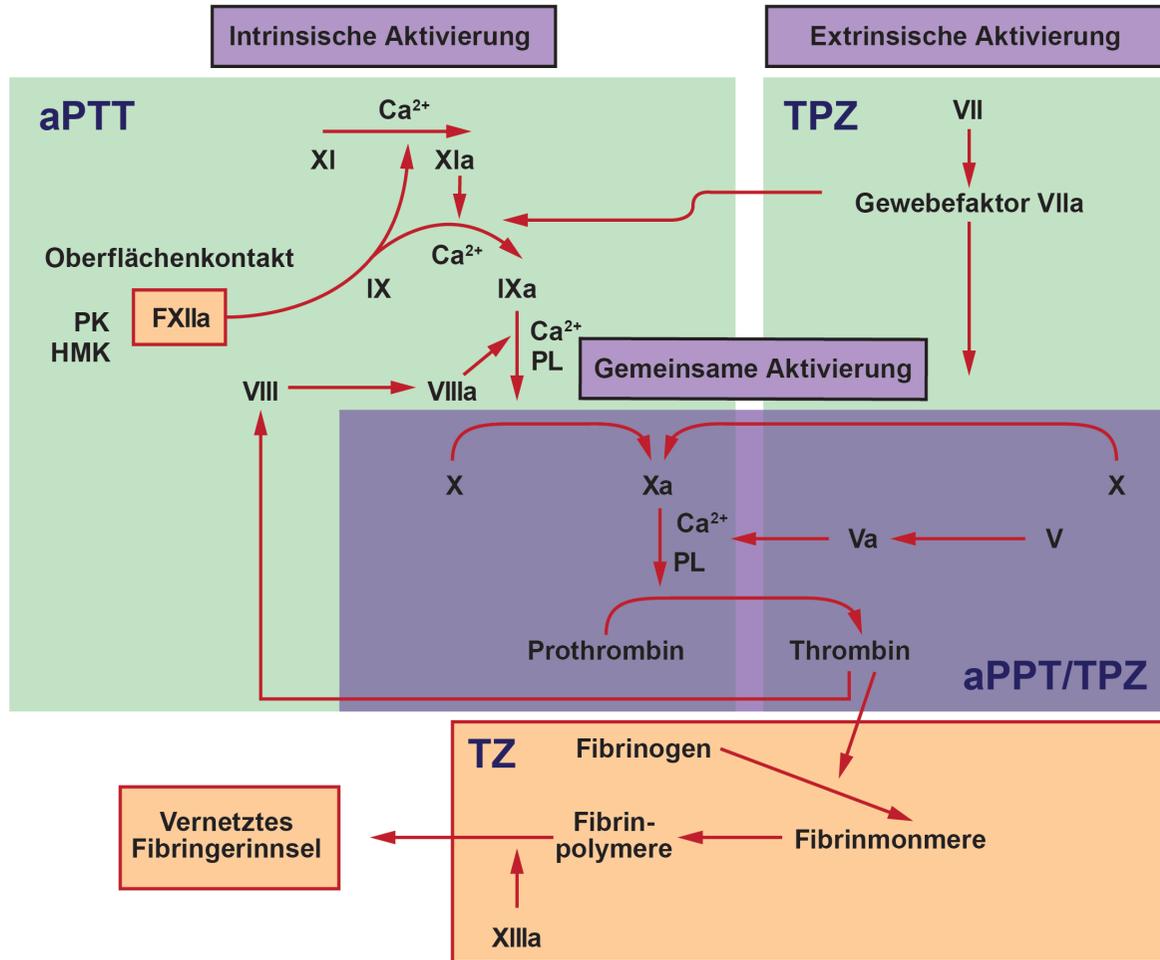


Abb. 2: Gerinnungskaskade nach Harrison's Innere Medizin, Band 1, 18. Auflage, 2005

#### 1.4 Definitionen und Klassifikationen der TAVT

Bei den Thrombosen der V. axillaris, V. subclavia und V. brachialis handelt es sich um sogenannte tiefe Armvenenthrombosen, die mit den Symptomen Schmerz, unklare Nacken- und Schulterbeschwerden, ipsilaterales Ödem, Zyanose, verstärkte Venenzeichnung und ggf. Ausbildung von Kollateralgefäßen einhergehen können (Rozmus et al., 2005). Die Einteilung erfolgt in primäre und sekundäre TAVTs. Sekundäre Thrombosen haben bei dieser Einteilung den größeren Anteil, während die primären Thrombosen nur ca. 1/3 aller venösen Thrombosen der oberen Extremität ausmachen (Dill et al., 1995).

Zu den Ursachen primärer Thrombosen zählt das Thoracic – outlet - Syndrom (TOS), welches durch die Kompression des neurovaskulären Bündels aus Venen, Arterie und Nerven im Schultergürtelbereich gekennzeichnet ist. Ätiologisch ist das TOS auf eine bestehende Halsrippe, ein Scalenus-anterior-Syndrom, ein kostoklavikuläres Syndrom, ein Hyperabduktionssyndrom oder auf eine Exostose der 1. Rippe zurückzuführen. Oberhalb der Klavikula wird vom Thoracic-outlet-Syndrom gesprochen. Besteht die Enge unterhalb der Klavikula bezeichnet man es auch als Pectoralis – minor - Syndrom (Sanders et al., 2014). Weiterhin werden die idiopathische TAVT und die TAVT durch anatomische Varianten zu den primären Formen gezählt (Rozmus et al., 2005).

Als sekundäre TAVT werden Thrombosen bezeichnet, die durch zentrale Venenkatheter, Schrittmachersonden, Hyperkoagulation im Rahmen der Schwangerschaft, Malignome oder orale Kontrazeption entstehen (Rozmus et al., 2005). Bei den Katheter - assoziierten Fällen spielen das Infundieren hyperosmolarer Lösungen oder intimareizender Medikamente eine zentrale Rolle.

Das Paget – Schroetter - Syndrom / Thrombose par effort wird in der Literatur unterschiedlich eingeordnet. Hier spielt insbesondere eine Dauerbeanspruchung von Arm und Schultergürtel eine Rolle.

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit besteht darin, die Thrombose nach der anatomischen Lage zu klassifizieren (Dill et al., 1995):

1. Thrombosen der V. axillaris werden als proximale Venenthrombosen bezeichnet
2. Thrombosen der V. brachialis, V. radialis und V. ulnaris werden als distale Thrombosen bezeichnet

### 1.5 Diagnostik & Therapieoption

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung (Ödeme, vermehrte Venenzeichnung, Schmerzen) gründet die Thrombosedagnostik auf zwei verschiedenen Säulen. Zum einen können bildgebende Verfahren eingesetzt werden, die besonders geeignet sind, die Lokalisation und das Ausmaß einer Thrombose zu bestimmen. Zum anderen dienen laborchemische Untersuchungen als Screenings oder Verlaufskontrollen.

#### **1. Bildgebende Verfahren:**

Zur Diagnostik einer Thrombose kommen verschiedene bildgebende Verfahren mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen (z. B. Strahlenbelastung) infrage (Dill et al., 1995; Rozmus et al., 2005)

Die Ultraschalltechnik - zweidimensionales Echo, Farb-Dopplersonographie und Kompressionssonographie - ist ein nichtinvasives, kostengünstiges und schnell verfügbares Verfahren. Die Sensitivität liegt bei 94% und die Spezifität bei 100%. Das Verfahren ist gut geeignet, um höhergradige Stenosen zu detektieren, jedoch limitieren besonders Ödeme, Schmerzen, Wunden oder Narben die Anwendung der Kompressionssonographie.

Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen bei einer Schwellung im Armbereich kann eine Röntgenaufnahme des Thorax angezeigt sein. Hiermit können auch die Lage von einliegendem Fremdmaterial, sowie der Nachweis von komprimierenden Strukturen wie akzessorische Halsrippen erfolgen (Dill et al., 1995).

Die Venographie stellt derzeit den Goldstandard in der Diagnostik dar. Sie ermöglicht eine exzellente Darstellung der Venenanatomie, ist aber durch den Gebrauch von Kontrastmittel eingeschränkt. Allergische Reaktionen, die potentielle Nephrotoxizität und ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Phlebitis sind die möglichen Nachteile dieser Methode.

Die Spiral - Computertomographie ist besonders gut geeignet, um tiefe und auch zentrale Venen zu beurteilen. Im Vergleich zur konventionellen Venographie kann die Kontrastmitteldosis um bis zu 80% gesenkt werden. Dennoch sollte der Einsatz des Verfahrens aufgrund der höheren Strahlenbelastung streng nach Indikation erfolgen.

Die Magnetresonanz - Angiographie ist als nichtinvasive Untersuchung ebenfalls gut zur Venendarstellung geeignet. Galten implantiertes Fremdmaterial wie ein Herzschrittmacher oder ein Defibrillator bis vor einiger Zeit noch als absolute Kontraindikationen für die Durchführung dieser Methode, so wird aktuell der Einsatz der MRT bei Patienten mit implantierten, nicht bedingt - MRT - tauglichen Aggregaten diskutiert und unter bestimmten Voraussetzungen durchgeführt (Sommer et al., 2015). Somit stellt die Durchführung einer MRT - Untersuchung bei Patienten mit Herzschrittmacher und / oder ICD nach wie vor eine Einzelfallentscheidung dar. Im Vorfeld muss eine individuelle Nutzen / Risiko - Abwägung erfolgen und die Risiken durch strenge Einhaltung von Sicherheitsmaßnahmen gesenkt werden. Weiterhin müssen die Vitalparameter der Patienten für den Zeitraum der Untersuchung überwacht werden. Bei den seit 2008 verfügbaren bedingt MRT - sicheren Herzschrittmachern sind die vom Hersteller angegebenen Nutzbedingungen strikt einzuhalten (Sommer et al., 2015). Die Risiken, die der Einsatz der MRT - Methode bei Schrittmacherpatienten birgt, ergeben sich aus den möglicherweise auftretenden lebensbedrohlichen Wechselwirkungen zwischen dem Aggregat und den Magnetfeldern bzw. den Hochfrequenzimpulsen.

Studien an Herzschrittmacher- bzw. ICD - Patienten zeigten nach Umprogrammierung der Aggregate vor Durchführung der MRT und Begrenzung der eingestrahlten Energie, dass es bei keinem der untersuchten Patienten zu signifikanten Veränderungen der gemessenen Reizschwelle, Sondenimpedanz oder Troponinwerten kam (Naehle et al., 2009).

Je nach eingesetztem radiologischen Verfahren setzt man den Patienten einer unterschiedlichen Strahlenbelastung aus. Die Strahlendosis für ionisierende Strahlung wird in Millisievert (mSv) angegeben und variiert je nach Untersuchungsmethode signifikant. Um die auf den Organismus einwirkende Belastung abzuschätzen bedient man sich der Effektiv-Dosis. Sie ist das Maß für die Strahlenexposition.

