

Aus der
Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hubert Schelzig

**Akute infragenuale Ischämie -
Bedeutung der infragenualen Freilegung und selektiven
Thrombembolktomie der
Arteria poplitea sowie der Unterschenkelarterien**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Rufat Gulmaliyev

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Barbara-Therese Weis-Müller

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Amin Polzin

Zusammenfassung

Eine akute arterielle Ischämie ist eine extremitäten- und manchmal auch lebensbedrohende Erkrankung. Wir wenden bei einem akuten Verschluss der popliteokruralen Strombahn eine selten beschriebene Operationsmethode an.

Wir wollten wissen, wie das Überleben und die Majoramputationsrate nach infragenualem Zugang und selektiver Thrombektomie eines akuten popliteokruralen Verschlusses sind und welche Faktoren einen Einfluss auf den Verlauf haben. In unserer Studie wurden 80 Patienten mit 90 akut ischämischen Beinen retrospektiv erfasst, die in der Klinik für Gefäßchirurgie und Angiologie, Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach vom 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2019 über einen infragenualen Zugang operiert und thrombektomiert wurden.

Bezogen auf die Patienten haben in den ersten 30 Tagen 74 von 80 Patienten mit erhaltener Extremität überlebt (92 %). Das 1, 3 und 5 Jahre amputationsfreie Überleben betrug nach Kaplan Meier 75, 68 und 64 Prozent respektive. In der Hazard Ratio Analyse und der Cox-Regressionsanalyse für das amputationsfreie Überleben wirkten sich die prä- und postoperative Einnahme eines NOAKs und die postoperative Einnahme eines Statins signifikant positiv aus. Einen signifikant negativen Einfluss hatten dagegen ein Vorhofflimmern, ein Malignom, eine KHK und im Trend auch eine Niereninsuffizienz. Die 30-Tage primäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion betrug 93 %. Die 1, 3 und 5 Jahre primäre Offenheit betrug nach Kaplan Meier 81 %, 77 % und 69 % respektive. In der Cox-Regressionsanalyse hatte lediglich die postoperative Einnahme eines NOAK einen positiven Effekt. Keiner der anderen Parameter hatte einen signifikanten Einfluss.

Die infragenuale selektive Thrombektomie ist eine sichere und erfolgsversprechende Operationsmethode bei der Behandlung der akuten popliteokruralen Ischämie. Die 30-Tageergebnisse für die primäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion, den Beinerthalt und das Überleben sind gut. Die Einflussgrößen auf das amputationsfreie Langzeitüberleben stehen in Einklang mit den in der Literatur bekannten Parametern, die die Behandlungsergebnisse bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankung beeinflussen.

Summary

Acute arterial ischemia is an extremity and sometimes life-threatening disease. We use a rarely described surgical method for acute occlusion of the popliteal and crural vessels.

We wanted to know how the survival rates and major amputation rates are after infragenuous access and selective thrombectomy of an acute popliteocrural occlusion and the factors that have an influence on the outcome.

Our study retrospectively recorded 80 patients with 90 acute ischemic legs who underwent surgery and thrombectomy via an infragenuous access at the Department of Vascular Surgery and Angiology, Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach, Germany, from January 01, 2011, to December 31, 2019. In terms of patients, 74 out of 80 patients survived with a preserved limb in the first 30 days (92 %). According to Kaplan Meier, the 1-, 3- and 5-year amputation-free survival was 75, 68, and 64 percent, respectively. In the hazard ratio analysis and cox proportional hazards regression analysis for amputation-free survival, pre- and postoperative use of a NOAC and postoperative use of a statin had a significant positive effect. On the other hand, atrial fibrillation, malignancy, coronary heart disease (CHD), and a trend toward renal insufficiency had a significant negative effect. The 30-day primary patency of the vascular reconstruction was 93 %. The 1-, 3-, and 5-year primary patency was 81, 77, and 69 %, respectively, according to Kaplan Meier. The postoperative use of NOAC had a positive impact on primary patency, whereas none of the other analyzed parameters showed a significant effect.

Infragenuous selective thrombectomy is a safe and promising surgical method in treating acute popliteocrural ischemia. The 30-day results for primary patency, limb salvage and survival are good. The variables influencing amputation-free long-term survival are consistent with the parameters known in the literature, which influence treatment outcomes in peripheral arterial disease.

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
Abb.	Abbildung
ABI	Ankle Brachial Index
ACT	Activated clotting time
ACVB	Aortokoronarer Venenbypass
Amarcumar	Marcumar® bei der Aufnahme
ASS	Acetylsalicylsäure
ATA	Arteria tibialis anterior
BMI	Body-Mass-Index
CHD	Coronary Heart Disease
CT	Computertomografie
CTA	Computertomografie-Angiografie
COX	Cyclooxygenasen
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
Emarcumar	Marcumar® bei der Entlassung
Fr	French
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
J	Jahre
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M	Muskulus (Muskel)
III	

Marcumar®	Phenprocoumon
MRA	Magnetresonanztomografie
n	numerus, Zahl
N	Nervus
NI	Niereninsuffizienz
NOAK	neue orale Antikoagulantien
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzniveau
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
T	Tage
Tab	Tabelle
TEA	Thrombendarterektomie
TEE	Transösophageale Echokardiografie
TTF	Trunkus tibiofibularis
z. B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Ziele der Arbeit	4
2	Methoden und Material	5
2.1	Methoden	
2.1.1	Patientenselektion	5
2.1.2	Datenerhebung	6
2.1.3	Nachuntersuchung	6
2.1.4	Statistische Aufbereitung	7
2.1.5	Statistische Methoden	8
2.1.6	Operationstechnik	9
2.2	Material, Patientengut	13
2.2.1	Allgemeine Patientendaten	13
2.2.2	Altersverteilung	15
2.2.3	Vorerkrankungen	16
2.2.4	Präoperative Antikoagulation	18
2.2.5	Postoperative Antikoagulation	19
2.2.6	Klinische Stadien	19
2.2.7	Anamnesedauer	20
2.2.8	Vaskuläre Diagnostik	20
2.2.9	Operationstechnik und intraoperative Befunde	21
3	Ergebnisse	25
3.1	30-Tageergebnisse	25
3.2	Langzeitergebnisse	25
3.3	Postoperatives Überleben	27
3.4	Amputationsfreies Überleben	33

V

3.5	Amputations- und reoperationsfreies Überleben	38
3.6	Primäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion	44
3.7	Sekundäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion	48
4	Diskussion	50
5	Literaturverzeichnis	59
6	Anhang und Begriffsdefinitionen	66

Einleitung

Bei einem akuten Beinarterienverschluss klagen die Patienten über einen plötzlich einschließenden Beinschmerz. Bestehen keine präformierten Kollateralen, die den Arterienverschluss überbrücken ist die Durchblutungsstörung (Ischämie) „komplett“ und es fließt kein Blut mehr in die distal (unterhalb) des Verschlusses gelegenen, abhängigen Partien der Extremität. Innerhalb kürzester Zeit gerinnt das Blut in den Schlagadern (Arterien), die das sauerstoff- und nährstoffreiche Blut zur Bein- und Fußmuskulatur transportieren. Als Folge davon wird das Bein blass und kühl. Typisch sind stärkste Schmerzen, gefolgt von Taubheit und Lähmung der abhängigen Partien [1]. Das Krankheitsbild kann so schwerwiegend verlaufen, dass der Patient in einen lebensbedrohlichen Schockzustand gerät. Bei einer „inkompletten“ Ischämie sind zwar die Hauptadern verlegt, über kleine Umgehungskreisläufe (Kollateralen) fließt jedoch noch etwas Blut in die abhängigen Partien, sodass die Auswirkungen der Durchblutungsstörung weniger ausgeprägt sind und etwas verzögert ablaufen [2].

Die Arbeitsgruppe um Florian Simon hat sich wissenschaftlich mit den Folgen der akuten Minderdurchblutung auf zellulärer Ebene auseinandergesetzt [3]. Bei der akuten Ischämie, vor allem auf dem Boden einer Embolie, bestehen keine Kollateralkreisläufe. Dies führt zu einem Mangel an Sauerstoff in den abhängigen Partien, was zunächst den Mitochondrienstoffwechsel schädigt und dann relativ schnell zu einem irreversiblen Zellschaden mit daraus resultierender Elektrolytdysbalance und einem pH-Abfall führt. Die Zellapoptose mit Zellnekrose und Inflammation des umgebenden Gewebes wird eingeleitet. In der Reperfusionphase nach einer erfolgreichen Revaskularisation, unterhalten freie Sauerstoffradikale, über den jetzt wieder verfügbaren Sauerstoff, den Prozess. Darüber hinaus wird Flüssigkeit in den Extrazellularraum abfiltriert, während das Gefäßbett weiterhin gestört ist, nicht auf vasodilatative Substanzen reagiert und dadurch der periphere Widerstand erhöht und der Blutfluss vermindert ist. Dieser Circulus vitiosus unterhält die Sauerstoffschuld im Gewebe [3].

