

Thrombose der Aorta und der Arteriae iliacae internae Überprüfung der Wirksamkeit einer Langzeittherapie mit Marcoumar® an Hand von Gerinnungstests und Ultraschalluntersuchungen

G. Thiébaud, M. Hermann und M. Flückiger

Veterinär-Medizinische Klinik der Universität Zürich
(Direktor: Prof. P. F. Suter)

Einleitung

Thrombotische Veränderungen im Bereich der Aortenendaufzweigung sind als Ursache des intermittierenden Hinkens (Claudicatio intermittens) beim Pferd schon seit langem bekannt und in der Literatur eingehend beschrieben (Azzie, 1983; Edwards und Edward, 1987; Gerhards und Rosenbruch, 1984; Maxie und Physic-Sheard, 1985; Reef et al., 1987; Tithof et al., 1985). Das intermittierende Hinken des Pferdes, ein typisches Symptom der Aortenthrombose, ist in der Regel leicht erkennbar. Wenn die terminale Aorta oder beide Iliakalarterien thrombosiert sind, ist im Verlauf der Belastung eine zunehmende Lahmheit des Pferdes zu beobachten, die bis zum Zusammenbrechen in der Hinterhand führen kann. Durch Ultraschalluntersuchung der terminalen Aorta kann die klinische Diagnose gesichert werden. Zugleich sind dadurch Lokalisation und Ausdehnung der Thromben in der Aorta nachweisbar (Edwards und Edward, 1987; Reef et al., 1987; Tithof et al., 1985).

Da Ätiologie und Pathogenese der Claudicatio intermittens bis heute noch nicht vollständig geklärt sind, werden zur Behandlung die unterschiedlichsten Medikamente mit wechselndem Erfolg eingesetzt. Gerhards und Rosenbruch (1984) bemängeln die häufig ungenügenden Angaben in der Literatur über die Dosierung der Medikamente und die fehlende objektive Überprüfung ihrer Wirkung. Anthelminthika, Dextran 70 oder Androgene gelten heute nicht mehr als die Medikamente der Wahl. Vielmehr wird eine Therapie mit Antikoagulanzen und Fibrinolytika als erfolgversprechend angesehen (Azzie, 1973; Gerhards und Rosenbruch, 1984). Mißerfolge bei der Antikoagulantientherapie * Marcoumar®: Hoffmann-La Roche, Basel.

Zusammenfassung

An Hand eines Fallberichtes einer Thrombose der Aorta und der Arteriae iliacae internae bei einem Deckhengst werden Symptome, Diagnose und Therapie der Claudicatio intermittens mit Episoden von akuten Thromboembolien beschrieben. Insbesondere wird auf die Behandlung mit Heparin und auf die Resultate der Langzeitprophylaxe mit Marcoumar® eingegangen. Wiederholte transrektale sonographische Untersuchungen belegten, daß sich trotz klinischer Besserung während der Behandlung weder Größe noch Ausdehnung des Aortenthrombus veränderten. Der Grund für die klinische Besserung liegt vermutlich in der Auflösung des Thromboembolus und/oder der Entwicklung eines Kollateralkreislaufes.

Aortic and internal iliac arterial thrombosis – the effectiveness of longterm treatment with Marcoumar® controlled by coagulation tests and ultrasonographic examinations

Based on a case report of aortic and internal iliac arterial thrombosis in a breeding stallion symptoms, diagnosis and therapy of intermittent claudication with episodes of acute thromboembolism are described. Heparin treatment and longterm results of prophylaxis with Marcoumar® are discussed in detail. Repeated rectal sonographic examinations indicate that size and extent of the aortic thrombosis were not influenced by the treatment despite clinical improvement. Clinical improvement was probably caused by resolution of the thromboembolus and/or development of collateral circulation.