Anhand der Effektiv-Dosis eines Verfahrens kann ein „relative radiation level“ bestimmt werden. Das RRL ist für Erwachsene und für Kinder unterschiedlich. Kinder haben aufgrund ihrer längeren Lebenserwartung und der Organsensitivität andere RRL - Werte. Die RRL von MRT oder Ultraschallverfahren beträgt 0, die einer Venographie/Cavographie ☸☸☸, während die CT - Untersuchung mit 10-30 mSv ein RRL von ☸☸☸☸ hat (Dill et al., 1995) (**Abb.3**).

0	0 mSv
☸	<0,1 mSv
☸☸	0,1-1 mSv
☸☸☸	1-10 mSv
☸☸☸☸	10-30 mSv
☸☸☸☸☸	30-100 mSv

Abb. 3: Relative Radiation Level (Dill et al., 1995)

Die Größenordnung der unterschiedlichen Millisievert - Dosen der jeweiligen radiologischen Verfahren zeigt, dass es sinnvoll sein kann, verschiedenen bildgebenden Verfahren den Vorrang zu geben. Im weiteren Verlauf können die diagnostischen Schritte angepasst und gegebenenfalls eskaliert werden.

## 2. Laborchemische Untersuchungen:

Zu den laborchemischen Parametern in der Thrombosedagnostik gehören die D-Dimere, die PTT und der INR. D-Dimere entstehen als Endprodukt bei der

Fibrinspaltung, sie sind sogenannte Fibrinspaltprodukte. Damit stellen D-Dimere einen Marker für eine überschießende Gerinnungsreaktion dar, denn durch die gesteigerte Gerinnungsaktivität wird ebenso die Fibrinolyse aktiviert. Die Messung der D-Dimere ist zwar hoch sensitiv, aber wenig spezifisch für ein thrombotisches Ereignis, denn inflammatorische Reaktionen, Traumata, Malignome oder auch eine Schwangerschaft können ebenfalls zu erhöhten D-Dimer-Werten führen (Hach – Wunderle et al., 2010). Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) dient der Funktionstestung des intrinsischen Gerinnungssystems. Die Funktion des extrinsischen Systems wird mit der international normalized Ratio (INR) ausgedrückt. PTT und INR-Kontrollen werden nicht nur zur Medikamentenspiegelbestimmung genutzt, sondern können auch zum Ausschluss einer Hyperkoagulabilität herangezogen werden (Kaushal et al., 2014).

Oberstes Therapieziel in der Behandlung einer Thrombose ist, das Thrombuswachstum zu unterbinden, eine Embolisation zu vermeiden und ein postthrombotisches Syndrom zu verhindern. Mittel der Wahl in der Therapie der TAVT ist die Antikoagulationstherapie. Sie ist nichtinvasiv und hat im Gegensatz zu den invasiven Methoden abgesehen von einer erhöhten Blutungsgefahr ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Ziel der Antikoagulation ist es das körpereigene Lysesystem zu unterstützen und die Rate an Komplikationen wie Lungenembolie oder postthrombotischem Syndrom zu reduzieren (Hach – Wunderle et al., 2010). Grundsätzlich können unfractionierte (UFH) und niedermolekulare Heparine (NMH) sowie Fondaparinux eingesetzt werden. UFH ist ein heterogenes Gemisch aus unterschiedlich langen, negativ geladenen Glykosaminoglykanen mit einem Molekulargewicht zwischen 3 und 30 kDa. Uronsäure und ein Aminozucker bilden im Wechsel die Primärstruktur. NMH werden durch enzymatische, chemische oder physikalische Prozesse aus UFH gewonnen. Daher unterscheiden sich die verschiedenen Pharmaka hinsichtlich ihrer chemischen Struktur, Molekulargewicht und Faktor Xa - Selektivität. Die antikoagulatorische Wirkung der Heparine beruht allgemein auf einer Antithrombinaktivierung. Diese wird durch Heparin um das ca. 1000fache gesteigert. Die NMH zeigen aufgrund ihrer zum UFH veränderten Struktur eine eingeschränkte Wirkung am Antithrombinschenkel. Sie sind dafür aber relativ spezifische Faktor Xa - Inhibitoren. Während UFH und NMH aus tierischen Mastzellen gewonnen werden, ist Fondaparinux ein synthetisch hergestelltes Präparat. Es stellt

das kleinste Antithrombin-aktivierende Molekül dar. Ebenso wie die NMH ist Fondaparinux ein spezifischer Faktor Xa - Inhibitor (Forth et al., 2009). Da bei Fondaparinux und den NMH keine regelmäßigen Laborkontrollen notwendig sind (die PTT-Bestimmung entfällt), sie im Vergleich zum UFH gleiche Wirksamkeit gezeigt haben und ein geringeres Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie besteht, wird ihnen mittlerweile der Vorzug in der Therapie gegeben (Hach – Wunderle et al., 2010). Ausnahmen stellen Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Glomerulären-Filtrationsrate von  $<30$  ml/min dar. Hier wird der Einsatz von UFH empfohlen (Hach – Wunderle et al., 2010).

Zur Behandlungsdauer scheint es jedoch aufgrund einer eingeschränkten Studien- und Datenlage sowie unterschiedlicher Patientencharakteristika keine einheitliche Regelung bzw. Leitlinie zu geben (Muñoz et al., 2008). In Deutschland wird der Patient bereits bei begründetem Verdacht unverzüglich und über mindestens 5 Tage mit einem niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux in therapeutischer Dosis behandelt und überlappend, bis zu einem INR-Wert  $>2$ , für mindestens 3 Monate auf ein Cumarin eingestellt. Der INR-Zielbereich liegt bei 2,0 - 3,0 (Chen et al., 2013).

Im Fall einer frischen TAVT ( $<10$  Tage) und mit ausgeprägter Symptomatik kann eine Thrombolyse, ein Katheterverfahren oder eine kathetergestützte Thrombolyse in Betracht gezogen werden (Brignole et al., 2013). Die Vorteile einer Thrombolyse sind der rasche Wirkungseintritt und damit verbunden die Minimierung des Endothelschadens und Senkung von Langzeitschäden wie dem postthrombotischen Syndrom (Rozmus et al., 2005). Auch die reine Katheterintervention (perkutane transluminale Angioplastie) kann genutzt werden. Mit dieser Methode sind noch höhere Venenöffnungsraten unter Einsatz minimaler Medikamentendosen erzielbar.

## 1.6 Aufbau und Funktion von Herzschrittmacher, Defibrillator und Systemen zur kardialen Resynchronisationstherapie

Der Herzschrittmacher ist in seiner Funktion ein medizinisches Gerät, das durch die Abgabe elektrischer Impulse das Myokard zur Ausführung von Kontraktionen stimuliert kann. Das Gerät besteht aus einem Aggregat und mindestens einer Elektrode bzw. Sonde. Der Aggregatteil beinhaltet die Batterie, die Steuerelektronik sowie den Impulsgeber. Die Elektroden werden hinsichtlich ihres inneren elektrischen Aufbaus (unipolare vs. bipolar), ihrer Form (vorgebogen vs. gerade) und der Technik ihrer Fixation (Schraub- vs. Ankerfixierung) unterschieden. Die Programmierung des Betriebsmodus und die Einstellung der Stimulationsfrequenz und -energie erfolgt perkutan von extern mit einem speziellen Abfragegerät. Die Betriebsmodi werden nach NASPE/BPEG durch ein Buchstaben-Code-System ausgedrückt (**Abb. 4**).

Buchstabe 1	Ort der Stimulation (pacing)  A=Atrium, V=Ventrikel, D=A+V, 0=kein Stimulationsort
Buchstabe 2	Ort der Wahrnehmung (sensing)  A=Atrium, V=Ventrikel, D=A+V, 0=keine Wahrnehmung
Buchstabe 3	Reaktion auf Impuls  I=Inhibition, T=Triggerung, D=I+T, 0=keine Reaktion

Buchstabe 4	Funktionsmodus  P=einfache, M=Multiprogramm, C=kommunizierend, R= Frequenzadptation, 0=keine Funktion
Buchstabe 5	Antitachykardiefunktion  P=antitachykarder Rhythmus, S=Schock, D=P+S, 0=keine Funktion

Abb. 4: NASPE/BPEG- Codierung (Harrisons Innere Medizin, Band 1, 2005)

In Abhängigkeit von der Grunderkrankung können zur Therapie von bradykarden und tachykarden Herzrhythmusstörungen Einkammer- oder Zweikammersysteme, bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzinsuffizienz ggf. auch sog. Dreikammersystem implantiert werden. Bei bradykarden Herzrhythmusstörungen sind dies Einkammer- bzw. Zweikammerherzschrittmacher bzw. sog. CRT - Geräte (kardiale Resynchronisationsschrittmacher), bei tachykarden Herzrhythmusstörungen Einkammer- bzw. Zweikammer - ICDs bzw. sog. CRT – D - Geräte (kardiale Resynchronisations - ICDs. Bauartbedingt haben ICD - Elektroden einen größeren Durchmesser als Herzschrittmacherelektroden, so dass insbesondere bei kleinen Venen eine Obstruktion hervorgerufen werden kann.

### Gerätetypen:

#### 1. Einkammerschrittmacher:

Entweder ist das Atrium oder der Ventrikel Ort der Stimulation und Detektion, d. h. im Modus AAI ist das rechte Atrium Ort der Stimulation und Wahrnehmung und im Modus VVI ist der Ventrikel Ort der Stimulation und Wahrnehmung (Deiml , 2004).

#### 2. Zweikammerschrittmacher:

Bei diesem Modell wird sowohl im rechten Atrium als auch im rechten Ventrikel wahrgenommen und stimuliert, sog. AV - sequenzieller Herzschrittmacher, DDD -

Schrittmacher. Besonders Patienten mit einer AV - Reizleitungsstörung, wie beispielsweise ein AV-Block II° oder III°, profitieren durch die physiologische Abfolge von Vorhof- und Kammerkontraktion von diesem Schrittmachersystem (Deiml, 2004).

### 3. Implantierbarer Cardioverter Defibrillator:

Der ICD, implantierbarer Cardioverter Defibrillator, dient der Behandlung von Patienten mit ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern. Im Jahr 1980 wurde durch das Einführen des ICDs die Therapie der ventrikulären Tachyarrhythmien revolutioniert (Lickfett et al., 2004). Durch den Einsatz der ICD - Systeme kann ein plötzliches Herztodereignis verhindert werden, in dem tachykarde Herzrhythmusstörungen entweder durch eine Überstimulation oder eine Schockabgabe terminiert werden (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2006). Aufgrund dieser zusätzlichen Funktion ist der elektrische Aufbau der Elektroden aufwendiger und ICD - Elektroden daher etwas dicker als Herzschrittmacherelektroden.