Der akute arterielle Gefäßverschluss kann mehrere Ursachen haben [2, 4, 5]. Ausgangspunkt ist häufig eine arterielle Embolie. Ein Blutgerinnsel wird mit dem Blutstrom verschleppt, bleibt an Gefäßengungen hängen und blockiert den Blutfluss. Durch die Stase gerinnt das Blut oberhalb (proximal) und auch unterhalb des Gefäßverschlusses, wenn das Gefäß distal des Verschlusses nicht durch Kollateralen perfundiert wird. Es kommt zur arteriellen Appositionsthrombose (Anlagerungsgerinnsel) mit langstreckigem Verschluss von Transportarterien. Ursache der arteriellen Embolie ist meist eine Herzrhythmusstörung, das Vorhofflimmern. Die Vorhöfe kontrahieren sich ungeordnet und entleeren sich nicht mehr vollständig, weshalb das Blut in den Vorhöfen steht und sich Blutgerinnsel bilden, die dann plötzlich ausgeworfen werden können und zur Embolie führen [6, 7]. Seltener Emboliequellen sind Gefäßveränderungen in vorgeschalteten Gefäßen, wie Plaques oder paraneoplastische Embolien. Aneurysmen, z. B. eine Aussackung der Kniekehlenarterie (Aneurysma der Arteria poplitea), neigen ab einer gewissen Größe zur Thrombose und Embolie in die Unterschenkelarterien. Sehr selten sind paradoxe Embolien, wenn im Rahmen einer tiefen Beinvenenthrombose Thromben über bei ein offenes Foramen ovale in den arteriellen Kreislauf gelangen [2, 4, 5, 7-11]. Eine arterielle Thrombose (Gerinnsel) kann auf dem Boden eines arteriosklerotisch vorgeschädigten Gefäßes entstehen. In einer vorbestehenden Gefäßenge kommt es dabei zu einer lokalen arteriellen Thrombose und nachfolgend ebenfalls zu einer arteriellen Appositionsthrombose [2, 4]. Häufiger wird eine akute Beinischämie auch durch einen Verschluss vorausgegangener Gefäßrekonstruktionen, wie z. B. Bypassanlagen hervorgerufen [2, 4].

Eine akute Beinischämie ist eine die Extremitäten bedrohende und in letzter Konsequenz sogar lebensbedrohliche Erkrankung. Die Durchblutung der Extremität muss so schnell wie möglich wiederhergestellt werden. Schon nach sechs Stunden tritt ein irreversibler Schaden ein, die Muskulatur stirbt ab und wird nekrotisch [12, 13]. Vor dem Absterben quillt die Muskulatur auf, die Muskelhüllen (Faszien) werden zu eng, was die Durchblutung weiter eingeschränkt. Es entwickelt sich ein Kompartmentsyndrom. Zusätzlich werden Nerven, wie z. B. der Nervus peroneus, druckgeschädigt und stellen ihre Funktion ein. Hinweise für ein Kompartmentsyndrom sind zunächst starke Schmerzen über der Unterschenkelstreckmuskulatur, gefolgt von einem Sensibilitätsausfall im Zwischenraum der

ersten und zweiten Zehe und später von einer Fußheberschwäche. Um einen definitiven Nervenschaden zu verhindern, sollte bei den geringsten Anzeichen eines beginnenden Kompartmentsyndroms sofort eine Faszienpaltung durchgeführt werden, um den erhöhten Druck zu reduzieren. Dabei werden die Faszienhüllen aller Muskelkompartimente (Anteriorloge, Loge der Peroneusmuskulatur und der Beugemuskulatur) längs gespalten [13-16]. Tritt der "point of no return" ein, muss die Extremität amputiert werden, um das Leben des Patienten zu retten. In den allermeisten Fällen wird dann eine Majoramputation notwendig (Amputation proximal des Sprunggelenks) [12, 13].

Wie weiter oben bereits erläutert, bleiben embolische Gerinnsel an Gefäßengungen hängen und lösen dort eine arterielle Thrombose aus. Prädilektionsstellen sind, wegen des sich verjüngenden Lumens, Teilungsstellen der Gefäße, wie die Aortenbifurkation. Hier führt ein reitender Embolus auf der Aortengabel zum Verschluss der Beckenstrombahn beidseits. Typische Prädilektionsstellen sind aber vor allem auch die Leistengefäße, die Arteria femoralis communis, die sich in die A. femoralis superficialis und A. profunda femoris aufteilt sowie die A. poplitea, die infragenual die A. tibialis anterior und den Trunkus tibiofibularis abgibt, der sich dann in die A. tibialis posterior und A. fibularis teilt [16].

Eine schnelle und effektive Operationsmethode ist die arterielle Embolektomie und Thrombektomie. Üblicherweise werden die Leistengefäße über einen kleinen inguinalen Schnitt freigelegt und nach Gabe eines gerinnungshemmenden Medikaments ausgeklemmt. Die A. femoralis communis wird mit einem Skalpell eröffnet. Danach wird mit einem speziellen Katheter in die Gefäße nach proximal in Richtung Aorta und nach distal in Richtung A. poplitea und Unterschenkelgefäße eingegangen und die Gerinnsel entfernt [17]. Diese Thrombektomiemethode ist sehr effektiv, um Gerinnsel aus den Beckenarterien oder den Femoralarterien zu entfernen. Die Thrombektomie der kleinen Unterschenkelgefäße unterhalb des Kniegelenks via Leistengefäße ist aber relativ grob und auch ungezielt, da man nicht genau bestimmen kann, in welches der drei Unterschenkelgefäße man mit dem Katheter gerät.

Wir verfolgen bei isolierten arteriellen Poplitea- und Unterschenkelverschlüssen und akuter Beinischämie deshalb einen in der Literatur selten genannten Therapieansatz mit Freilegung der Gefäße unterhalb des Kniegelenkes (infragenual) und einer gezielten Thrombektomie der drei Unterschenkelgefäße unter Sicht mit kleinen Fogarty-Kathetern, teilweise in Kombination mit einer Thrombendarteriektomie (Ausschälung) der Kniekehlenarterie und der Unterschenkelgefäße mit nachfolgender Erweiterung durch eine Patchplastik.

1.1 Ziele der Arbeit

In unserer Studie über die infragenuale Freilegung und direkte Thrombektomie der Unterschenkelarterien bei akuter Beinischämie auf dem Boden eines embolischen oder thrombotischen arteriellen Verschlusses von Gefäßen unterhalb des Kniegelenkes wollten wir folgende Fragen klären:

- Wie hoch ist die 30-Tageletalität und Langzeitüberlebensrate?
- Wie hoch ist die 30-Tage- und Langzeitmajoramputationsrate?

Darüber hinaus wollten wir wissen:

- Wie ist die primäre und sekundäre Offenheitsrate der Gefäßrekonstruktion?
- Wie hoch ist die Reoperationsrate und welche Revisionen wurden notwendig?
- Welchen Einfluss haben das Geschlecht, Vorerkrankungen und Komorbiditäten auf die Kurz- und Langzeitergebnisse?
- Welchen Einfluss hat das präoperative Ischämienstadium (komplett oder inkomplett) auf die Kurz- und Langzeitergebnisse?
- Welchen Einfluss haben prä- und postoperativ verabreichte Medikamente, vor allem die gerinnungshemmenden Antikoagulanzen, auf die Kurz- und Langzeitergebnisse?

2 Methoden und Material

2.1 Methoden

2.1.1 Patientenselektion

Es wurden alle Patienten mit einer akuten Beinischämie erfasst, die in der Klinik für Gefäßchirurgie und Angiologie, Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach vom 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2019 mit einem infragenualen Zugang operiert und thrombektomiert worden waren. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität freigegeben (Nr. des Ethikvotums: 2018077). Es wurden die „Saalbücher“ der gefäßchirurgischen Operationssäle durchgesehen. Darin sind alle durchgeführten Operationen chronologisch aufgezeichnet und Patientenstammdaten, Diagnose und Operationsmethoden vermerkt. Parallel dazu wurde das gesamte - für den Zeitraum digital in unserem Krankenhausinformationssystem hinterlegte - Operationsprogramm durchgesehen. Bei allen Patienten, bei denen eine Gefäßoperation am Bein vermerkt war, wurden die in der digitalen Patientenakte vorliegenden Operationsberichte herausgesucht und auf folgende Ein- und Ausschlusskriterien überprüft:

Einschlusskriterien:

- Akute Beinischämie auf dem Boden eines embolischen oder thrombotischen arteriellen Verschlusses von Gefäßen unterhalb des Kniegelenkes (A. poplitea, Trunkus tibiofibularis, A. tibialis anterior und posterior, A. fibularis).

Ausschlusskriterien:

- Chronische Beinischämie entweder im klinischen Stadium II nach Fontaine [18,19] (mehr als 2 Wochen bestehende Einschränkung der Gehstrecke oder chronische Beinischämie im klinischen Stadium IV nach Fontaine (Substanzverlust an den Füßen) [18,19].
- Voroperationen oder simultane Operationen an vorgeschalteten Gefäßsegmenten.