werden von Gerhards und Rosenbruch (1984) vor allem auf eine falsche Indikationsstellung und eine fehlerhafte Dosierung der Medikamente zurückgeführt. Kontrollierte Bewegung der Pferde soll die Ausbildung einer kollateralen Blutversorgung fördern (Gerhards und Rosenbruch, 1984). Der Erfolg einer Therapie wird hauptsächlich an Hand der Besserung der klinischen Symptome beurteilt. Veränderungen der ursächlichen Thromben als Reaktion auf die Therapie werden nicht erwähnt (Azzie, 1973; Deykin, 1982; Gerhards und Rosenbruch, 1984; Maxie und Physic-Sheard, 1985). Im folgenden Fallbericht wird der Krankheitsverlauf bei einem Deckhengst mit Thrombosen der terminalen Aorta und der Arteriae iliacae internae und mit akuten thromboembolischen Schüben geschildert. Die Langzeitbehandlung wurde mit Marcoumar®* durchgeführt. Schwerpunkt dieser Arbeit ist die Kontrolle der Wirkung der eingesetzten Medikamente mittels regelmäßiger Bestimmung der Blutgerinnung und wiederholter Ultraschalluntersuchung der Aorta abdominalis und der Arteriae iliacae.

Kasuistik

Anamnese

Ein 15jähriger Vollblutdeckhengst wurde wegen einer perakuten Lahmheit hinten rechts und Kolikerscheinungen notfallmäßig in die Veterinär-Medizinische Klinik der Universität Zürich eingewiesen. Bereits 15 Tage vor der Einlieferung war während der Arbeit eine zunehmende Lahmheit hinten rechts festgestellt worden. Das Pferd konnte damals kaum mehr in den Stall zurückgeführt werden. Nach Injektion eines entzündungshemmenden Medikamentes verschwanden die Symptome in wenigen Minuten, und das Pferd verhielt sich in den folgenden Tagen wieder völlig normal.

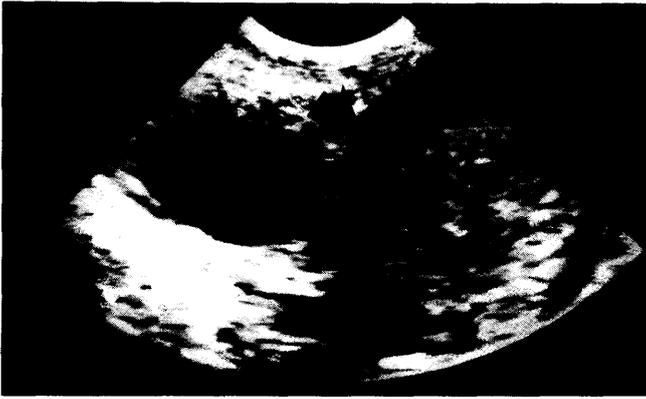


Abb. 1: Sonographisches Querschnittbild der Aorta (rechts) und der Arteria iliaca externa sinistra (links), 5-MHz-Sektorschallkopf, transrektal. Die Aorta ist praktisch vollständig von einem echodichten (hellen) Thrombus ausgefüllt. Blutfluß ist nur noch entlang der Gefäßwand erkennbar (Pfeil). In der Arteria iliaca externa sinistra ist ein homogenes, echoarmes (dunkles) Binnenecho zu sehen. Es ist durch fließendes Blut verursacht.