### 4. Systeme zur cardialen Resynchronisationstherapie:

Unter CRT versteht man die cardiale Resynchronisationstherapie, bei der zwei ventrikuläre, eine rechtsventrikulär - septal und eine linksventrikulär - epikardial oder über den Koronarsinus vorgeschobene, sowie eine atriale Sonde platziert werden. Zum Einsatz kommt das CRT - System bei Patienten im NYHA - Stadium > II und einer EF < 35 % mit begleitendem Linksschenkelblock, entweder als sog. CRT - Schrittmachersystem oder als CRT – D – ICD - System.

## 1.7 Prinzip der Herzschrittmacher- und Defibrillator - Anlage

Die Implantation eines Herzschrittmachers erfolgt im Allgemeinen in Lokalanästhesie, die Implantation eines ICDs häufig in Allgemeinanästhesie. Die Aggregate werden hierbei pectoral, i. d. R. links, implantiert, und die Elektroden werden transvenös eingebracht. Durch einen Schnitt im Bereich des Sulcus deltoideopectoralis werden entweder die V. cephalica oder die V. subclavia dargestellt und eine Hauttasche für das Aggregat präpariert. Im Anschluss erfolgt die Kanülierung eines der oben

genannten Gefäße mit Einbringen der Elektrode(n). Die Elektroden werden transvenös bis an die gewünschte Stelle- in den rechten Vorhof zur atrialen Stimulation, in den rechtsventrikulären Apex zur ventrikulären Stimulation- im Herzen vorgeschoben, verankert und mittels Messgerät auf Funktion getestet. Zum Abschluss werden Elektroden und Aggregat konnektiert und das Aggregat subkutan, subfaszial oder submuskulär implantiert. Zur Lagekontrolle von Generator und Sonde(n) erfolgt eine Röntgenthoraxaufnahme (Zimmer et al., 2014; Kasper et al., 2005).

### 1.8 Revisionsgründe

Es gibt verschiedene Gründe, die eine erneute Intervention an einem bereits implantierten Aggregat notwendig machen. Sondendislokation, Sondenbruch, Batterieerschöpfung oder eine Systemaufrüstung sind die Hauptindikationen. Die Batterielaufzeit hängt entscheidend von drei Faktoren ab - die für eine Erregung erforderliche Spannung, dem Bedarf an einer kontinuierlichen versus intermittierenden Erregung und der Anzahl erfolgter Myokardstimulationen (Kasper et al., 2005). Die Sondendislokation stellt trotz moderner Schraubsonden und Verankerungstechnik immer noch einen häufigen Grund für die Revision dar. Da die Sonden im Myokard verankert werden, stellen Patienten mit veränderter myokardialer Trabekelstruktur, z. B. im Rahmen einer Kardiomyopathie, eine Hauptrisikogruppe dar. Nicht nur eine sogenannte Makrodislokation einer Elektrode aus dem Myokard spielt hier eine Rolle, sondern auch sogenannte Mikrodislokationen können eine Funktionsverschlechterung bis hin zum -ausfall verursachen. Ein Sondenbruch ereignet sich meist an den Stellen, an denen es in besonderem Maße zur Einwirkung mechanischen Kräfte auf die Sonde kommt. Dies ist beispielsweise im Bereich der anatomischen Enge zwischen erster Rippe und Klavikula der Fall (Hammel et al., 1992).

### 1.9 Prinzip der Cavographie / Venographie

Die Cavographie / Venographie ist ein phlebographisches Verfahren zur Darstellung der oberen bzw. unteren V. cava. Die obere Cavographie, d.h. die Darstellung der V. cava superior, wird heute noch vor Herzschrittmacher- bzw. ICD - Implantation oder dem Anlegen eines Dialyseshunt durchgeföhrt. Bei dieser Untersuchung wird dem Patienten über eine am Unterarm platzierte Venenverweilkanüle (18-16 G) das 1:1 verdünnte Kontrastmittel (30-50 ml Solutrast 300, Bracco Imaging) verabreicht. Um eine bilaterale Venographie durchzuführen, wird jeweils an beiden Unterarmen eine periphere Venenverweilkanüle platziert und das Kontrastmittel beidseits verabreicht. Das Kontrastmittel fließt über die Vena cephalica, die Vena axillaris, die Vena subclavia und die Vena brachiocephalica in die Vena cava superior. Auf diese Weise können der Venendurchmesser, mögliche Stenosen, Kollateralvenen und anatomische Normvarianten dargestellt und beurteilt werden. Patienten mit einer moderaten Serum-Kreatininerhöhung von 1,5 - 2,0 mg/dl werden prophylaktisch vor dieser Maßnahme hydriert. Eine Kreatininerhöhung > 2 mg/dl stellt eine Kontraindikation für die Venographie dar (Pieper et al., 2015).

Die untere Cavographie zur Darstellung der V. cava inferior wurde fast komplett durch die Computertomographie abgelöst (Pieper et al., 2015).

### 1.10 Fragestellung

Die Inzidenz venöser Thrombosen der oberen Extremität schwankt wie bereits erläutert je nach Patientengruppe. So sind diese Thrombosen mit nur 1-4 % aller tiefen Venenthrombosen zwar relativ selten (Hill et al., 1990; Munoz et al., 2008), dennoch steigt ihr Vorkommen bei Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher respektive implantiertem Defibrillator auf rund 30 % (Antonelli et al., 1989; Goto et al., 1998).

Obwohl es in nur 0,6-3,5 % der Fälle zu thrombembolischen Komplikationen kommt, können bei 35-45 % der Patienten in der Venographie aggregatassoziierte Thrombosen detektiert werden (Antonelli et al., 1989; Porath et al., 1987). Bei der Pathogenese dieser Komplikation spielen Endothelschäden und die Störung des laminaren Blutflusses eine Rolle. Es kommt zur Thrombusentstehung und -organisation mit überschießender Fibrinablagerung (**Kapitel 1.3**). Dieser Prozess endet in der Stenosierung bzw. Obstruktion des Gefäßlumens (Mazzetti et al., 1993; Sticherling et al., 2001). In der Regel beginnen diese Veränderungen in den ersten drei Monaten nach Implantation (Antonelli et al., 1989; Goto et al., 1998).

Da die Rate an Folgeprozeduren wie Aggregatwechsel, Sondenrevisionen und Aufrüstungen weiter steigt, ist es von großem medizinischem Interesse, Risikofaktoren für die Entstehung von Gefäßobstruktionen, Stenosen oder Thrombosen zu ermitteln. Komplikationen dieser Art können eine Revision oder eine Aufrüstung verkomplizieren oder sogar unmöglich machen (Haghjoo et al., 2007; Lickfett et al., 2004; Sticherling et al., 2001).

Da zur Identifizierung bis heute die kontrastmittelverstärkte Venographie mit ihren Vor- und Nachteilen (**Kapitel 1.5 und 1.8**) den Goldstandard darstellt, wäre es von großem Nutzen, Patienten durch ihr individuelles Risikoprofil zu erkennen und gezielt einer weiteren Diagnostik zuzuführen.

In früheren Studien wurden bereits diverse Risikofaktoren für die Entstehung von venösen Obstruktionen vor (Linhart et al., 2011; Muñoz et al., 2008.; Sakakibara et al., 1999) und nach (Bulur et al., 2010; Da Costa et al., 2002; Haghjoo et al., 2007; Korkeila et al., 2007) Aggregatimplantation veröffentlicht. Im Fokus stehen

beispielsweise Faktoren wie eingeschränkte ventrikuläre Pumpfunktion, Vorhofflimmern, systemische Infektionen und thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte (Bracke et al., 2003; Bulur et al., 2010; Da Costa et al., 2002; Korkeila et al., 2007; van Rooden et al., 2004). Einigen anderen Studien gelang es wiederum nicht statistisch signifikante Risikofaktoren zu identifizieren (Oginosawa et al., 2002; Sticherling et al., 2001).

Da es sich bei den oben genannten Arbeiten um Studien mit relativ kleinem Patientenkollektiv (<100 - 150 Patienten) handelt, war es Ziel dieser Studie:

1. die Inzidenz venöser Obstruktionen an einem größeren asymptomatischen Patientenkollektiv der Universitätsklinik Bonn zu ermitteln
2. potentielle Risikofaktoren für die Entstehung venöser Obstruktionen zu identifizieren
3. Antwort auf die Frage zu finden, welche Patienten aufgrund eines erhöhten Risikos für eine venöse Obstruktion zukünftig prospektiv einer Venographie zugeführt werden sollten

## **2. Material und Methodik**

### 2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der durch eine Datenbank - Analyse Patienten des Universitätsklinikums Bonn identifiziert wurden, die im Rahmen ihrer Intervention (Herzschrittmacherimplantation, ICD - Implantation bzw. Revisionseingriffen) eine obere Venographie erhalten haben. Die Studie umfasst dabei gewonnene Daten aus dem Zeitraum September 2009 bis April 2012. Die Analyse erfolgte pseudonymisiert. Die Patienten wurden dabei in zwei Kollektive aufgeteilt:

1. Personen, die vor einer Erstimplantation standen
2. Personen, die vor einer Revision standen

Die Venographie diente der Detektion und Objektivierung venöser Obstruktionen, Stenosen oder Thrombosen. Im Anschluss erfolgte die Befundung der Untersuchung durch zwei erfahrene Radiologen mit besonderem Augenmerk auf das Vorhandensein venöser Obstruktionen / Stenosen mit einem Stenosegrad  $> 70\%$  und Kollateralvenen.

Im Vorfeld der Studie wurde ein Antrag bei der zuständigen Ethikkommission gestellt und von dieser genehmigt. Eine Einwilligung seitens der Patienten zur kontrastmittelgestützten Venographie war bei allen Patienten zur Zeit der Untersuchung vorhanden.

## 2.2 Datenerhebung

Im Vorfeld der Datenerhebung wurde eine Liste mit den Patienten erstellt, die sich im Rahmen einer Erstimplantation und / oder Revision an Herzschrittmacher, ICD oder CRT - System, einer Venographie in der Klinik für Radiologie der Bonner Universitätsklinik unterzogen haben. Anschließend wurden die elektronischen Patientenakten gezielt studiert. Die folgenden Punkte wurden erfasst:

Geschlecht, Alter, Body – Mass - Index (BMI), Raucheranamnese, stattgefundene thrombotische Ereignisse, antikoagulatorische Therapie und Komorbiditäten. Die folgenden Komorbiditäten wurden erfasst: Koronare Herzkrankheit, Herzklappenerkrankung, Thrombophilie, Koagulopathie, Herzrhythmusstörung, strukturelle oder angeborene Herzerkrankung, renale, pulmonale, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Aneurysmen, maligne Erkrankungen und peripher - arterielle Gefäßveränderungen. Außerdem wurde untersucht, ob die Patienten bereits im Vorfeld der Studie mit einem zentralen Venenkatheter instrumentiert waren (Patientencharakteristika in **Tab.2**).

Darüber hinaus wurde vermerkt, welches Aggregat (Herzschrittmacher, ICD, CRT) verwendet wurde, welche Implantationsseite genutzt wurde und wie viele Sonden implantiert wurden. Ebenso wurde die Implantationsdauer dokumentiert und unterschieden, ob es sich um eine Erstimplantation oder um einen Revisionseingriff handelte (**Kapitel 2.3**).

### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS (Version 22, IBM Corporation, NY, USA) durchgeführt.

Die statistische Analyse erfolgte für die Patientengruppen (Erstimplantation vs. Revision) getrennt. Alle erhobenen Patientendaten wurden pseudonymisiert in eine Kalkulationstabelle eingefügt. Hierzu wurde das Kalkulationsprogramm Excel, Microsoft für Mac 2011, Version 14.7.0, verwendet.

Für diskrete Variablen wurde eine univariate Analyse unter Verwendung des exakten Fisher-Tests und für kontinuierliche Variablen eine univariate logistische Regression durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen der Inzidenz von venösen Obstruktionen der oberen Extremität und den patientenbezogenen Parametern (Geschlecht, Alter, BMI, Komorbiditäten, Nikotinmissbrauch, vorangegangene CPR, vorherige Thrombose, Arrhythmie, Antikoagulation) sowie den gerätebezogenen Parameter (Gerätetyp, Implantationsseite, Anzahl der Elektroden, Revisionen/Aufrüstungen, Zeit seit der Implantation) zu untersuchen.

Die Parameter, die in der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten venöser Obstruktionen aufwiesen ( $p < 0,05$ ), wurden dann in ein multivariates logistisches Regressionsmodell eingegeben, um unabhängige Prädiktoren für eine venöse Obstruktion vor der Erstimplantation oder vor einer Revision - Operation zu finden. Die Aussagekraft der gefundenen Prädiktoren wurde mit einer ROC - Kurve (Receiver Operating Characteristics) dargestellt und evaluiert (**Abb. 5**).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Im Einschlusszeitraum wurden bei insgesamt 461 Herzschrittmacher- bzw. ICD-Patienten aus klinischer Indikation eine obere Venographie durchgeführt. Hiervon waren alle 461 Patienten für eine Obstruktion der oberen Extremität klinisch asymptomatisch, d.h. keiner der Patienten zeigte zum Zeitpunkt der Untersuchung Symptome oder klinische Zeichen einer oberen Einflusstauung, Schwellung im Bereich der Extremitäten und / oder des Gesichts oder Schmerzen. Da bei 5 Patienten nur unvollständige Datensätze erhoben werden konnten, wurden diese von der Studie ausgeschlossen, so dass die Ergebnisse der Untersuchung auf den Daten von insgesamt 456 Patienten (330 Männer und 126 Frauen) beruhen. Das Durchschnittsalter der Personen betrug 67,8 Jahre (Standardabweichung  $\pm 12,9$ ). Die Anzahl der männlichen Personen übertraf mit 330 Personen den Anteil der weiblichen Personen mit 126 bei weitem (72,4 % vs. 27,6 %). 100 Patienten befanden sich vor ihrer Erstimplantation (Herzschrittmacher n=51, ICD n=49), während bei 356 Patienten eine Revision an einem bereits vorhandenen Gerät vorgenommen wurde (Herzschrittmacher n=187, ICD n=169). Im Durchschnitt betrug die Implantationsdauer 82,5 Monate (Standardabweichung  $\pm 75,3$ ) mit einer Zeitspanne von 0 - 414 Monaten. 270 Patienten standen unter Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel und 167 wurden mittels Phenprocoumon antikoaguliert. Die Gruppe der Revisionen beinhaltete Personen mit einer Aufrüstung z. B. von einem Einkammer- zu einem Zweikammerschrittmacher, dem Austausch einzelner Sonden oder einem kompletten Geräte austausch (Patientencharakteristika in **Tab.2**).

### 3.2 Analyse der Venographie

Die Auswertung der Venographien zeigte bei 338 Patienten (74,1 %) physiologische Verhältnisse [89 vor Erstimplantation (89 %), 249 vor Revision (69,9 %)] (**Abb.6**). Venöse Obstruktionen konnten in 11 Fällen (11 %) vor Implantation respektive in 107 Fällen (30,1 %) vor Revision detektiert werden (**Abb. 7**). In der Mehrheit war in beiden Gruppen die Vena subclavia von Obstruktionen betroffen (54,7 %). In der Gruppe der Revisionen war in 75,3 % die linke Vena subclavia betroffen, was mit einer linksseitigen Implantationsrate von 83,1 % folgerichtig erschien. Die linksseitige Präferenz konnte auch für die Vena brachiocephalica beobachtet werden, während bei Patienten vor Erstimplantation keine klare Seitenpräferenz vorherrschte. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Vena jugularis interna und auch die Vena cava superior nur in der Gruppe der Revisions - Patienten Obstruktionen aufwies. Nur ein Patient (0,2 %) wies eine kongenitale venöse Anomalie auf. In Tabelle 3 sind detailliert die Venographiemerkmale aufgeführt (**Tab.3**).

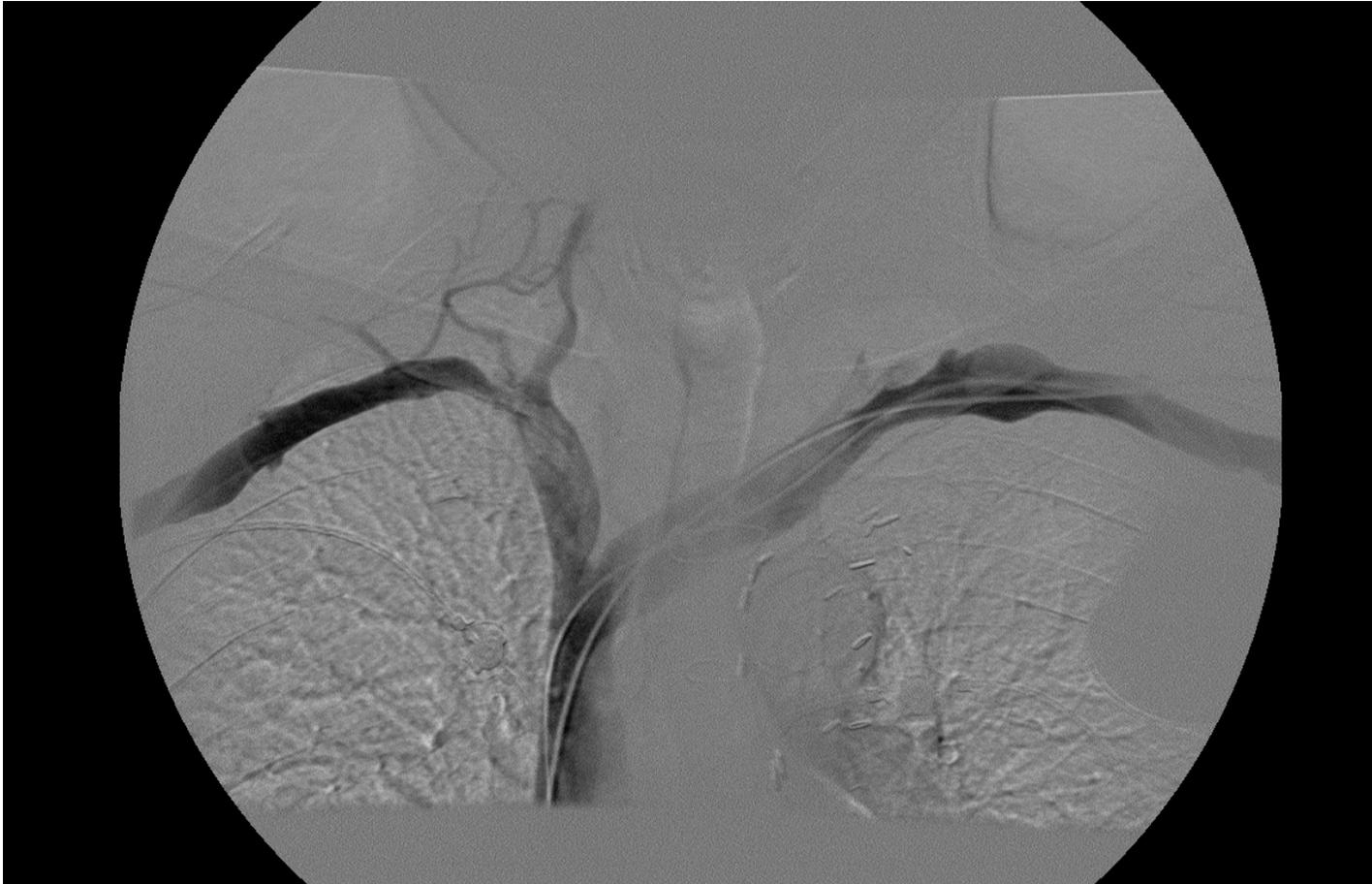


Abb. 6: Digitale Subtraktions - Phlebographie eines 67 Jahre alten Patienten vor Revision eines linksseitig implantierten Herzschrittmachers. Die Venographie zeigt normalen Kontrastmittelfluss in der Vena subclavia und Vena brachiocephalica mit Einstrom unkontrastierten Blutes aus der Vena jugularis interna und der oberen Vena cava.