- Eine bereits bestehende Ischämie auf dem Boden eines Aneurysmas der A. poplitea.
- Intraoperativ frustraner Thrombektomieversuch mit simultaner intraoperativer Bypassanlage oder Majoramputation.

2.1.2 Datenerhebung

Nach erfolgter Patientenselektion wurden die digitalen Krankenakten eingesehen und daraus die patientenbezogenen relevanten Daten, wie Vorerkrankungen, Medikation, Laborwerte, genaue operative Vorgehensweise, Pathologiebefunde, stationärer Verlauf, Zusatzuntersuchungen während des stationären Aufenthaltes, Frührevisionen, Dauer des stationären Aufenthaltes etc. erhoben.

2.1.3 Nachuntersuchung

Es wurden alle Patienten zu einer Nachuntersuchung in der Gefäßambulanz eingeladen. Die Studienteilnehmer wurden mit Hilfe eines von mir entwickelten und durch die Ethikkommission der Ärztekammer Nordrhein zugelassenen Formulars über die Studie schriftlich aufgeklärt und mussten einwilligen.

Bei der Nachuntersuchung erfolgte eine standardisierte Anamnese, in der alle medizinischen Ereignisse seit dem operativen Eingriff erfragt wurden. Es wurde eine aktuelle Medikamentenanamnese erhoben. Ferner wurde das aktuelle Beschwerdebild, wie Gehstörungen, Ruheschmerz etc. erfragt.

Nach der Anamneseerhebung wurden die Patienten einer körperlichen Untersuchung unterzogen. Beide Beine wurden auf Defektstellen, Ulzera und Kapillarisierung hin inspiziert und ein peripherer Pulsstatus ermittelt. Ferner wurde mit Hilfe eines Dopplersonografiegerätes "MD 2 Multi Dopplex-Huntleigh (Huntleigh Healthcare, 47906 Kempen, Deutschland)" der periphere Knöchel-Arm-Index (ABI-Index) bestimmt, um weitere Hinweise auf die periphere Durchblutung zu

erhalten. Darüber hinaus wurden die Leisten-, Oberschenkel- und alle 3 Unterschenkelarterien mittels eines Ultraschallgeräts "Phillips HD7 XE" (Phillips Health Systems, 22335 Hamburg, Deutschland) sorgfältig duplexsonografiert.

Ein Teil der von uns operierten Patienten wurden regelmäßig in der Gefäßambulanz der Klinik für Gefäßchirurgie und Angiologie oder in dem assoziierten medizinischen Versorgungszentrum der Kliniken Maria Hilf GmbH, Viersener Str. 450, 41063 Mönchengladbach durch Herrn Dr. med. J. Berger nachuntersucht. Die dort erhobenen Daten wurden aus der digitalen Krankenakte extrahiert.

Chronisch immobile Patienten, die nicht fähig waren zur Nachuntersuchung in die Klinik zu kommen, wurden zu Hause von mir besucht, befragt und klinisch untersucht. Der Gefäßstatus wurde mit Hilfe eines portablen Dopplersonografiegerätes „MD 2 Multi Dopplex-Huntleigh“ (Huntleigh Healthcare, 47906 Kempen, Deutschland) beurteilt und ein Knöchel-Arm-Index bestimmt.

Die Angehörigen oder der Hausarzt wurden kontaktiert, wenn Patienten telefonisch nicht zu erreichen waren. War der Patient mittlerweile verstorben, wurde das Todesdatum dokumentiert und erfragt, ob der Patient zwischenzeitlich eine Gefäßoperation am betroffenen Bein oder eine Majoramputation erhalten hatte.

2.1.4 Statistische Aufbereitung

Die so gewonnenen Daten wurden in eine von Frau Prof. Dr. Weis-Müller und mir programmierten Datenbank („Microsoft Access 2016 Professional“) eingegeben. Diese Datenbank wurde später zur statistischen Auswertung nach „Microsoft Excel 2016“ exportiert und für die weitere statistische Auswertung in „Open source Software R (Version 4.0.2)“ eingelesen. Damit erfolgte durch Herr Priv. Doz. Dr. Pablo-Emillio Verde, Koordinationszentrum für klinische Studien, Heinrich-Heine-Universitätsklinik Düsseldorf, die weitere statistische Aufbereitung.

2.1.5 Statistische Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie für eine Kohorte von Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von acht Jahren nach der Operation. Die deskriptive Statistik wurde mit traditionellen statistischen Methoden durchgeführt. Für kategoriale Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben, für kontinuierliche Variablen Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. Die folgenden Variablen für die Zeit bis zum Ereignis wurden analysiert: Postoperatives Überleben, amputationsfreies Überleben, kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben, primäre und sekundäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion. Für die deskriptiven Statistiken wurden die Kaplan Meier-Kurven mit ihren 95 % Konfidenzintervallen (KI) und der Anteil der Ereignisse zu bestimmten Zeitpunkten mit ihrem 95 % KI angegeben. Zusätzlich zu den Überlebenskurven wurde die Hazard Funktion berechnet, die als Ereignisrate zum Zeitpunkt t unter der Bedingung des Überlebens bis zum Zeitpunkt t oder später, d. h. $T \geq t$, definiert ist. Mit dieser Funktion lassen sich bestimmte Zeitpunkte mit hohem Risiko und die Entwicklung des Risikos im Laufe der Zeit ermitteln. Diese Merkmale lassen sich mit Überlebensfunktionen nicht ohne weiteres erkennen. Wir haben die Hazard Funktion mit einem flexiblen statistischen Ansatz berechnet [20].

Die mediane Nachbeobachtungszeit mit ihrem 95 % KI wurde durch Umkehrung des Zensurindicators bei jedem Zeit-vor-Ereignis-Ergebnis und durch Schätzung der Kaplan Meier-Kurven geschätzt [21].

Um eine mögliche Unsterblichkeitszeitverzerrung („Immortal Time Bias“ ITB) für die Intervention von "Marcumar®" und "NOAK" nach der Operation zu vermeiden, haben wir einen Landmark-Zeitpunkt von zwei Wochen nach der Operation verwendet [22].

Die Ergebnisse der proportionalen Cox-Hazard-Regression unter Verwendung der geschätzten Hazard Ratio (HR) und des 95 % KI wurden für jeden Risikofaktor dargestellt.

Um die wichtigsten Risikofaktoren mit potenzieller Vorhersagekraft zu finden, haben wir eine Variablenauswahl anhand des Akaike's Information Criterion (AIC) durchgeführt. Um die Vorhersagbarkeit der Modelle zu beurteilen, berechneten wir die C-Statistiken mit ihrem 95 % KI. Um den Zusammenhang zwischen einer dichotomen Variable und Risikofaktoren zu untersuchen, wurde eine logistische Regression durchgeführt. Das Modell wurde anhand der geschätzten Odds Ratio (OR) in der logarithmischen Skala mit dem entsprechenden 95 % KI zusammengefasst.

Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware R Version 4.0.2 (R Core Team, 2020) durchgeführt [23]. Wir haben Berichtswerkzeuge verwendet, die auf den Standards replizierbarer Forschung basieren und das R-Paket "knitr" verwenden [24]. Die Analyse auf der Grundlage der proportionalen Cox-Hazard-Regression und die Schätzung der C-Statistiken wurden mit dem R-Paket "survival" durchgeführt [25].

2.1.6 Operationstechnik

Die Freilegung der A. poplitea und der Unterschenkelarterien erfolgt nach unserem hauseigenen Standard, der von Weis-Müller *et al.* in der „Gefäßchirurgie“ ausführlich beschrieben wurde [26]. Um eine Kniekontraktur zu vermeiden, erfolgt ein bogenförmiger Schnitt am medialen proximalen Unterschenkel in entsprechender Lagerung des Beines (Abb. 1). Dabei wird darauf geachtet, dass die Vena saphena magna und der Nervus (N) saphenus nicht verletzt werden. Die weitere Präparation in die Tiefe erfolgt zunächst stumpf unter Verlagerung des Caput mediale des Musculus (M) gastrocnemius und des M. soleus nach hinten. Nach Durchtrennung des Pes anserinus gelangt man so in die Fossa poplitea und zur Gefäßloge [27]. Die A. poplitea, die von medial gesehen, lateral der gleichnamigen Vene liegt, wird isoliert. Es erfolgt die Präparation des Gefäßes nach distal. Der Abgang der A. tibialis anterior wird dargestellt und angeschlungen. Nach Lösen der Soleusmuskulatur von der medialen Tibiakante gelangt man auf den Trunkus tibiofibularis, die A. tibialis posterior und A. fibularis [26].