Status praesens

Bei der Eintrittsuntersuchung war der Allgemeinzustand des Hengstes stark beeinträchtigt. Er war sehr aufgereggt, schwitzte stark und zeigte hochgradige Schmerzsymptome. Die periphere Wärme war herabgesetzt. Die Herzfrequenz betrug 108/Min., die Schleimhäute waren gerötet und injiziert. Darmperistaltik ließ sich auskultatorisch nicht wahrnehmen. Der Hengst hinkte hinten rechts stark und entlastete diese Gliedmaße häufig. Unterhalb des Sprunggelenkes fühlte sich die rechte Hintergliedmaße kühler an. Eine Beurteilung der Pulsation der Digitalarterien war nicht möglich, da der Hengst zunehmend unruhiger wurde. Die manuelle rektale Untersuchung ergab keinen anomalen Befund. Eine transrektale Ultraschalluntersuchung der Aorta und ihrer Endaufzweigung mit einem Gerät ATL Mark 300 IC und einer Sektorsonde von 5/7,5 MHz wurde am leicht sedierten Hengst durchgeführt. Dabei konnte ein Thrombus in der terminalen Aorta mit Verzweigung in beide Arteriae iliacae internae dargestellt werden. Der Thrombus entsprang dem Aortenboden 20 cm kranial der terminalen Aufzweigung und verlegte auf Höhe des Abgangs der Arteriae iliacae internae das Aortenlumen fast vollständig. Nur entlang der Aortenwände war noch Blutfluß erkennbar (Abb. 1). Die Arteria iliaca interna sinistra war zu rund 50 %, die Arteria iliaca interna dextra zu rund 80 % thrombosiert (Abb. 2). In der Arteria iliaca interna dextra war der geschichtete Aufbau des Thrombus deutlich erkennbar (Abb. 3). Auf Grund dieser Untersuchungsbeefunde wurde die Diagnose einer Thromboembolie mit partieller oder totaler Verlegung einer Arterie der rechten Hintergliedmaße durch einen Embolus aus der Aorta abdominalis oder der rechten Arteria iliaca interna gestellt.

Die Laboruntersuchungen des Blutes ergaben erhöhte Serumaktivitäten der Kreatinkinase (CK, 6297,0 U/l; Normalwert: 87 bis 270 U/l) und der Aspartat-Aminotransferase (ASAT, 9020,0 U/l; Normalwert: 195 bis 334 U/l). Im Gerinnungsstatus war eine Verlängerung der Prothrombinzeit (PT, 19 Sek.; Normalwert: 8 bis 14 Sek.) feststell-

bar. Das Blutbild zeigte keine Veränderungen.

Therapie

Der Patient wurde während der ersten 10 Tage der Hospitalisation mit Heparin (Natriumheparinat, 25 000 I.E./ml) subkutan behandelt. In den ersten 4 Tagen wurden jeweils 33 I.E. pro kg Körpergewicht alle acht Stunden verabreicht, in den folgenden 6 Tagen jeweils 58 I.E. pro kg Körpergewicht alle acht Stunden. Vom 11. Tag an wurde eine Kumintherapie mit Phenprocoumon (Marcoumar®) eingeleitet. Die initiale Dosis betrug 0,25 mg pro kg Körpergewicht. Die Verabreichung erfolgte per os in Form von Tabletten à 3 mg Marcoumar®. Am 12. Behandlungstag erhielt der Patient keine Medikamente, am 13. Tag wurden wiederum 0,25 mg pro kg Körpergewicht Kumin verabreicht. Vom 14. Tag an wurde die tägliche Dosis von der PT abhängig gemacht. Die unterschiedlichen Dosierungen sind in Abb. 5 dargestellt.

Weiterer Verlauf

In den ersten Tagen war eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes des Hengstes zu verzeichnen. 4 Tage nach Klinikeintritt zeigte er in Ruhe keine Schmerzsymptome mehr und belastete seine recht Hintergliedmaße wieder normal. Die periphere Wärme der distalen Gliedmaße blieb jedoch weiterhin leicht reduziert. 3 Wochen nach der Einlieferung waren beide Hintergliedmaßen gleich warm, und die Pulsation der Digitalarterien links und rechts war vergleichbar. Einzig eine leichte Muskelatrophie der rechten Kruppenmuskulatur war sichtbar. Im Schritt zeigte das Pferd keine Lahmheit mehr, deshalb wurde es täglich im Schritt bewegt, anfänglich während 15 Minuten mit Steigerung bis zu ca. 30 Minuten. Nach 1monatigem Klinikaufenthalt wurde der Hengst entlassen. Im Gestüt wurde die Belastung weiterhin zunehmend gesteigert. In der gleichen Decksaison deckte er insgesamt 5mal, erstmals 2 Monate nach der akuten Krankheitsphase.