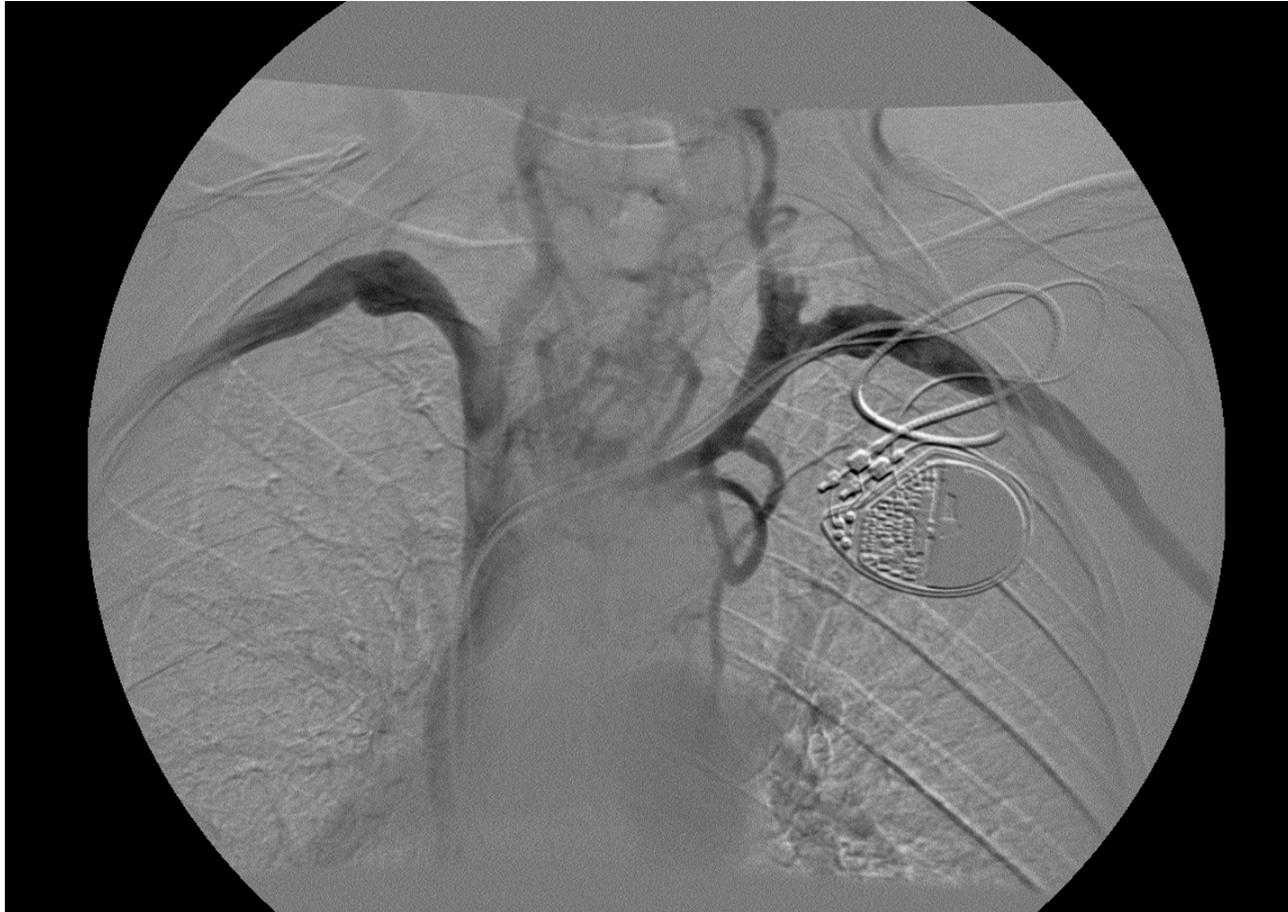


Abb. 7: (A) Digitale Subtraktions - Phlebographie eines 77 Jahre alten Patienten vor Revision eines linksseitig implantierten Herzschrittmachers. Das Venogram zeigt eine subtotale Obstruktion der linken Vena brachiocephalica mit Füllung von mediastinalen und paravertebralen Kollateralen. Weiterhin kann ein Kollateralfluss über die rechte Vena jugularis interna in die rechte Vena brachiocephalica beobachtet werden.



Abb. 7: (B) Digitale Subtraktions - Phlebographie eines 60 Jahre alten Patienten vor linksseitiger ICD-Revision. Es zeigt sich eine subtotale Obstruktion der linken Vena brachiocephalica mit Füllung von cervicalen und mediastinalen Kollateralvenen. Normale Darstellung der rechten Vena brachiocephalica und Vena cava inferior.

### 3.3 Analyse der Erstimplantationsgruppe

Im Rahmen von Erstimplantationen zeigte die univariate Analyse lediglich einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines ventrikulären Ersatzrhythmus und dem Auftreten eines venösen Verschlusses bzw. einer Obstruktion ( $p < 0,001$ ). Darüberhinaus konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (mit respektive ohne Obstruktion) hinsichtlich anderer Variablen gezeigt werden.

### 3.4 Analyse der Revisionsgruppe

Die univariate Analyse zeigte eine erhöhte Inzidenz vorausgegangener Thrombosen in der Gruppe der Patienten mit venösen Obstruktionen, ungeachtet der anatomischen Region ( $p = 0,0313$ ). Weiterhin bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Implantationsdauer der Aggregate und der Entstehung von Obstruktionen ( $p < 0,0001$ ). Eine kompromittierte Gerinnung (beispielsweise aufgrund von Thrombopenie) und die kontinuierliche Einnahme von Phenprocoumon waren signifikant mit venösen Obstruktionen assoziiert ( $p = 0,0076$  und  $p = 0,0283$ ). Alle Ergebnisse der univariaten Analyse sind in Tabelle 4 (**Tab.4**) aufgeführt.

In der multivariaten Analyse konnten das männliche Geschlecht ( $p = 0,0109$ , OR 2,169), die Liegedauer des implantierten Gerätes ( $p < 0,0001$ , OR 1,000), das Vorhandensein eines ventrikulären bzw. eines Schrittmacherrhythmus ( $p = 0,0158$ , OR 3,096), kompromittierte Gerinnung ( $p = 0,0238$ , OR 13,404), Therapie mit Phenprocoumon ( $p = 0,0045$ , OR 2,085) und periphere arterielle Verschlusskrankheit ( $p = 0,0102$ , OR 2,787) als Risikomarker für die Revisionsgruppe detektiert werden.

Das ROC Diagramm (**Abb. 5**) zeigt die signifikanten Merkmale mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,7237.

#### 4. Diskussion

Aus den bisherigen Venographie-Studien geht hervor, dass venöse Obstruktionen in 4,4 - 13,7 % bereits im Vorfeld einer Aggregatimplantation bestehen können (Linhart et al.; 2011; Oginosawa et al., 2002; Oginosawa et al., 2005). Dieses Auftreten ist häufig mit malignen Erkrankungen und / oder dem Einsatz eines zentralen Venenkatheters assoziiert. Dies belegte eine Studie an Patienten, die unter Thrombosen der Vena cava superior und Thrombosen der Vena brachiocephalica litten (Otten et al., 2003; Sakakibara et al., 1999). Des Weiteren fanden Linhart et al. einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Obstruktionsrate und einem vor - implantierten Herzschrittmacher (Linhart et al., 2011). In unserem Kollektiv konnten wir keine entsprechende Assoziation venöser Obstruktionen mit einer bestehenden malignen Grunderkrankung oder einem vormals einliegendem zentralen Venenkatheter beobachten.

Oginosawa et al. zeigten in ihrer Studie, dass venöse Obstruktionen vor Aggregatimplantation signifikant häufiger linksseitig zu finden waren (Oginosawa et al.; 2005), wobei die Ursache hierfür unklar blieb. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine klare linksseitige Präferenz. Betrachtete man jedoch die Revisionsgruppe dieser Studie gesondert, so war hier die linke Seite häufiger mit venösen Obstruktionen vertreten. Jedoch ist an dieser Stelle zu bedenken, dass die meisten Geräte linksseitig vorplatziert waren (83,1 %). Oginosawa et al. beschrieben weiterhin einen Anstieg im Auftreten venöser Obstruktionen von 13,7 % vor Implantation auf 32,9 % nach Implantation (Oginosawa et al., 2002). Dies wird durch das Ergebnis unserer Studie unterstützt. Hier verzeichnete sich ein Anstieg von 11 % vor Erstimplantation auf 30,1 % vor Revisionseingriffen. In der Analyse aller venöser Obstruktionen unabhängig vom Stenosegrad, ergaben sich Obstruktionsraten von 25 – 50 % bei Patienten nach ICD - Anlage (Lickfett et al., 2004; Sticherling et al., 2001). Bei Patienten nach Herzschrittmacherimplantation wurden Obstruktionsraten von 14 - 64 % beschrieben (Bracke et al., 2003; Bulur et al., 2010; Da Costa et al., 2002; Korkeila et al., 2007; Oginosawa et al., 2002). Bisher sind keine Daten über einen direkten Vergleich venöser Obstruktionen bei Patienten mit Herzschrittmacher vs. Patienten mit ICD

verfügbar. In unserer Analyse zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz in beiden Risikogruppen ( $p=0,3850$ ).

Eine persistierende linke obere Hohlvene (LSVC) ist die häufigste Fehlbildung der thorakalen Venen. Wie im Einführungsteil (**Kapitel 1.2**) beschrieben, wird die Prävalenz der LSVC bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern mit 3-10 % angegeben. In früheren Studien wurde eine Häufigkeit von 0,4 – 0,7 % bei asymptomatischen Patienten beobachtet (Linhart et al., 2011; Oginosawa et al., 2005; Pahwa et al., 2003). Eine persistierende obere Hohlvene konnte in unserer Studie bei nur einem Patienten nachgewiesen werden (0.2 %). Dieses Ergebnis fügt sich damit gut in die bestehende Literatur ein.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten venöser Obstruktionen und der Liegedauer der implantierten Sonden ( $p<0,0001$ ), Schrittmacher- bzw. ventrikulärer Ersatzrhythmus ( $p=0,0158$ ), sowie dem männlichen Geschlecht ( $p=0,0109$ ). Eine Assoziation von ventrikulärem Ersatzrhythmus und dem Entstehen venöser Verschlüsse wurde auch schon in einer vorherigen Studie belegt. Dort wurde ein Zusammenhang von eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und venösen Obstruktionen beschrieben (Da Costa et al., 2002). Auch Oginosawa et al. belegten diesen Zusammenhang. So konnten sie zeigen, dass ein erhöhtes Herz – Brustkorb - Verhältnis (als indirektes Zeichen einer eingeschränkten Kreislauffunktion) und die ventrikuläre Dysfunktion Risikofaktoren für die Entstehung von Obstruktionen darstellen (Oginosawa et al., 2005).

Zusätzlich konnte die univariate Analyse unserer Studie einen Zusammenhang zwischen venösen Obstruktionen und früheren Thrombenbildungen zeigen ( $p=0,0313$ ). Im Gegensatz zu vorherigen Studien (Bracke et al., 2003; Bulur et al., 2010; Da Costa et al., 2002; Haghjoo et al., 2007; Korkeila et al., 2007; Lickfett et al., 2004) konnte keine statistische Signifikanz mit dem Aggregattyp ICD ( $p=0,3850$ ) oder Schrittmacher ( $p=0,3850$ ), früherem zentralem Venenkatheter ( $p=0,5843$ ) oder dem Bestehen einer malignen Erkrankung ( $p=0,7499$ ) hergestellt werden.

Besonders die Auswirkung von multiplen implantierten Sonden ist bei der Planung von Revisionseingriffen (Sondenentfernung) interessant und wird kontrovers diskutiert

(Bracke et al., 2009). Bulur et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass das Risiko mit der Anzahl der Sonden (> 3 implantierten Sonden) steigt (Bulur et al., 2010). Auch Pauletti et al. beschreiben ein gehäuftes Auftreten bei Patienten mit multiplen Sonden (Pauletti et al., 1981). In einer Studie von van Rooden et al. konnte an 145 Patienten, die sich einer Schrittmacher- bzw. ICD - Implantation unterzogen haben, im Zeitfenster von 3, 6 und 12 Monaten mittels Dopplersonographie ein erhöhtes Risiko für Thrombosen bei multipler Sondenanlage beschrieben werden (van Rooden et al., 2004). Diesen Studien stehen die Ergebnisse der Arbeit von de Cock et al. gegenüber. Sie konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang mit einer Zunahme an Obstruktionen belegen. Ihre Patienten mit multiplen Sonden (> 3 implantierten Sonden) zeigten kein erhöhtes Thromboserisiko (De Cock et al., 2000). Auch das in unserer Studie untersuchte Patientenkollektiv zeigte keinen Zusammenhang mit einem erhöhten Obstruktionsrisiko und multiplen Aggregatsonden ( $p=0,2144$ ).