Abb. 1: Schnitfführung (eigene Abbildung, Erstverwendung). Bogenförmige Schnitfführung zur Freilegung popliteokruraler Gefäße

Vor der arteriellen Abklemmung erfolgt die intravenöse Gabe von systematischem Heparin. Die Wirksamkeit wird durch Bestimmung der ACT (activated clotting time) mit einem Zielwert von 180-300 Sekunden überprüft [28]. Nach der Gefäßausklemmung erfolgt eine Inzision des Gefäßes. Die Arteriotomie kann dabei quer oder längst erfolgen. Im Vergleich zur queren Inzision bietet eine Längsarteriotomie einen besseren Überblick im Gefäß und erleichtert die selektive Sondierung sowie Thrombektomie der Unterschenkelgefäße. Beim isolierten Verschluss der Arterie poplitea ist auch eine quere Inzision möglich, da die großlumige Kniekehlenarterie über den queren Schnitt meist gut eingesehen werden kann. Sie hat den Vorteil, dass für den Gefäßverschluss später eine einfache Naht ausreichend ist, während bei der Längsarteriotomie ein Erweiterungspatch eingenäht werden muss. Die Thrombektomie erfolgt mit Hilfe von einem Fogarty® Okklusionskatheter, (Edwards Lifesciences Cop Irvine, USA) (Abb. 2a, b). Der Katheter hat am Ende einen Ballon, den man zunächst desuffliert so weit wie

möglich in das Gefäß einführt. Der Ballon wird dann mit Kochsalz oder verdünntem Kontrastmittel so weit insuffliert, dass er Kontakt mit der Gefäßwand hat und geblockt zurückgezogen. Auf diese Weise können rein mechanisch die Gerinnsel geborgen werden [29-31].

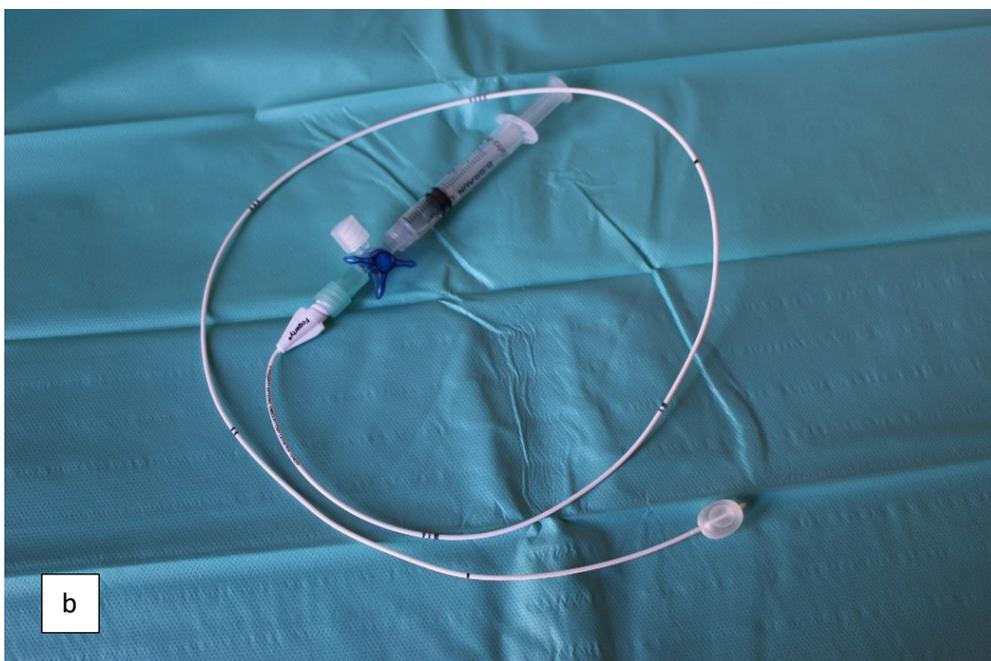
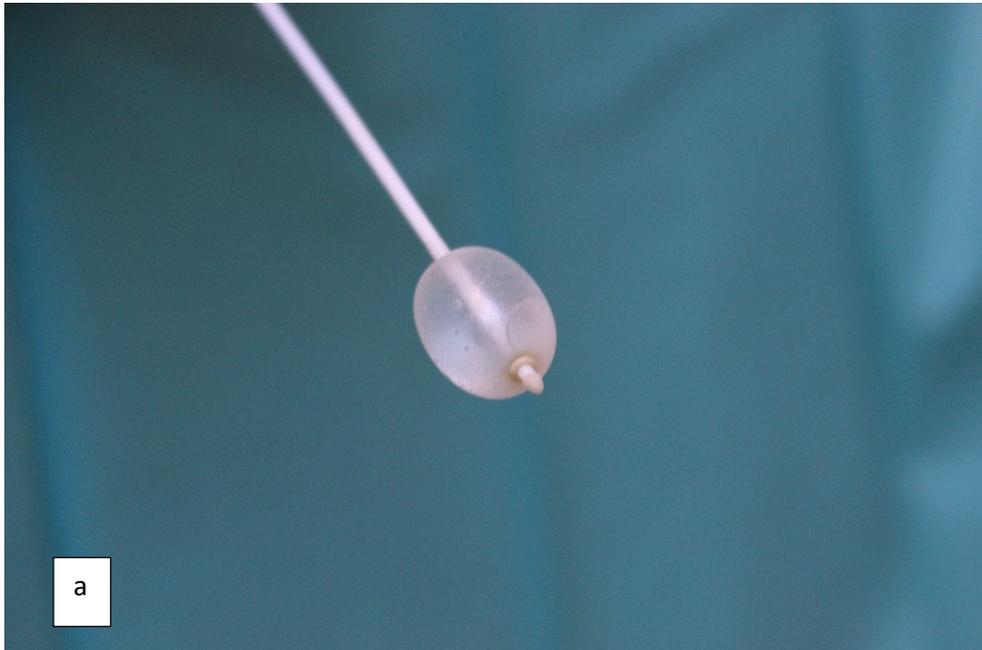


Abb. 2 a, b: Fogarty® Okklusionskatheter (eigene Abbildungen, Erstverwendung). 2a: Ausschnittsvergrößerung der Katheterspitze mit gefülltem Ballon, 2b Gesamtübersicht

Für popliteokrurale Gefäße werden 3 oder 4 French Fogarty® Katheter verwendet. Bei arteriosklerotisch veränderten popliteokruralen Gefäßsegmenten sollte eine zusätzliche Thrombendarteriektomie erfolgen. Danach wird die Inzision durch Einnähen eines bovinen Pericard-Patches (BioPatch: Vascu-Guard®, Lamed GmbH, 82041 Oberhaching, Deutschland) verschlossen. Als Nahtmaterial werden monofile, nicht resorbierbare Fäden von Ethicon Deutschland, 22851 Norderstedt verwendet (Abb. 3). Dieser Eingriff wird gegebenenfalls mit einer intraoperativen Angiografie und einer intraarteriellen Lyse kombiniert und, falls nötig, auch auf die Fußgefäße ausgeweitet.

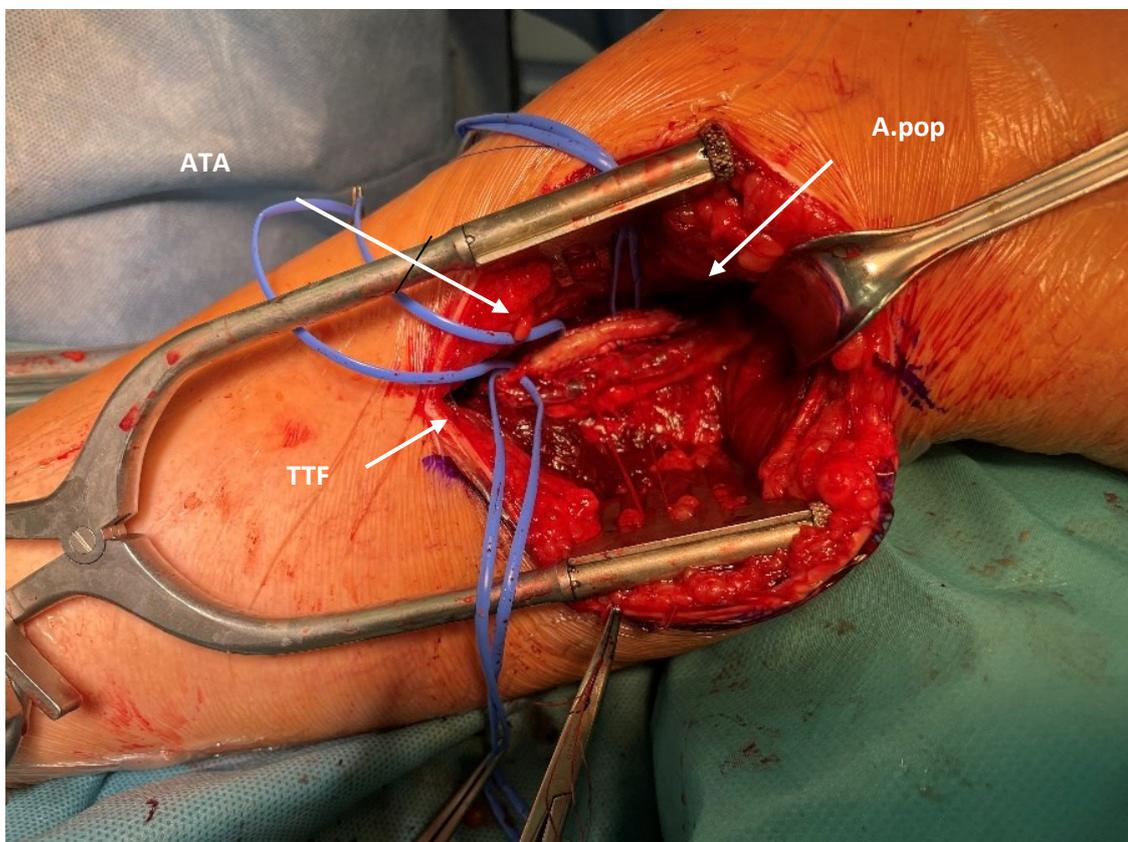


Abb. 3: Patcherweiterungsplastik (eigene Abbildung, Erstverwendung). ATA = A. tibialis anterior, A. pop = A. poplitea, TTF = Trunkus tibiofibularis