5 Monate nach dem ersten akuten Krankheitsschub wurde der Hengst zur Kontrolluntersuchung in der Klinik vorge-

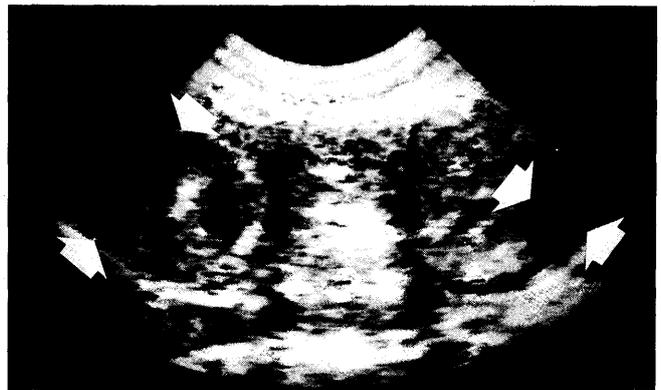


Abb. 2: Sonographisches Querschnittbild der Arteria iliaca interna sinistra (links) und dextra (rechts), 7,5-MHz-Sektorschallkopf, transrektal. In beiden Arterien sind große echodichte (helle) Thromben erkennbar. Die Zonen mit fließendem Blut sind als echoarme (dunkle) ovoide Bezirke (Pfeile) vom Thrombus abgegrenzt.

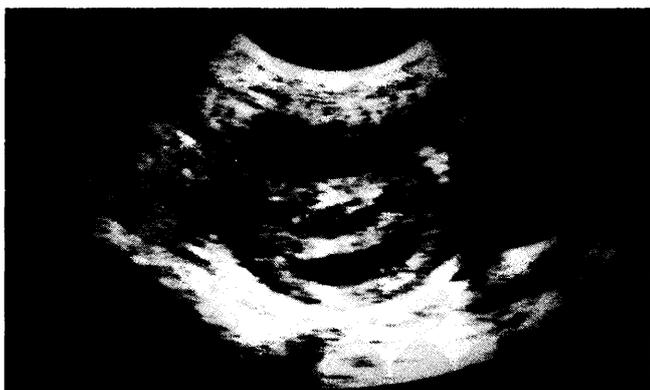


Abb. 3: Detailaufnahme der Arteria iliaca interna dextra im Querschnitt, 7,5-MHz-Sektorschallkopf, transrektal. Die sichelförmigen echoarmen (dunklen) Zonen mit fließendem Blut sind deutlich von den echodichten (hellen) Thrombussepten abgrenzbar.

stellt. Es war lediglich noch eine leichte Trablähmheit hinten rechts vorhanden. 1 Monat später, das heißt 6 Monate nach dem ersten Krankheitsschub, erlitt der Hengst einen Rückfall mit der gleichen Symptomatik wie beim erstmal, wobei die Symptome weniger schlimm waren und nach 24 Stunden spontan wieder verschwanden. Bei der klinischen Untersuchung am folgenden Tag war die periphere Wärme im distalen Teil der rechten Hintergliedmaße wieder vermindert. Zudem war eine im Schritt und Trab auftretende Lahmheit der betroffenen Gliedmaße sichtbar. Die Marcoumar®-Therapie wurde weitergeführt, die Dosierung aufgrund der PT (Abb. 5) angepaßt.

Kontroll-Ultraschalluntersuchungen 1, 5, 6 und 9 Monate nach dem ersten Krankheitsschub zeigten unveränderte partielle Verlegung der Arteria iliaca interna durch Thrombusmaterial (Abb. 4).

1 Jahr nach dem ersten Krankheitsschub ist der Allgemeinzustand des Hengstes sehr gut. Einzig eine leichte Trablähmheit ist nach Angaben des Besitzers noch sichtbar. Der Hengst hat in der diesjährigen Decksaison bereits wieder mehrere Stuten gedeckt.