Da Costa et al. fanden in ihrer prospektiven Untersuchung heraus, dass eine Langzeitantikoagulation mit Warfarin (Vitamin – K - Antagonist) nach Implantation vorteilhaft ist. Laut ihrer Daten sinkt die Wahrscheinlichkeit der Thrombenbildung bei Risikopatienten von 60,4 % auf 36,6 % (Da Costa et al., 2009). Interessanterweise zeigte sich in der vorliegenden Studie eine Zunahme der Rate an venösen Obstruktionen unter Phenprocoumontherapie (Vitamin – K - Antagonist). Gleiches galt für Patienten mit eingeschränkter Gerinnung, beispielsweise im Rahmen einer Thrombopenie. Das Patientenkollektiv unserer Studie wurde nicht wie das Patientenkollektiv von Da Costa et al. automatisch einer Antikoagulationstherapie zugeführt. Diejenigen, die antikoaguliert wurden, erhielten die Therapie aus anderer Indikation wie beispielsweise Vorhofflimmern. Die genaue Ursache der erhöhten Rate an Thrombosen bei Patienten mit Antikoagulation blieb unklar, wobei ein Teil dieser Fälle möglicherweise durch Incompliance (fehlerhafte bzw. unzureichende Medikamenteneinnahme) bedingt war. Dies zeigte auch eine große prospektive Studie von Chen et al., in der 76,9 % Hochrisiko- Patienten mit einem malignen Grundleiden hinsichtlich der oralen Antikoagulation innerhalb eines Jahres incompliant waren. Innerhalb dieser Gruppe war das Risiko dreimal so groß, an einer Thrombose zu erkranken wie in der Gruppe der Patienten, die sich compliant zeigten (Chen et al., 2013).

Zusätzlich zu den bereits benannten Risikofaktoren wurden bei Patienten mit klinischen Thrombosezeichen (Schwellung, Schmerz) weitere belastende Faktoren identifiziert (Mandal et al., 2012). In einer Gruppe von 20 Patienten mit symptomatischer, tiefer Venenthrombose der oberen Extremität konnten Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Hypertonus, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, Herzinfarkt, COPD und Herzinsuffizienz als Risikofaktoren ermittelt werden. Diese Zusammenhänge konnten in unserer Studie an einer asymptomatischen Patientenpopulation nicht verifiziert werden. Mandal et al. berichteten in ihrer Studie über die Ineffektivität von Thrombozytenaggregationshemmern zur Prävention aggregat - assoziierter Thrombosen (Mandal et al., 2012). Dies ließ sich gut mit den Ergebnissen dieser Studie bestätigen, in die ebenfalls kein signifikanter Einfluss bezüglich der Prävention durch Thrombozytenaggregationshemmern auf das Auftreten von venösen Obstruktionen belegt werden konnte.

Die Duplex - Sonografie ist eine alternative Untersuchungsmethode zur Evaluation des peripheren Venenstatus– Vena cephalica und Vena subclavia (Chen et al. 2013; Zuber et al., 1998). Obwohl dieses Verfahren für zentrale Venen von eingeschränktem Nutzen ist, sollte die Sonografie gerade bei jungen Patienten oder bei Patienten mit Kontraindikation für eine Kontrastmittelgabe (frühere allergische Reaktionen, Niereninsuffizienz >II, kontrastmittelbedingte Nephropathie) als Methode diskutiert und in Erwägung gezogen werden.

Die MRT wird oft als bildgebendes Verfahren bei nierenerkrankten Patienten zur Darstellung der thorakalen Gefäße genutzt. Diese Untersuchungsmethode wird jedoch bei Patienten mit implantiertem Herzschrittmacher bzw. ICD in aktuellen Leitlinien nicht empfohlen (Brignole et al., 2013). Zwar gilt eine Aggregatimplantation nicht mehr als absolute Kontraindikationen für die Durchführung der MRT, dennoch muss im Vorfeld eine strenge Nutzen / Risiko - Abwägung erfolgen. Zu den Risiken zählen möglicherweise auftretende lebensbedrohliche Wechselwirkungen zwischen dem Aggregat und den Magnetfeldern bzw. den Hochfrequenzimpulsen. Damit stellt die Durchführung einer MRT - Untersuchung bei Patienten mit Herzschrittmacher und / oder ICD nach wie vor eine Einzelfallentscheidung dar.

Diese retrospektive Studie weist einige Einschränkungen auf. In der Gruppe von Patienten vor Schrittmacher- / ICD-Revision lag in der Regel keine Venographie zum

Zeitpunkt der eigentlichen Erstimplantation vor. Die genaue Rate an Obstruktionen vor Erstimplantation in dieser Gruppe war also nicht bekannt. Hierdurch ist die Aussagekraft der statistischen Analyse der Risikofaktoren für das Auftreten einer Obstruktion zum Zeitpunkt einer Revision eingeschränkt.

Darüber hinaus konnte aufgrund fehlender Daten keine Aussage über den Zusammenhang von technischen Problemen bei der Revision und der in der Folge entstandenen Obstruktionen abgeleitet werden. Das Aufkommen einer Thrombophilie wurde im Patientenkollektiv nicht regelhaft erhoben. Darum könnte die Anzahl der unter Thrombophilie leidenden Patienten unterschätzt sein. Zuletzt sind die Ergebnisse dieser Studie mit denen anderer Studien nur eingeschränkt vergleichbar, da differierende Methoden und Klassifizierungen (beispielsweise die Einteilung der Stenosegrade) verwendet wurden.

## **5. Zusammenfassung**

Die Anzahl der Herzschrittmacherimplantationen ist zwischen 1980 und 2003 von ca. 40.000 / Jahr auf 150.000 / Jahr gestiegen. Gleiches gilt für den Trend an Defibrillatorimplantationen und Revisionseingriffen (Rozmus et al., 2005). Auf Grund dieser stetig wachsenden Patientenzahlen wäre es für den klinischen Alltag wünschenswert klinische Parameter bzw. klinische Konstellationen zu kennen, die das Auftreten von Gefäßobstruktionen zuverlässig vorhersagen können.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Inzidenz venöser Obstruktionen bei asymptomatischen Patienten (vor Erstimplantation bzw. vor Revision) zu untersuchen und die potentiellen Risikofaktoren für die Entstehung solcher Obstruktionen zu identifizieren, um ferner Antworten auf die Frage zu finden, welche Patienten sinnvollerweise im Vorfeld ihrer Intervention einer Venographie zugeführt werden sollten.

Die Prävalenz der Obstruktionen im tiefen Venensystem der oberen Extremität ist auch bei asymptomatischen Patienten höher als klinisch erwartet. Ein ventrikulärer Ersatzrhythmus war der einzige aussagekräftige Risikofaktor in der Gruppe der Patienten mit Erstimplantation eines Schrittmachers / ICDs. In der Revisionsgruppe konnten weiterhin das männliche Geschlecht, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, sowie eine lange Liegedauer der implantierten Geräte als Risikomarker identifiziert werden. Obwohl einige Risikofaktoren identifiziert werden konnten, gelang es nicht, ein klinisch ausreichend reliables Modell zur Vorhersage venöser Obstruktionen zu erstellen. Selbst durch Bestimmung multipler prädisponierender Faktoren war die prognostische Aussagekraft des multivariaten Modells hinsichtlich einer venösen Obstruktion sehr eingeschränkt. Auch konnte der Einfluss einer Antikoagulationstherapie weiterhin nicht eindeutig belegt werden.

Zusammenfassend sind kontrastmittelunterstützte Venographien vor einer Aggregatrevision zu empfehlen. Vor einer geplanten Erstimplantation sollte bei asymptomatischen Patienten das Risiko – Nutzen - Profil hinsichtlich dem Untersuchungsrisiko (kontrastmittelbedingte Nierenschädigung, Strahlenexposition, allergische Reaktion) und Patientenalter überprüft werden und gegen die überraschend hohe Rate an Obstruktionen im oberen venösen Gefäßsystem aufgewogen werden.

## 6. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersichtstabelle über prädisponierende Faktoren für eine tiefe Venenthrombose (TVT) nach Herold et al. und Patel et al.

Risikofaktor	Besonderheit
TVT oder LE in Anamnese	Risiko 30fach erhöht
Immobilität >3 Tage	Risiko 20fach erhöht
Polycythämia vera	
Essenzielle Thrombozythämie	
Hyperviskositäts - Syndrom	
Forcierte Diurese mit Exsikkose	
Adipositas	>30 BMI kg/m <sup>2</sup>
Respiratorische Insuffizienz/ COPD	
Systemische Infektionen/ Sepsis	
Schlaganfall mit Parese	
Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV)	
Chronisch - venöse Insuffizienz	
Aktive Malignome	Pankreas-, Prostata-, Bronchial-, Mamma-, Kolorektal- Karzinom
Therapie mit Östrogen/ Ovulationshemmern	Risiko potenziert sich mit gleichzeitigem Rauchen
Gravidität und 6 Wochen postpartal Lange Auto/Flugreise	
Alter >60 Jahre	10fach erhöht

Thrombophilie	Erworbener Protein C - Mangel Erworbener Protein S - Mangel Erworbener ATIII - Mangel Faktor – V - Leiden HIT II Therapie mit Neuroleptika (Phenothiazintyp oder Butyrophenotyp) Hereditäre Ursachen einer Thrombophilie (APC - Resistenz, G1691A - Mutation, AT - Mangel Typ I oder Antiphospholipid - Syndrom)
Herzinfarkt oder kongentialer Herzfehler	
Nephrotisches Syndrom	
iv. - Drogenabusus	
Systemischer Lupus Erythematodes, Colitis Ulcerosa	
Operationen	abhängig von Art und Dauer der Operation, Anästhesieverfahren und intraoperative Lagerung

Tab. 2: Patientencharakteristika

<b>Anzahl der Patienten</b>	N = 456
<b>durchschnittliches Alter</b>	67,8 ± 12,9 Jahre (Spannweite 25 - 95 Jahre)
<b>Frauen / Männer</b>	126 (27,6 %) / 330 (72,4 %)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,9 ± 4,6
<b>Begleiterkrankungen</b>	
Koronare Herzkrankheit	213 (46,7 %)
Herzklappenerkrankungen	140 (30,7 %)
Thrombophilie	3 (0,7 %)
Kompromittierte Gerinnung	5 (1,1 %)
Herzrhythmusstörungen	314 (68,9 %)
Strukturelle/ angeborene Herzfehler	39 (8,6 %)
Nierenerkrankungen	70 (15,4 %)
Lungenerkrankungen	67 (14,7 %)
Erkrankungen der großen Gefäße	27 (5,9 %)
Cerebrale Gefäßerkrankung	76 (16,7 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	35 (7,7 %)
Maligne Erkrankungen	81 (17,8 %)
<b>Zustand nach Thrombose</b>	76 (16,7 %)