Nach Freigabe des Blutstromes wird die arterielle Perfusion mit einer Handdoppler Gerät "MD2 Multi Dopplex-Huntleigh" kontrolliert. Zusätzlich ist eine visuelle Beurteilung des Fußes entscheidend. Die augenblickliche Farbänderung des Fußes von blass auf rosig und eine schnelle kapilläre Füllung der Großzehe nach

Druck entsprechen einer gelungenen Rekanalisation des Beines. Bei ungenügender klinischer Rekompensation des Fußes wird eine intraoperative Angiografie angeschlossen und eventuell mit einer intrarteriellen Lysetherapie kombiniert. Nach sorgfältiger Blutstillung erfolgt der anatomiegerechte Verschluss der Zugangswunde.

Bei klinischem Zeichen eines Kompartmentsyndroms wird eine Fasziotomie mit vorübergehende Wundabdeckung mittels Epigard (EpiGARD®, Biovision GmbH, 98693 Ilmenau Germany) durchgeführt.

2.2 Material, Patientengut

2.2.1 Allgemeine Patientendaten

In der Klinik für Gefäßchirurgie und Angiologie, Maria Hilf, Mönchengladbach, wurde vom 01.01.2011 bis 31.12.2019 bei insgesamt 148 Patienten eine infragenuale Freilegung der Gefäße sowie eine Thrombektomie durchgeführt. Bei 10 Patienten wurden simultan beide Beine operiert, so dass insgesamt 158 Beine versorgt wurden. Davon mussten 68 Patienten mit 68 operierten Beinen von der Studie ausgeschlossen werden. Die Ausschlussgründe waren bei 39 Patienten (57 %) eine zuvor oder simultan durchgeführte Operation an vorgeschalteten Gefäßabschnitten. Bei 27 Patienten (30 %) lag zum Zeitpunkt der Operation keine akute, sondern eine chronische Ischämie vor: davon befanden sich 10 Patienten (15 %) in einem chronischen Ischämienstadium Fontaine II, 17 Patienten (25 %) wiesen ein chronisches Ischämienstadium IV mit Substanzverlust an den Füßen auf. Bei einem weiteren Patienten hatte sich die Ischämie auf dem Boden eines thrombosierten Aneurysmas der A. poplitea ausgebildet. Bei einem Patienten war zwar die Operation durchgeführt worden, es konnten aber keine anderen Daten aus unserem Krankenhausinformationssystem extrahiert werden (Tab. 1).

Ausschlussgrund	Patienten (n)	Prozent (%)
OP an vorgeschalteten Gefäßsegmenten	39	57
Chronische Ischämie Stadium II	10	15
Chronische Ischämie Stadium IV	17	25
Aneurysma der A. poplitea	1	1
Nicht im System auffindbar	1	1
gesamt	68	100

Tab. 1: Von der Studie ausgeschlossene Patienten. Die Klassifikation der chronischen Ischämie bezieht sich auf Fontaine. Bei den ausgeschlossenen Patienten war jeweils nur 1 Bein operiert worden.

Es wurden somit 80 Patienten eingeschlossen. Bei 10 dieser Patienten wiesen beide Beine eine akute Ischämie auf und wurden operiert. Somit wurden 80 Patienten mit 90 operierten Beinen in die Studie eingeschlossen. Bei 8 Patienten war die offene Thrombektomie beider Beine in gleicher Sitzung, bei 2 Patienten nacheinander, durchgeführt werden.

Operationsjahr	Patienten (n)	Beine (n)
2011	7	9
2012	8	9
2013	11	12
2014	7	8
2015	9	10
2016	9	10
2017	14	16
2018	10	11
2019	5	5
gesamt	80	90

Tab. 2: Jährliche Zahl der operierten Patienten

Es wurden jährlich minimal 5 Patienten (2019) und maximal 14 Patienten (2017) operiert (Tab. 2).

2.2.2 Altersverteilung

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 38 und 100 Jahren alt. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 73,1 Jahre, wobei die Frauen zum Zeitpunkt der Operation durchschnittlich 5 Jahre älter als die Männer waren (75,5 Jahre versus 70,1 Jahre, $p = 0,05$) (Tab. 3).

Geschlecht	Alter J (MW)	Alter J (Stab)	Alter J	p
Frauen	75,5	14,3	38-100	<0,001
Männer	70,1	9,0	52-85	<0,001
gesamt	73,1	12,4	38-100	<0,001

Tab. 3: Altersverteilung. MW = Mittelwert, Stab = Standardabweichung, J = Jahre, p = Signifikanzniveau

2.2.3 Vorerkrankungen

Über 80 % des Patientenkollektivs litten unter einer arteriellen Hypertonie. Die arterielle Hypertonie war damit die häufigste Vorerkrankung. Sechzig Prozent der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation Vorhofflimmern, während fast die Hälfte der Patienten übergewichtig waren und einen Body-Mass-Index (BMI) von 25 oder höher hatten. Circa ein Viertel der Patienten litt unter einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und etwas mehr als jeder fünfte Patient hatte eine maligne Grunderkrankung. Eine chronische Einschränkung der Nierenfunktion (NI) mit einer GFR von weniger als 90 ml/min/1,73 m² hatten 47 Patienten (59 %). Davon befanden sich 8 Patienten im Stadium IV-V (GFR-Wert weniger als 30 ml/min/1,73 m²) (Tab. 4).

Voerkrankungen	Patienten (n)	Prozent (%)
Arterielle Hypertonie	65	81
Vorhofflimmern	48	60
Diabetes mellitus	33	41
KHK	20	25
Malignom	17	21
NI	47	59
gesamt	80	100

Tab. 4: Vorerkrankungen der Patienten. KHK = koronare Herzerkrankung, chronische NI = chronische Niereninsuffizienz Stadium II-V

Wenn der arterielle Verschluss nicht durch eine Arteriosklerose zu erklären war (intraoperativer Lokalbefund oder Beurteilung in der Computertomografie-Angiografie), wurde zu Abklärung der Embolien eine kardiale Diagnostik angeschlossen. Bei 45 der 80 Patienten (56 %) wurde eine transösophageale Echokardiografie (TEE) und ein Langzeit-EKG durchgeführt. Dabei konnte bei 4 Patienten die Erstdiagnose eines Vorhofflimmerns, bei 3 Patienten intrakavitäre Thromben und bei 2 Patienten eine hochgradig reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion mit einer Ejektionsfraktion (EF) von weniger als 40 % gesehen werden. Bei je einem Patienten wurde ein offenes Foramen ovale, ein flottierender Thrombus an einer mechanischen Aortenklappe oder ein Vorhoftumor mit Infiltration der Aorta nachgewiesen (Tab. 5).

TEE-Befund	Patienten (n)
Erstdiagnose Vorhofflimmern	4
Intrakavitäre Thromben	3
Hochgradig reduzierte Ejektionsfraktion	2
Offenes Foramen ovale	1
Thrombus an Aortenklappe	1
Vorhoftumor	1
Ohne pathologischen Befund	33
gesamt	45

Tab. 5: Befunde der transösophagealen Echokardiografie. TEE = transösophageale Echokardiografie

2.2.4 Präoperative Antikoagulation

Schon präoperativ hatten 51 (64 %) der 80 operierten Patienten gerinnungshemmende Medikamente erhalten. Fast die Hälfte, nämlich 32 Patienten, führten eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure durch, während bei 19 Patienten (24 %) die plasmatische Gerinnung gehemmt wurde, davon bei 10 Patienten durch Marcumar® und bei 9 Patienten durch ein neues orales Antikoagulans (NOAK) (Tab. 6).