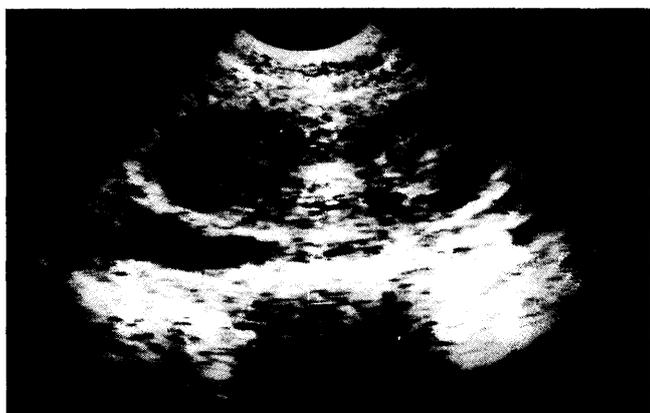


Abb. 4: Sonographisches Querschnittbild der Arteria iliaca interna sinistra (links) und dextra (rechts), 5-MHz-Sektorschallkopf, transrektal, 9 Monate nach dem ersten Krankheitsschub. Das Lumen der Arteria iliaca interna dextra ist weiterhin zum großen Teil verlegt. Der echodichte (helle) Thrombus zeigt einen geschichteten Aufbau mit sichelförmigen (dunklen) Aussparungen, wo das Blut fließt. Auch das Lumen der Arteria iliaca interna sinistra ist immer noch zu mindestens 50 % durch einen Thrombus (hell) verschlossen.

Diskussion

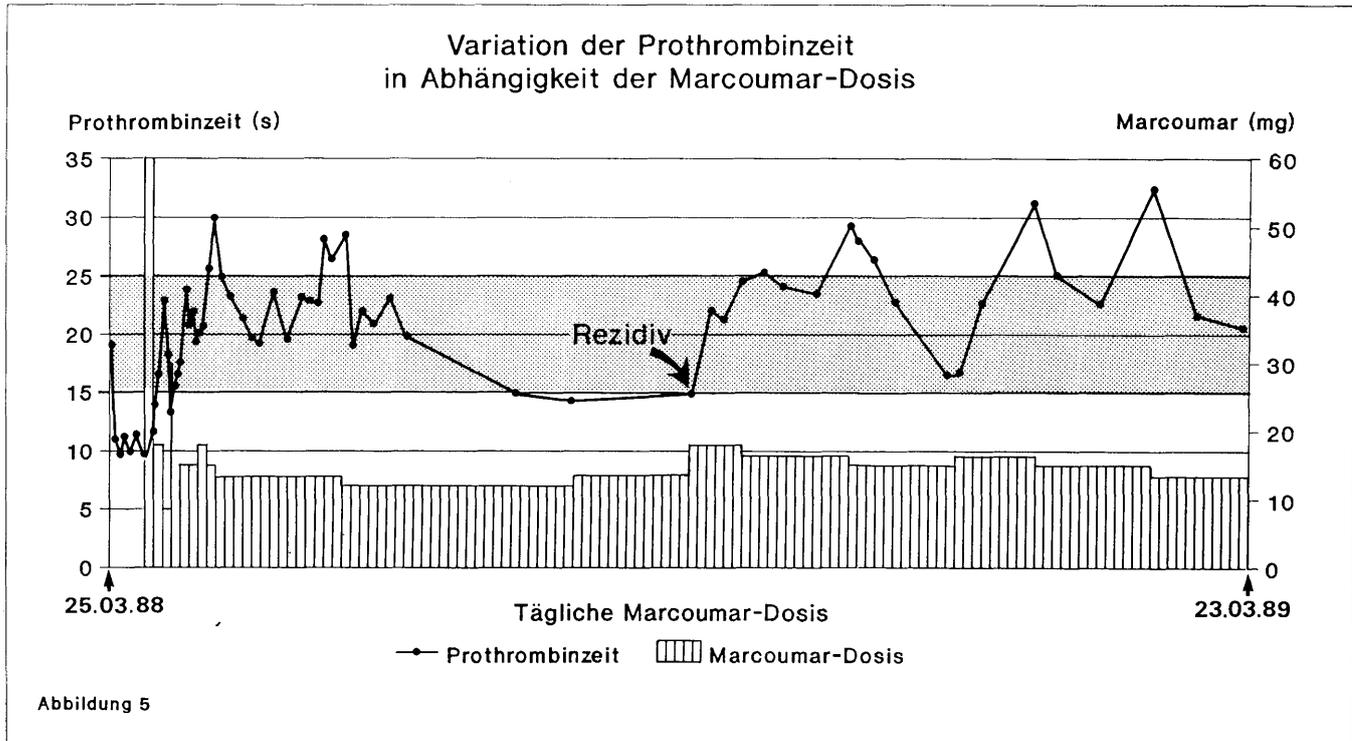
Die medikamentelle Behandlung von arteriellen oder venösen Gefäßverschlüssen besteht in der Applikation von Antikoagulanzen oder Fibrinolytika, wobei Heparin und Kumarinderivate als wirksamste Medikamente bezeichnet werden (Deykin, 1982; Barnes, 1982). Die Wirkungsweisen dieser Medikamente unterscheiden sich voneinander und bestimmen damit ihren therapeutischen Einsatz.