<b>Zentraler Venenkatheter in der Vorgeschichte</b>	138 (30,3 %)
<b>Nikotinabusus</b>	107 (23,5 %)
<b>Antikoagulation</b>	
Thrombozytenaggregationshemmer	270 (59,2 %)
Vitamin - K - Antagonisten	167 (36,6 %)
<b>Aggregat</b>	
Herzschrittmacher	104 (29,2 %)
ICD	169 (47,5 %)
CRT	83 (23,3 %)
<b>Implantationsseite</b>	296 (83,1 %) links 60 (16,9 %) rechts
<b>Sondenanzahl</b>	201 (56,5 %) 1 - 2 Elektroden 155 (43,5 %) >2 Elektroden
<b>Revisionen</b>	356 (78,1 %)
<b>Implantationsdauer</b>	82,5 ± 75,3 Monate (Spannweite 0 - 414 Monate)

Die Ergebnisse werden als Absolutzahl mit prozentualen Anteil (%), sowie als Mittelwerte +/- Standardabweichung angegeben

Tab. 3: Venographiemerkmale

	<b>Erstimplantationsgruppe (N=100)</b>	<b>Revisionsgruppe (N=356)</b>	<b>Total (N=456)</b>
<b>Patienten ohne Obstruktion</b>	89 (89 %)	249 (69,9 %)	338 (74,1 %)
<b>Patienten mit Obstruktion</b>	11 (11 %)	107 (30,1 %)	118 (25,9 %)
<b>rechts</b>	3 (27,3 %)	19 (17,8 %)	22 (18,6 %)
<b>links</b>	5 (45,4 %)	77 (72 %)	82 (69,5 %)
<b>bilateral</b>	5 (27,3 %)	11(10,2 %)	14 (11,9 %)
<b>Venöse Obstruktion</b>	14	134	148
Vena axillaris	0 (0 %)	4 (3,0 %)	4 (2,7 %)
rechts	0	0	0
links	0	4	4
Vena subclavia	6 (42,9 %)	75 (56,0 %)*	81 (54,7 %)
rechts	5	22	27
links	1	60	61
Vena brachiocephalica	8 (57,1 %)	50 (37,2 %)*	58 (39,2 %)
rechts	3	11	14
links	5	41	46
Vena jugularis interna	0	1 (0,8 %)	1 (0,7 %)
Vena cava superior	0	4 (3,0 %)	4 (2,7 %)

Die Ergebnisse werden als Absolutzahl mit prozentualem Anteil (%) angegeben.  
 Venographie-Befunde: \* In der Patientengruppe vor Revision lagen bei sieben Patienten eine bilaterale Obstruktion der V. subclavia und bei zwei Patienten eine bilaterale Obstruktion der V. brachiocephalica vor.

Tab. 4: Ergebnisse der univariaten Analyse

Parameter	Erstimplantationsgruppe		Revisionsgruppe	
	P (beidseitig)	Quoten- verhältniss	P (beidseitig)	Quoten- verhältniss
Geschlecht	0,0615	1,1691 (m)	0,0724	1,6770 (m)
Zentraler Venenkatheter	0,5364	1,5385	0,5843	0,8490
Koronare Herzkrankheit	0,3302	2,4052	0,1572	1,4230
Herzklappenerkrankungen	0,5209	0,5521	0,6094	0,8655
Thrombophilie	1,000	0,8889	0,0886	
Kompromittierte Gerinnung	1,000	0,8889	<b>0,0076</b>	
Herzrhythmusstörungen	1,000	0,8571	0,8978	0,9461
Strukturelle/ angeborene Herzfehler	0,5125	1,6800	0,8430	0,8698
Niereninsuffizienz	0,7026	1,3816	1,000	0,9623
Lungenerkrankung	1,000	0,5357	0,7432	0,8450
Aneurysma	1,000	0,8842	1,000	0,8738
Cerebrale Gefäßerkrankung	1,000	1,1905	0,1236	1,5878
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0,0779	4,3929	0,1169	1,9436
andere	0,3224	1,9136	0,4671	0,8199

Nikotin	0,7294	1,3846	0,8882	0,9238
Zustand nach Reanimation	0,6500	1,4259	0,2836	1,3296
Vorhofflimmern	<b>&lt;0,0001</b>		0,0653	
Zustand nach Thrombose	0,2038	0,8690	<b>0,0313</b>	<b>1,8871</b>
Maligne Erkrankungen	0,1614	2,5379	0,7499	1,0944
ASS / Clopidogrel	0,2889	3,4848	0,2956	1,2862
Vitamin-K-Antagonisten	0,5025	0,5103	<b>0,0238</b>	<b>1,7152</b>
Aggregat			0,3850	
Implantationsseite			0,3399	1,3791
Sondenanzahl			0,2144	1,3813
Revision / Aufrüstung			0,2397	2,1157
Alter	0,9270	0,997	0,1561	0,988
BMI	0,7194	1,028	0,9122	0,997
Implantationsdauer			<b>&lt;0,0001</b>	<b>1,0000</b>

Risikofaktoren einer venösen Obstruktion. Ergebnisse der univariaten Analyse (exakter Fisher Test und logistische Regression). Statistisch signifikante Ergebnisse sind fett hervorgehoben. (m) bezieht sich auf das männliche Geschlecht

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Aktivierung und Ablauf der Blutstillung an einem verletzten Blutgefäß nach einer Vorlage in Kumar / Abbas / Fausto / Aster, Robbin and Cotran's Pathological Basis of Disease, 8th ed. Saunders / Elsevier 2010

Abb.2: Ablauf der Gerinnungskaskade nach Harrisons Innere Medizin, 18. Auflage

Abb.3: Darstellung der Relative Radiation Level nach Dill et al., 1995

Abb.4: Übersichtstabelle der Aggregateinstellungsmöglichkeit nach NASPE / BPEG-Codierung (Harrisons Innere Medizin, Band 1, 2005)

Abb.5: Receiver Operating Characteristics - Kurve (ROC) für multivariates Model (Pieper et al., 2015).

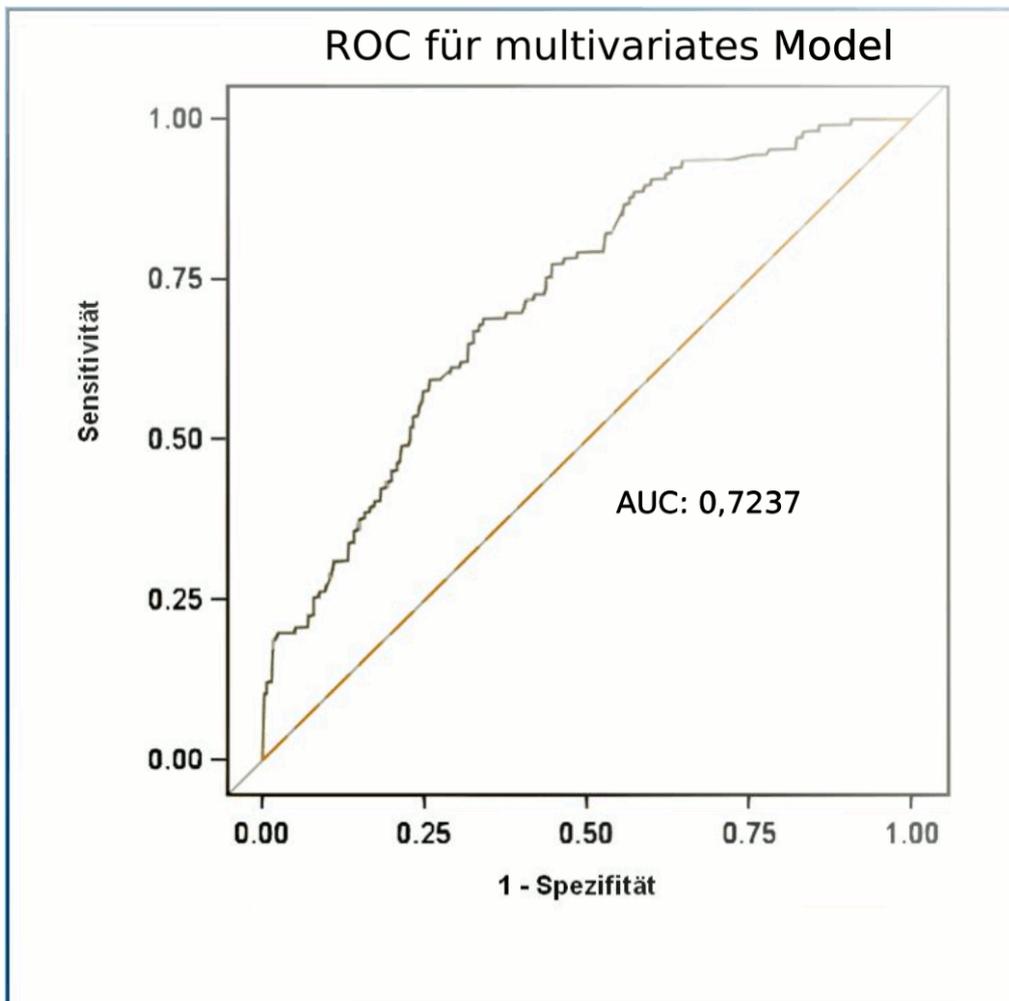


Abb.6: Digitale Subtraktions - Phlebographie eines 67 Jahre alten Patienten vor Revision eines linksseitig implantierten Herzschrittmachers. Die Venographie zeigt normalen Kontrastmittelfluss in der Vena subclavia und Vena brachiocephalica mit Einstrom unkontrastierten Blutes aus der Vena jugularis interna und der oberen Vena cava (Pieper et al., 2015).

Abb.7: (A) Digitale Subtraktions - Phlebographie eines 77 Jahre alten Patienten vor Revision eines linksseitig implantierten Herzschrittmachers. Das Venogram zeigt eine subtotale Obstruktion der linken Vena brachiocephalica mit Füllung von mediastinalen und paravertebralen Kollateralen. Weiterhin kann ein Kollateralfluss über die rechte Vena jugularis interna in die rechte Vena brachiocephalica beobachtet werden (Pieper et al., 2015).

Abb.7: (B) Digitale Subtraktions - Phlebographie eines 60 Jahre alten Patienten vor linksseitiger ICD - Revision. Es zeigt sich eine subtotale Obstruktion der linken Vena brachiocephalica mit Füllung von cervicalen und mediastinalen Kollateralvenen. Normale Darstellung der rechten Vena brachiocephalica und Vena cava inferior (Pieper et al., 2015).