Medikament	Patienten (n)	Prozent (%)
Acetylsalicylsäure	32	40
Marcumar®	10	13
NOAK	9	11
Keine Antikoagulation	29	36
gesamt	80	100

Tab. 6: präoperative Antikoagulation. NOAK = neues orales Antikoagulans

2.2.5 Postoperative Antikoagulation

Im postoperativen Verlauf wurden zum Offenhalten der Gefäßrekonstruktion verschiedene Antikoagulationen verabreicht. Manche Patienten wurden gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure und einer plasmatischen Gerinnungshemmung antikoaguliert. Einundfünfzig Patienten erhielten postoperativ Acetylsalicylsäure. Neunzehn Patienten wurden mit NOAK und 15 weitere mit Marcumar® antikoaguliert (Tab. 7).

Medikament	Patienten (n)	Prozent (%)
Acetylsalicylsäure	51	64
Marcumar®	15	19
NOAK	19	24
gesamt	80	100

Tab. 7: Postoperative Antikoagulation (zum Teil Mehrfachnennung). NOAK = neues orales Antikoagulans.

2.2.6 Klinische Stadien

Sechundsiebzig der 90 Beine (85 %) waren bei der Aufnahme minderdurchblutet, wiesen jedoch zum Zeitpunkt der Untersuchung noch keine neurologischen Ausfälle, wie Sensibilitätsstörungen oder motorische Störungen, auf. Diese wurden der Gruppe der "Inkomplette Ischämie" zugeordnet. Im Gegensatz dazu befanden sich 14 operierte Beine in einer kompletten Ischämie mit Parese und/oder Sensibilitätsstörung des Beines (Tab. 8).

Ischämienstadium	Beine (n)	Prozent (%)
Inkomplette Ischämie	76	85
Komplette Ischämie	14	15
gesamt	90	100

Tab. 8: Klinische Stadien der akuten arteriellen Verschlüsse

2.2.7 Anamnesedauer

Die Anamnesedauer wurde von Symptombeginn bis Beginn der Operation berechnet. Vierundzwanzig Beine (26 %) wurden innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn operiert, während 23 Beine innerhalb von 24-72 Stunden operiert wurden. Acht Beine befanden sich in einer prolongierten Ischämie mit einer Anamnesedauer von 7 bis 14 Tagen. In 25 Fällen war eine exakte Festlegung der Symptombdauer aufgrund einer Demenz nicht möglich (Tab. 9).

Anamnesedauer	Beine (n)	Prozent (%)
<24 h	24	26
24 h - 72 h	23	25
3 T - 7 T	10	11
7 T - 14 T	8	9
unbekannt	25	28
gesamt	90	100

Tab. 9: Anamnesedauer. h = Stunden, T = Tage

2.2.8 Vaskuläre Diagnostik

Bei der Aufnahme wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Dopplersonografie. Bei 15 Fällen war präoperativ eine farbkodierte Duplexsonografie zur Operationsplanung ausreichend. Bei 39 Patienten wurde eine weitere präoperative Gefäßdiagnostik mittels Computertomografie-Angiografie (CTA) notwendig. Nur in 9 Fällen wurde eine digitale Subtraktions-

Angiografie (DSA) der Beinarterien zur Diagnose eines akuten Gefäßverschlusses durchgeführt (Tab. 10).

Durchgeführte Diagnostik	Patient (n)	Prozent (%)
Dopplersonografie	80	100
Farbkodierte Duplexsonografie	15	19
CT/MR-Angiografie	39	49
DSA	9	11
Anzahl Patienten	80	100

Tab. 10: Aufnahmediagnostik. CT/MR-Angiografie = Computertomografie-Angiografie/ Magnetresonanz-Angiografie, DSA = Digitale Subtraktionsangiografie

2.2.9 Operationstechnik und intraoperative Befunde

Die Operationsdauer betrug durchschnittlich 121 Minuten \pm 52 (Median 112 Minuten), wobei die kürzeste Operation 40 und die längste 296 Minuten dauerte. Intraoperativ war die A. poplitea in 84 % thrombotisch verschlossen. Zusätzlich oder allein fand sich in etwas mehr als der Hälfte der Fälle auch ein Thrombus im Trunkus tibiofibularis, während in bis zu 39 Prozent zusätzlich, oder alleine, einzelne Unterschenkelgefäße thrombotisch verschlossen waren (Tab. 11).

In 22 Fällen war isoliert die A. poplitea verschlossen, während der Trunkus tibiofibularis und die Unterschenkelarterien noch über die Kollateralversorgung perfundiert waren. Bei 12 Beinen waren die A. poplitea und der Trunkus tibiofibularis noch perfundiert und lediglich die kruralen Arterien selektiv thrombotisch verschlossen (Tab. 11).

Lokalisation	Beine (n)	Prozent (%)
A. poplitea (P1 - P3)	77	85
Trunkus tibiofibularis	48	53
A. tibialis anterior	35	39
A. tibialis posterior	27	30
A. fibularis	22	24
gesamt	90	100

Tab. 11: intraoperativ verschlossene Arterien. A. = Arteria, P 1-3 = 1.-3. Segment der A. poplitea

In 3 der 90 Operationen wurde eine Querinzision mit Thrombektomie und Direktnaht durchgeführt, während die übrigen 87 Beine durch eine Längsinzision, Thrombektomie und spätere Patcheinnahmt versorgt wurden (Tab. 12).

Inzisionsführung	Beine (n)	Prozent (%)
Längs	87	96
Quer	3	4
gesamt	90	100

Tab. 12: Inzisionsführung

In einem Drittel der Fälle wurden weitere intraoperative Maßnahmen notwendig. Bei manchen Patienten wurden mehrere Maßnahmen gleichzeitig durchgeführt (Tab. 13, 14). Eine intraoperative Angiografie wurde bei 26 Operationen (29 %) durchgeführt. Bei 22 Operationen wurden Kalkplaques durch eine direkte Thrombendarteriektomie beseitigt.

Zusatzmaßnahmen	Beine (n)	Prozent (%)
ja	30	33
nein	60	66
gesamt	90	100

Tab. 13: Intraoperative Zusatzmaßnahmen

Weitere intraoperative Maßnahmen sind aus Tabelle 14 ersichtlich.

Zusatzmaßnahmen	Beine (n)	Prozent (%)
Intraoperative Angiografie	26	29
TEA offen	22	24
Fasziotomie	4	4
Ringstripperdesobliteration	3	3
Pedale Thrombektomie	2	2
Stentangioplastie	2	2
gesamt	90	100

Tab. 14: intraoperative Zusatzmaßnahmen. TEA = Thrombendarterektomie

Tabelle 15 zeigt die verschiedenen Parameter, die für die Berechnung der Hazard Ratio und Cox-Regressionsanalyse verwendet wurden.

Faktoren	Patienten (n)	Prozent (%)
Amarcumar	10	13
ANOAK	9	11
Emarcumar	15	19
ENOAK	19	24
EASS	51	64
BMI Index >25	36	45
Sex (Frauen)	45	56
Vorhofflimmern	48	60
Malignom	17	21
KHK	20	25
Postoperativ Statin	27	34
NI (Std. II-V)	47	59
Patientenalter >75 J.	45	56
Diabetes mellitus	33	41
gesamt	80	100

Tab. 15: Parameter für die Hazard Ratio und Cox-Regressionsanalyse. Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, BMI = Body Mass Index, J = Jahre, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV

3 Ergebnisse

3.1 30-Tageergebnisse

Bei 84 der 90 Beine konnte die Durchblutung erfolgreich wiederhergestellt werden. Die primäre 30-Tage-Offenheitsrate betrug 93 %. Sechs Beine mussten in den ersten 30 Tagen entweder offen chirurgisch oder interventionell revidiert werden. In drei Fällen war die Revision erfolgreich, so dass die sekundäre 30-Tageoffenheitsrate 97 % betrug. Bei zwei der revidierten Beine musste eine Majoramputation durchgeführt werden.

Fünf der 80 Patienten sind in den ersten 30 Tagen verstorben. Die 30-Tageletalität betrug 6 %. Die fünf in den ersten 30 Tagen verstorbenen Patienten sind weder revidiert, noch majoramputiert worden.

Die kombinierte Beinerhaltung-Überlebensrate kann nicht korrekt berechnet werden, da bei 80 Patienten insgesamt 90 Beine operiert wurden. Bei den 5 verstorbenen Patienten war jeweils nur 1 Bein operiert worden. Allerdings musste bei einem Patienten, der im kardiogenen Schock operiert worden war, nachfolgend beidseits eine Majoramputation durchgeführt werden. Bezogen auf die Patienten haben somit in den ersten 30 Tagen 74 von 80 Patienten mit erhaltener Extremität überlebt (92 %).

3.2 Langzeitergebnisse

Follow up für das Merkmal Überleben

Im Follow up konnten für das Merkmal „Überleben“ 77 der 80 Patienten nachverfolgt werden (Follow up rate 96 %). Das durchschnittliche Follow up betrug 32 (0-105,2) Monate. Im Median war das Follow up 22,2 Monate.