Heparin, gebunden an seinen Kofaktor Antithrombin III, neutralisiert die Gerinnungsfaktoren IXa, Xa, XIa, XIIa und Thrombin. Die Wirkung tritt sofort ein, wobei entweder die Bildung von Thromben oder, bei schon bestehenden Thromben, ihr Wachsen verhindert wird (Deykin, 1982). Der Einsatz von Heparin ist demzufolge bei sich bildenden venösen Thromben oder bei akuten thromboembolischen Gefäßverschlüssen indiziert. Die zahlreichen Nebenwirkungen der Langzeit-Heparintherapie verhindern eine Anwendung über längere Zeit. Generell wird eine Heparintherapie nicht länger als 10 Tage durchgeführt (Deykin, 1982). Danach wird eine Kumarintherapie empfohlen, wobei die Behandlung mit beiden Medikamenten in der Übergangsphase überlappen sollte (Barnes, 1982; Deykin, 1982). Die Kumarinderivate als Vitamin-K-Antagonisten verhindern die Biosynthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber. Da ihre Wirkung nicht sofort eintritt, sind sie zur initialen Behandlung bei akuten venösen oder arteriellen Gefäßverschlüssen nicht indiziert. Kumarinderivate werden vorwiegend zur Prophylaxe von rezidivierenden arteriellen Thromboembolien eingesetzt (Deykin, 1982; Barnes, 1982).

Die Behandlung mit Antikoagulanzen muß wegen des Risikos des Verblutens durch Gerinnungstests überwacht werden. Dabei ist die Erhebung eines Gerinnungsstatus vor der erstmaligen Applikation des Antikoagulans absolut notwendig. Die gebräuchlichsten Tests sind die PTT (partielle Thromboplastinzeit), die PT (Prothrombinzeit, Quick-Wert), TT (Thrombinzeit) und die Bestimmung der Thrombozytenzahl.

Die Heparinbehandlung wird durch Bestimmung der PTT überwacht. Der therapeutische Bereich ist erreicht, sobald die PTT doppelt so lang ist wie der Ausgangswert. Bei der Heparintherapie ist auch die TT verlängert; zudem ist nach einigen Tagen eine vorübergehende Thrombozytopenie feststellbar (Barnes, 1982).

Die Überwachung der Kumarintherapie erfolgt am besten mittels der PT, des sogenannten Quick-Wertes. Mit diesem Test werden, nebst anderen Gerinnungsfaktoren, die Faktoren II, VII und X, deren Synthese durch Kumarine gehemmt wird, erfaßt. Bei der Kumarintherapie wird eine 1,5- bis 2,5fache Verlängerung der PT angestrebt (Deykin, 1982; O'Reilly, 1982; Scott et al., 1980; Barnes, 1982). Zu Beginn der Behandlung ist eine tägliche Überwachung der PT so lange notwendig, bis die optimale Erhaltungsdosis, die je nach Präparat und Patient variiert, ermittelt worden ist. Später genügen wöchentliche oder monatliche Kontrollen der PT.