## 8. Literaturverzeichnis

Antonelli D, Turgeman Y, Kaveh Z, Artoul S, Rosenfeld T. Short-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker insertion. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12: 280-282

Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. In: *Haematol BJ*. 2008: 180–190

Bovenschulte H, Schlüter-Brust, K Liebig T, Erdmann E, Eysel P, Zobel C. Kernspintomographie bei Schrittmacherpatienten: Überblick und prozedurales Management. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109: 270-275

Bracke FA, Meijer A, Van Gelder B. Venous occlusion of the access vein in patients referred for lead extraction: influence of patient and lead characteristics. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26: 1649-1652

Bracke FA. Yes we can! But should we? Lead extraction for superfluous pacemaker and implanted cardioverter-defibrillator leads. *Europace*. 2009; 11: 546-547

Brignole M, Auricchio A, Baron- Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2013; 15: 1070-1118

Bulur S, Vural A, Yazıcı M, Ertaş G, Özhan H, Ural D. Incidence and predictors of subclavian vein obstruction following biventricular device implantation. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 29: 199-202

Butter C, HH Minden. *Kardiale Resynchronisationstherapie CRT*. Darmstadt: Steinkopff-Verlag Heidelberg, 2008

Chen SY, Wu N, Gulseth M, LaMori J, Bookhart BK, Boulanger L, Fields L, Schein J. One-year adherence to warfarin treatment for venous thromboembolism in high-risk patients and its association with long-term risk of recurrent events. *J Manag Care Pharm* 2013; 19: 291-301

Costa R, Da Silva KR, Rached R, Martinelli Filho M, Carnevale FC, Moreira LF, Stolf NA. Prevention of venous thrombosis by warfarin after permanent transvenous leads implantation in high-risk patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 247-521

Da Costa SS, Scalabrini Neto A, Costa R, Caldas JG, Martinelli Filho M. Incidence and risk factors of upper extremity deep vein lesions after permanent transvenous pacemaker implant: a 6-month follow-up prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1301-1306

De Cock CC, Vinkers M, Van Campe LC, Verhorst PM, Visser CA. Long-term outcome of patients with multiple (> or = 3) noninfected transvenous leads: a clinical and echocardiographic study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 423-426

Deiml R. *Ausgewählte Themen zur operativen Intensivmedizin*. Hamburg: Rudolf Deiml, 2004

Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V., 2006, Leitlinie zur Implantation von Defibrillatoren, [http://leitlinien.dgk.org/files/2006\\_Leitline\\_Implantation\\_von\\_Defibrillatoren.pdf](http://leitlinien.dgk.org/files/2006_Leitline_Implantation_von_Defibrillatoren.pdf)

Diehm C, Stammler F, Amendt K. Die tiefe Venenthrombose, *dt Ärzteblatt* 94 1997, 6: 301-311

Dill KE, Bennett SJ, Hanley M, Bandyk DF, Gage KL, Gerhard- Herman MD, Gornik HL, Johnson PT, Oliva IB, Ptak T, Steigner ML, Strax R, Rybicki FJ. Upper Extremity Swelling- Expert Panel on Vascular Imaging, *ACR Appropriateness Criteria* 1995: 1-9

Forth W, Henschler D, Rummel W. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 10.Auflage, München: Urban & Fischer, 2009

Galanaud JP, Kahn SR. Postthrombotic syndrome: a 2014 update. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29: 514-519

Goto Y, Abe T, Sekine S, Sakurada T. Long-term thrombosis after transvenous permanent pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1192-1195

Hach-Wunderle V, Konstantinidis S, Riess H, Wildberger JE, Gerlach H, Noppney Th, Schellong S. Venenthrombose und Lungenembolie. *AWMF S2 Leitlinie Angiologie* 2010: 1-48

Haghjoo M, Nikoo MH, Fazelifar AF, Alizadeh A, Emkanjoo Z, Sadr-Ameli MA. Predictors of venous obstruction following pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator implantation: a contrast venographic study on 100 patients admitted for generator change, lead revision, or device upgrade. *Europace* 2007; 9: 328-332

Hammel D, Block M, Borggreffe M, Konertz W, Breithardt G, Scheld HH. Implantation of a cardioverter/defibrillator in the subpectoral region combined with a nonthoracotomy lead system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 367-368

Herold G, *Innere Medizin*. In: Herold G, Hrsg. Herold G. Köln, 2013: 830-836  
Hill SL, Berry RE. Subclavian vein thrombosis: a continuing challenge. *Surgery* 1990; 108: 1-9

Hombach V, Grebe O, Botnar RM. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, Grundlagen- Technik- klinische Anwendung*. New York-Stuttgart: Schattauer, 2004  
Kar AK, Ghosh S, Majumdar A, Mondal M, Dutta I. Venous obstruction after permanent pacing. *Indian Heart J* 2000; 52: 431-433

Kasper DC, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL. *Harrisons Innere Medizin*, Band 1. Berlin: abw- Verlag, 2005

Klinke R, Pape HC, Silbernagel S, *Physiologie*, 5.Auflage, Stuttgart- New York: Thieme, 2005

Kommareddy A, Zaroukian MH, Hassouna HI. Upper extremity deep venous thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 89-99

Korkeila P, Nyman K, Ylitalo A, Koistinen J, Karjalainen P, Lund J, Airaksinen KE. Venous obstruction after pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 199-206

Lickfett L, Bitzen A, Arepally A. Incidence of venous obstruction following insertion of an implantable cardioverter defibrillator. A study of systematic contrast venography on patients presenting for their first elective ICD generatorreplacement. *Europace* 2004; 6: 25-31

Linhart M, Schwab JO, Bellmann B. Prevalence of asymptomatic upper extremity venous obstruction in 302 patients undergoing first implantation of cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34: 684-689

Mandal S, Pande A, Mandal D, Kumar A, Sarkar A, Kahali D, Mazumdar B, Panja M. Permanent pacemaker-related upper extremity deep vein thrombosis: a series of 20 cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35: 1194-1198

Mazzetti H, Dussaut A, Tentori C, Dussaut E, Lazzari JO. Superior vena cava occlusion and/or syndrome related to pacemaker leads. *Am Heart J* 1993; 125: 831-837

Medscape reference, 2016, Deep venous thrombosis: Treatment und Management, <http://emedicine.medscape.com/article/1911303-overview>

Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M, Monreal M. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest* 2008; 133: 143-148

Naehle CP, Kreuz J, Strach K, Schwab JO, Pingel S, Luechinger R, Fimmers R, Schild HH, Thomas D. Safety, feasibility and diagnostic value of cardiac magnetic resonance imaging in patients with cardiac pacemakers and implantable cardioverters/defibrillators at 1.5 T. *Am Heart J* 2011; 161:1096-1105

Naehle CP, Strach K, Thomas D, Meyer C, Linhart M, Bitaraf S, Litt H, Schwab JO, Schild HH, Sommer T. Magnetic resonance imaging at 1.5-T in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 549-555

Oginosawa Y, Abe H, Nakashima Y. Prevalence of venous anatomic variants and occlusion among patients undergoing implantation of transvenous leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 425-428

- Oginosawa Y, Abe H, Nakashima Y. The incidence and risk factors for venous obstruction after implantation of transvenous pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1605-1611
- Otten TR, Stein PD, Patel KC, Mustafa S, Silbergleit A. Thromboembolic disease involving the superior vena cava and brachiocephalic veins. *Chest* 2003; 123: 809-812
- Pahwa R, Kumar A. Persistent left superior vena cava: an intensivist's experience and review of the literature. 2003; 96: 528-529
- Pauletti M, Di Ricco G, Solfanelli S, Marini C, Contini C, Giuntini C. venous obstruction in permanent pacemaker patients: an isotopic study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1981; 4: 36-42
- Pieper CC, Weis V, Fimmers R, Rajab I, Linhart M, Schild HH, Nähle CP. Venous obstruction in asymptomatic patients undergoing first implantation or revision of a cardiac pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator: A retrospective single centre analysis. *Rofo* 2015; 187: 1029-1035
- Porath A, Avnun L, Hirsch M, Ovsyshcher I. Right atrial thrombus and recurrent pulmonary emboli secondary to permanent cardiac pacing--a case report and short review of literature. *Angiology* 1987; 38: 627-630
- Rozmus H, Daubert JP, Huang DT, Rosero S, Hall B, Francis C. Venous Thrombosis and Stenosis after Implantation of Pacemakers and Defibrillators, *Journal of International Cardiac Electrophysiology* 2005; 13: 9-19
- Sakakibara Y, Shigeta O, Ishikawa S, Hiramatsu Y, Jikuya T, Onizuka M, Mitsui T. Upper extremity vein thrombosis: etiologic categories, precipitating causes, and management. *Angiology* 1999; 50: 547-553
- Sanders RJ, Annest SJ. Thoracicoutlet and pectoralis minor syndromes. *Semin Vasc Surg* 2014; 27: 86-117
- Sommer T, Luechinger R, Barkhausen J, Gutberlet M, Quick HH, Fischbach K. Working Group on Cardiovascular Imaging, German Roentgen Society Statement on MR Imaging of Patients with Cardiac Pacemakers, *Rofo* 2015; 187: 777-787
- Sticherling C, Chough SP, Baker RL. Prevalence of central venous occlusion in patients with chronic defibrillator leads. *Am Heart J* 2001; 141: 813-816
- Van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, Schalij MJ, Meinders AE, Huisman MV. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1258-1262
- Winters SL, Curwin JH, Sussman JS, Coyne RF, Calhoun SK, Yablonsky TM, Schwartz JR, Quinlan K. Utility and safety of axillo-subclavian venous imaging with carbon dioxide (CO) prior to chronic lead system revisions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 790-794

Zimmer G, Kreil J. AllEx- Kompendium für die 2 ÄP, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2014

Zuber M, Huber P, Fricker U, Buser P, Jäger K. Assessment of the subclavian vein in patients with transvenous pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2621-2630

## 9. Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, all denjenigen zu danken, die mich bei der Verfassung dieser Arbeit bestärkt und unterstützt haben. Zu Anfang gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. H. H. Schild, der mir mit der Überlassung dieses Themas erst die Möglichkeit der Promotion an der Klinik für Radiologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms- Universität in Bonn ermöglichte. In gleichem Zusammenhang möchte ich mich herzlichst bei PD Dr. med. C. P. Nähle und Dr. med. C. C. Pieper für die Idee und die Betreuung dieser Arbeit bedanken. Vielen Dank für die fürsorgliche Betreuung, die offenen Ohren und den schnellen Email-Kontakt bis in die Schweiz. Herrn Dr. Fimmers vom Biomedizinischen Institut gilt mein besonderer Dank in allen statistischen Angelegenheiten. Ein großes Dankeschön geht auch an die vielen ärztlichen Mitarbeiter der radiologischen Abteilung, die mir ihre Arbeitsplätze zur Verfügung gestellt haben.

Mein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden, ohne die nicht nur das Schreiben dieser Promotion unmöglich, sondern auch das gesamte Studium so nicht umsetzbar gewesen wäre. Ganz besonders möchte ich mich in diesem Zusammenhang bei Michael Niederberger für die vielen Stunden der Korrektur und Anregung bedanken. Ein großes Dankeschön an Sebastian Kindel für seine schnelle und unkomplizierte Unterstützung in Sachen Grafik und auch an Berenike Stürer – du warst eine großartige Hilfe.

Bei Tim Grüber möchte ich mich für seine scheinbar unendliche Geduld bedanken und mich irgendwann revanchieren.

Ich danke euch.