Follow up für das Merkmal Beinerhalt

Im Follow up konnten für das Merkmal „Beinerhalt“ 85 der 90 Beine erfasst werden (Follow up Rate von 94 Prozent). Drei Patienten, bei denen jeweils 1 Bein operiert worden war sind „lost to follow up“. In der Nachbeobachtungszeit sind 2 weitere Patienten, bei denen jeweils ein Bein operiert worden war, gestorben. Aus der Datenlage konnte nicht nachvollzogen werden, ob zum Todesdatum eine Majoramputation stattgefunden hatte. Das durchschnittliche Follow up betrug 31,5 (0-105,2) Monate. Im Median war das Follow up 22,2 Monate.

Follow up für das Merkmal primäre und sekundäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion

Informationen über die primäre und sekundäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion konnten im Follow up von 65 der 90 Beine erfasst werden (Follow up Rate von 72 %). Das durchschnittliche Follow up für primäre Offenheit der Rekonstruktion betrug 24,8 (0-94,7) Monate, im Median 16,4 Monate.

Das Follow up für die sekundäre Offenheit der Rekonstruktion betrug 28 (0-97,3) Monate, im Median 26,3 Monate. Im Beobachtungszeitraum mussten 13 Patienten und 13 Beine offen oder interventionell revidiert werden. Bei 5 weiteren primär verschlossenen Beinen wurde sowohl von einer offenen Operation als auch von einer Intervention bei kompensierter Durchblutungssituation abgesehen.

3.3 Postoperatives Überleben

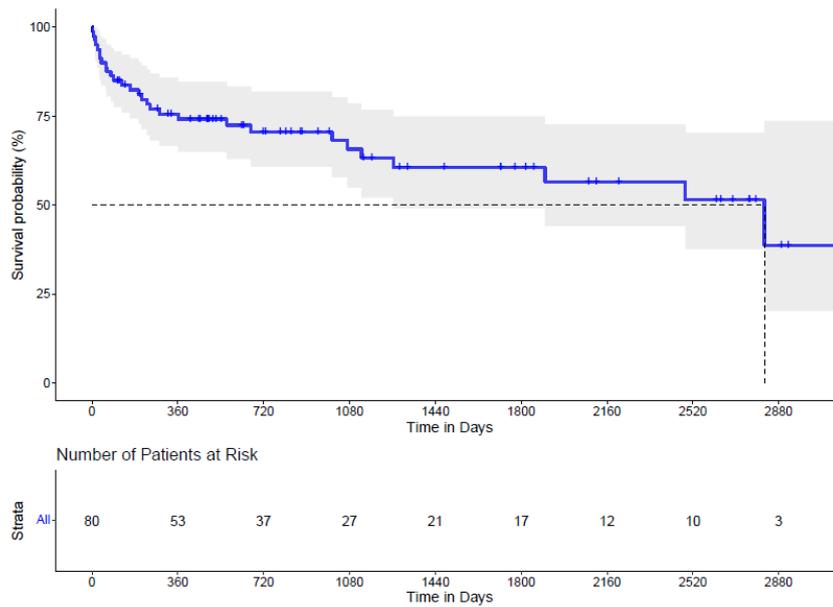


Abb. 4: postoperatives Überleben nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung)

	30 T		1 J		3 J		5 J	
Überlebende	75	94 %	62	78 %	59	74 %	54	68 %
Todesfälle	5		18		21		26	

Tab. 16: Postoperatives Überleben nach Kaplan Meier. n = 80, T = Tage, J = Jahr

Errechnet nach Kaplan Meier betrug das postoperative Überleben nach 30 Tagen 94 % und nach 1, 3 und 5 Jahren jeweils 78, 74 und 68 Prozent (Abb. 4, Tab. 16).

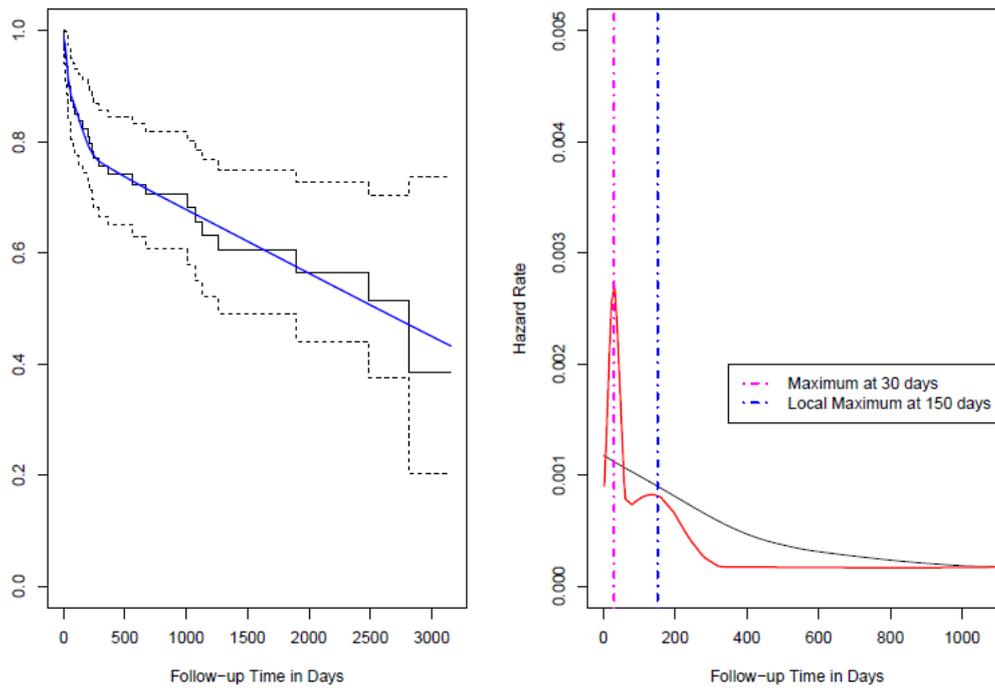
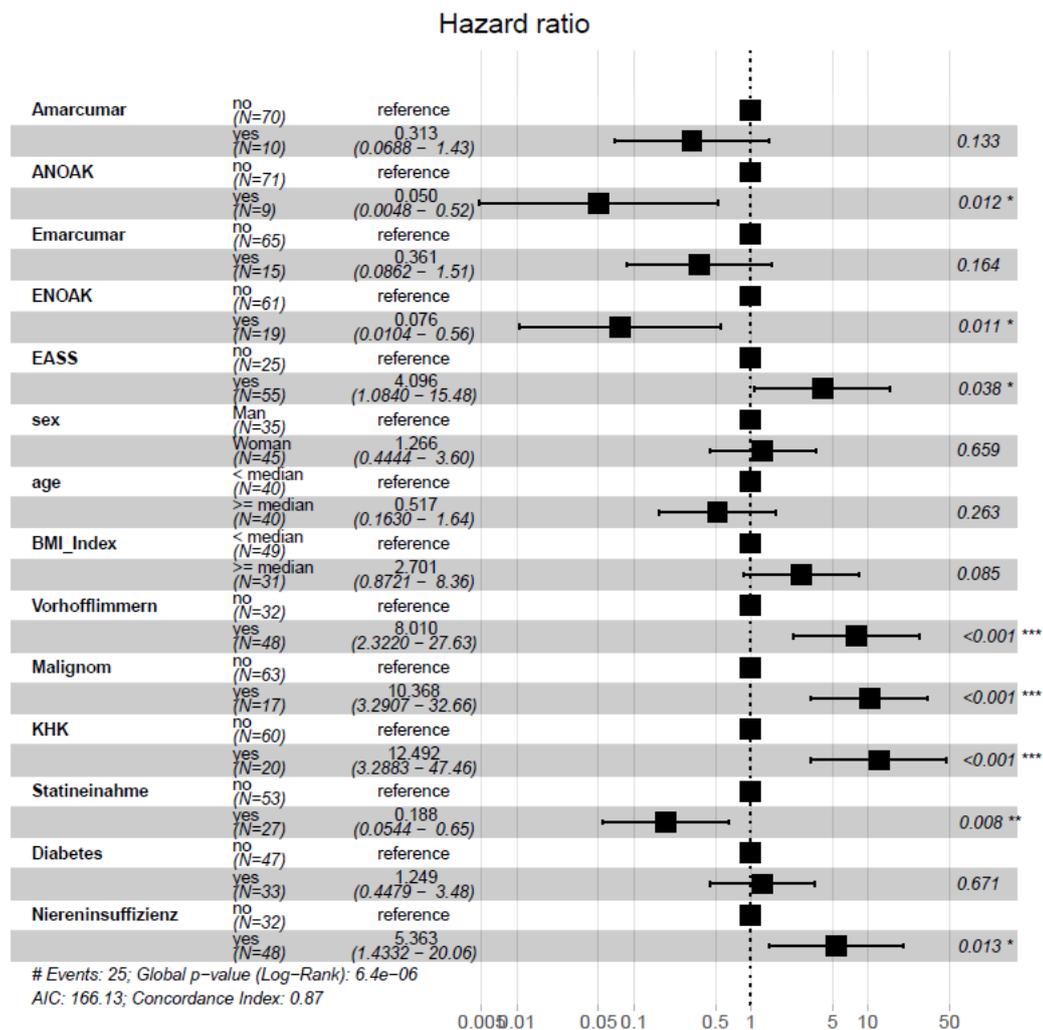


Abb. 5: Hazard-Funktion für postoperatives Überleben (eigene Abbildung, Erstverwendung)

Die dargestellte Hazard Funktion zeigt uns einen Peak von Todesfällen am 30. und 150. postoperativen Tag. An diesen zwei Tagen sind die meisten Patienten verstorben. Nach dem 150. postoperativen Tag war die Todesrate gleichmäßig (Abb. 5).