Der klinische Krankheitsverlauf beim vorgestellten Hengst läßt folgende Schlüsse zu:

- Die Behandlung mit dem Antikoagulans Marcoumar® hat die Größe der Thromben in den Aa. iliacae internae und in der Aorta abdominalis nicht beeinflusst. Ein weiteres Wachsen der Thromben und erneute arterielle Embolien sind jedoch nicht aufgetreten. 6 Monate nach den ersten Symptomen trat trotz unveränderter Dosierung von Marcoumar® ein Rückfall auf. Dieser ist vermutlich auf eine zu geringe, an eine momentan erhöhte Gerinnungstendenz des Blutes nicht adaptierte Dosierung des Medikamentes zurückzuführen (Abb. 5).

- Die PT sollte regelmäßig mindestens alle 15 Tage kontrolliert werden, denn die Dosierung für Marcoumar® richtet sich nach deren Wert und muß entsprechend angepaßt werden. Die beobachtete große Variationsbreite des PT-Wertes bei gleicher Dosierung des Medikamentes ist auf uns nicht bekannte Einflüsse zurückzuführen.

- Die transrektale Ultraschalluntersuchung der Aorta und ihrer Endaufzweigung ist eine gute Hilfe bei der Diagnosestellung und zur Überwachung des Krankheitsverlaufes (Edwards und Edward, 1987). Größe und Ausdehnung eines Thrombus in der terminalen Aorta lassen sich damit genau erfassen. Zusätzlich kann beurteilt werden, wie weit das Lumen der abgehenden Aa. iliacae internae und externae an ihrem Ursprung durch Thrombusmaterial verlegt ist. Die Ausdehnung der Thromben in den Iliakarterien kann aber nicht voll erfaßt werden, da nur ihre proximalen Abschnitte sonographisch dargestellt werden können. In unserem Fall war auch eine Aussage über das Alter des Thrombus möglich. Ein geschichteter Thrombus mit Anzeichen von Rekanalisation, wie wir ihn bei diesem Pferd beobachten konnten, ist mindestens ein Monat alt, häufig aber viel älter. Solche gut organisierten und von Bin-

degewebe durchsetzten Thromben lassen sich mit Medikamenten nicht mehr auflösen. Die unveränderte Größe der Thromben in den Aa. iliacae externae nach der mehrmonatigen Therapie bestätigen dies. Die klinische Verbesserung des Allgemeinzustandes des Patienten ist also nicht auf eine Regression der Thrombusgröße und -ausdehnung zurückzuführen, sondern vielmehr auf die Ausbildung eines Kollateralkreislaufes im betroffenen Versorgungsgebiet und eventuell auf eine partielle Auflösung oder Rekanalisation des abgeschwemmten Thromboembolus.

- Folglich ist die Behandlung des Hengstes mit Marcoumar® eine Prophylaxe, um einerseits das erneute Auftreten von Embolien und andererseits das Wachsen des Thrombus zu verhindern. Sie darf nicht als kurativ betrachtet werden, da der Thrombus nicht beeinflusst wird. Bei der Ausbildung eines Kollateralkreislaufes scheint die progressive Zunahme der Belastung wichtiger zu sein als die durch die verabreichten Medikamente veränderte Fließeigenschaft des Blutes. Analoge Erkenntnisse liegen aus der Humanmedizin vor (Edwards und Edward, 1987; Barnes, 1982).

Literatur

- Azzie, M. A. J. (1973): Some observations on equine aortic/iliac thrombosis. A study of clinical diagnosis, comparative pathology with the strongyle mesenteric aneurysm, chemopathology, aetiology, and possible therapy. Vet. Med. Diss., Universität Zürich.
- Barnes, R. W. (1982): Peripheral arterial occlusive disease. In Colman, R. W., Hirsch, J., und Marder, V. S. (Hrsg.): Hemostasis and Thrombosis. JB Lippincott, Philadelphia, 919-921.
- Deykin, D. (1982): Anticoagulant therapy. In Colman, R. W., Hirsch, J., und Marder, V. S. (Hrsg.): Hemostasis and Thrombosis. JB Lippincott, Philadelphia, 1000-1012.

Edwards, G. B., und Edward, Allen W. (1987): Aorto-iliac thrombosis in two horses. Clinical course of the disease and use of realtime ultrasonography to confirm diagnosis. *Equine vet. J.* 19, 384-387.

Gerhards, H., und Rosenbruch, M. (1984): Intermittierendes Hinken beim Pferd. Diskussion ätiologischer und therapeutischer Aspekte an Hand eines Fallberichtes. *Prakt. Tierarzt* 65, 645-655.

Maxie, M. G., und Physic-Sheard, P. W. (1985): Aortic-iliac thrombosis in horses. *Vet. Pathol.* 22, 238-249.

O'Reilly, R. A. (1982): Vitamin K Antagonists. In Colman, R. W., Hirsch, J., und Marder, V. S. (Hrsg.): Hemostasis and Thrombosis. JB Lippincott, Philadelphia, 955-961.

Reef, V. B., Roby, K. A., Richardson, D. W., Vaala, W. E., und Johnston, J. K. (1987): Use of ultrasonography for the detection of aortic-iliac thrombosis in horses. *JAVMA* 190, 286-288.

Scott, E. A., Byars, T. D., und Lamar, A. M. (1980): Warfarin anticoagulation in the horse. *JAVMA* 177, 1146-1151.

Tithof, P. K., Rebbun, W. C., und Dietze, A. E., (1985): Ultrasonographic diagnosis of aorta-iliac thrombosis. *Cornell Vet.* 75, 540-544.

Dr. M. Hermann, Veterinär-Medizinische Klinik
Winterthurerstraße 260
CH-8057 Zürich

Herrn Dr. med. Ernst Schneider von der Medizinischen Poliklinik des Universitätsspitals Zürich sei an dieser Stelle herzlich für seine Mithilfe bei der Interpretation der Ultraschallbefunde gedankt.

Der richtige Durchblick.

NEU

SONOVET II:

Wie Sie in Ihrer Praxis fernsehen, für die Gesundheit Ihrer Patienten, ohne Strahlenbelastung und ohne Zeitbegrenzung.

SONOVET II:

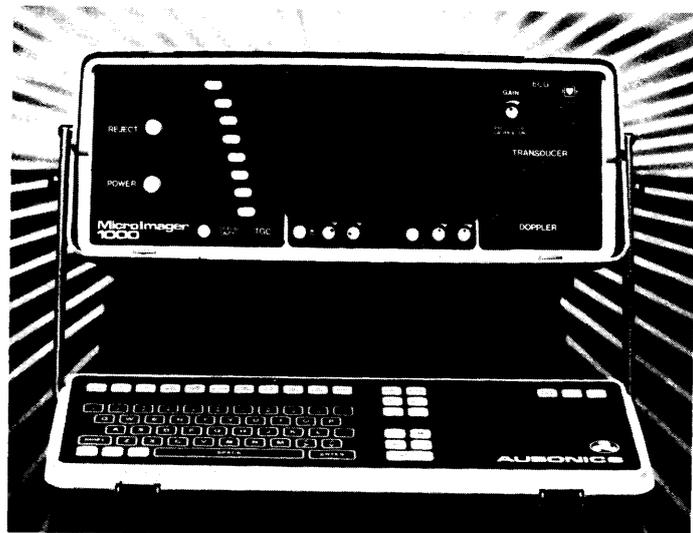
Das ideale Ultraschallgerät für die Groß- und Kleintierpraxis.

Schallköpfe von 2,5 bis 7,5 MHz für Internistik, Gynäkologie, Orthopädie.

Rufen Sie uns an und fragen nach unseren interessanten Einführungsbedingungen.

Kauf, Finanzierung oder Leasing – Ihr Fachhändler ist der richtige Partner!

Alleinvertrieb in der BRD für den Bereich Tiermedizin:
Vet.-Instrumente – Praxisbedarf
Eltastraße 8, D-7200 Tuttlingen
Telefon (07461) 72054
Telex 762583



VET Eickemeyer