+

Abb. 6: postoperatives Überleben (eigene Abbildung, Erstverwendung). Hazard Ratio, Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, sex = Geschlecht, age = Alter, BMI = Body Mass Index, KHK = koronare Herzkrankheit, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV

Nach der Hazard Ratio Analyse wirkten sich die prä- und postoperative Einnahme eines NOAK und die postoperative Einnahme eines Statins signifikant positiv auf die Überlebensrate aus. Einen signifikant negativen Einfluss hatten dagegen die postoperative Einnahme von ASS, Vorhofflimmern, ein Malignom, eine KHK und eine Niereninsuffizienz (Abb. 6).

Parameter	HR	95 % KI	p
Amarcumar	0,35	0,07-1,69	0,19
ANOAK	0,07	0,01-0,67	0,02
Emarcumar	0,39	0,09-1,67	0,20
ENOAK	0,12	0,02-0,65	0,01
EASS	4,20	1,15-15,4	0,03
BMI \geq 25	2,48	0,88-6,96	0,09
Sex (Frauen)	1,27	0,44-3,60	0,7
Vorhofflimmern	7,28	2,31-23,0	<0,001
Malignom	9,31	3,05-28,4	<0,001
KHK	12,07	3,24-45,0	<0,001
Statineinnahme	0,30	0,11-0,85	0,02
NI (Std. II-V)	5,07	1,50-17,1	0,01
Alter \geq 75J	0,52	0,16-1,64	0,3
Diabetes Mellitus	1,25	0,45-3,48	0,7

Tab 17: Postoperatives Überleben Cox-Regressionsanalyse. HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzniveau, Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, sex = Geschlecht, BMI = Body Mass Index, KHK = koronare Herzkrankheit, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV

Die Cox-Regressionsanalyse des postoperativen Überlebens bestätigte die Ergebnisse der Hazard Ratio. Einen positiven Effekt auf das Überleben hatte die prä- und postoperative Einnahme eines NOAKs und die postoperative Statineinnahme, während die postoperative Einnahme von ASS, Vorhofflimmern, ein Malignom, eine KHK und eine Niereninsuffizienz einen signifikant negativen Einfluss hatte (Tab. 17).

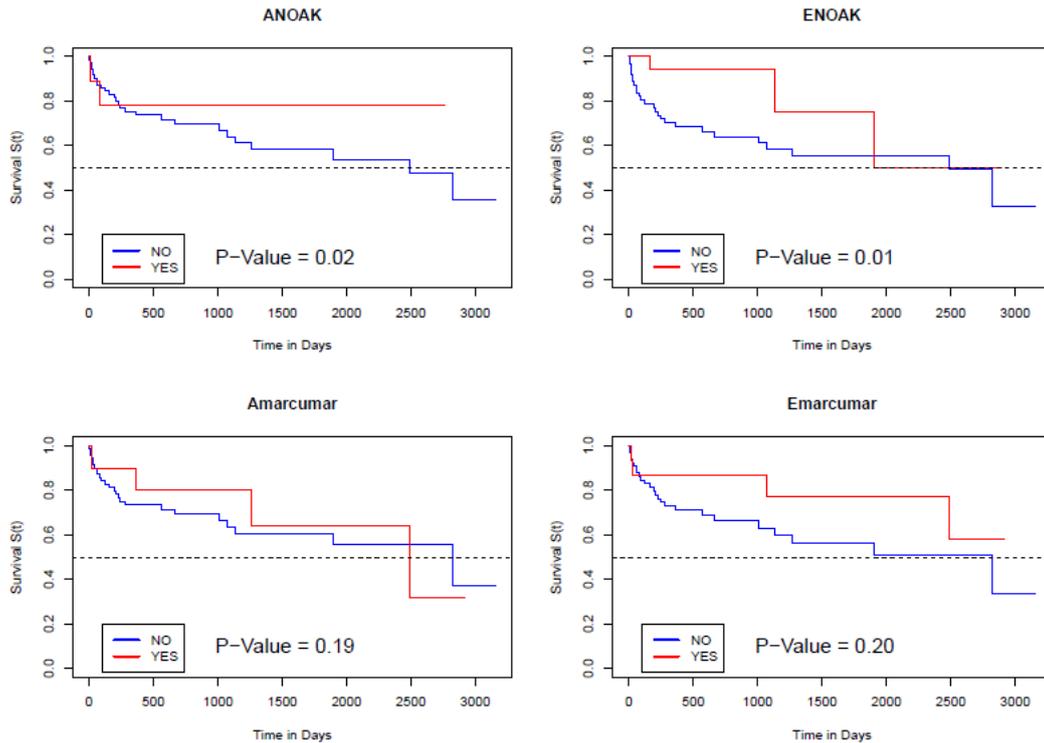


Abb. 7: Postoperatives Überleben, Subgruppenanalyse für prä- und postoperative Antikoagulation nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung). p-value = p-Wert, NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E)

Bei der Subgruppenanalyse nach Kaplan Meier zeigte sich für die prä- und/oder postoperative NOAK-Gabe ein signifikant positiver Effekt auf die Überlebenszeit, während die Einnahme von Marcumar® zwar im Trend einen positiven Einfluss hatte, dieser statistisch jedoch nicht signifikant war (Abb. 7).

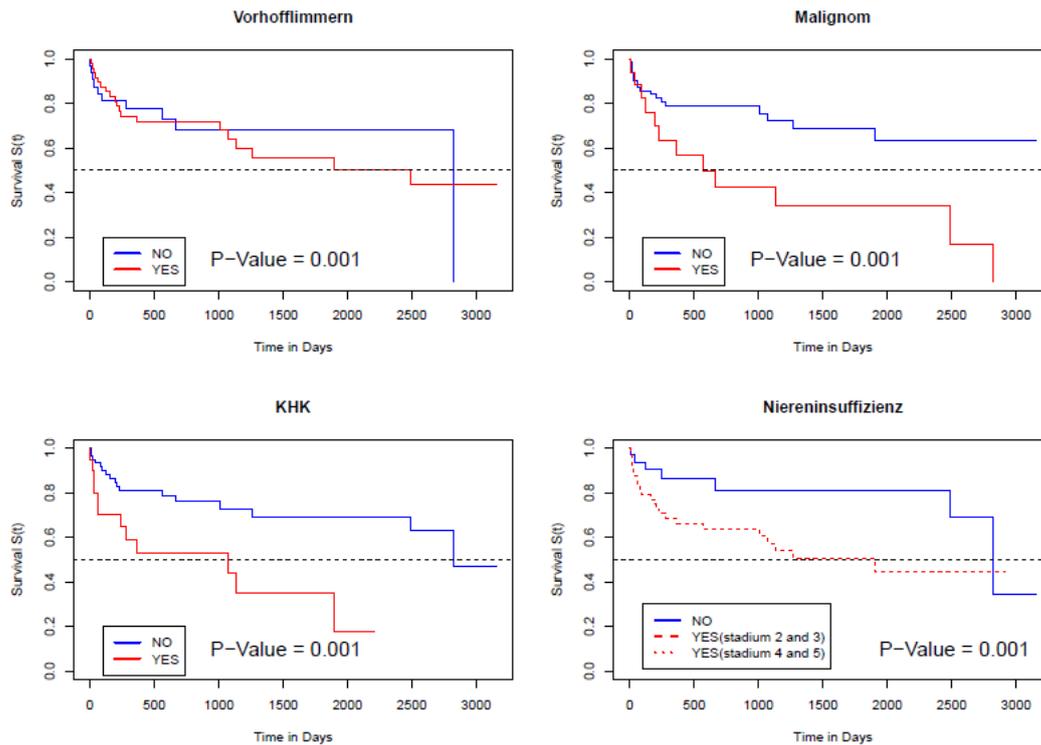


Abb. 8: Postoperatives Überleben, Subgruppenanalyse für Vorerkrankungen nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung). p-value = p-Wert, KHK = koronare Herzerkrankung

Bei der Subgruppenanalyse nach Kaplan Meier zeigte sich eine erhöhte Mortalität, wenn die Patienten an Vorhofflimmern, einem Malignom, einer KHK oder an Niereninsuffizienz erkrankt waren (Abb. 8).

3.4 Amputationsfreies Überleben

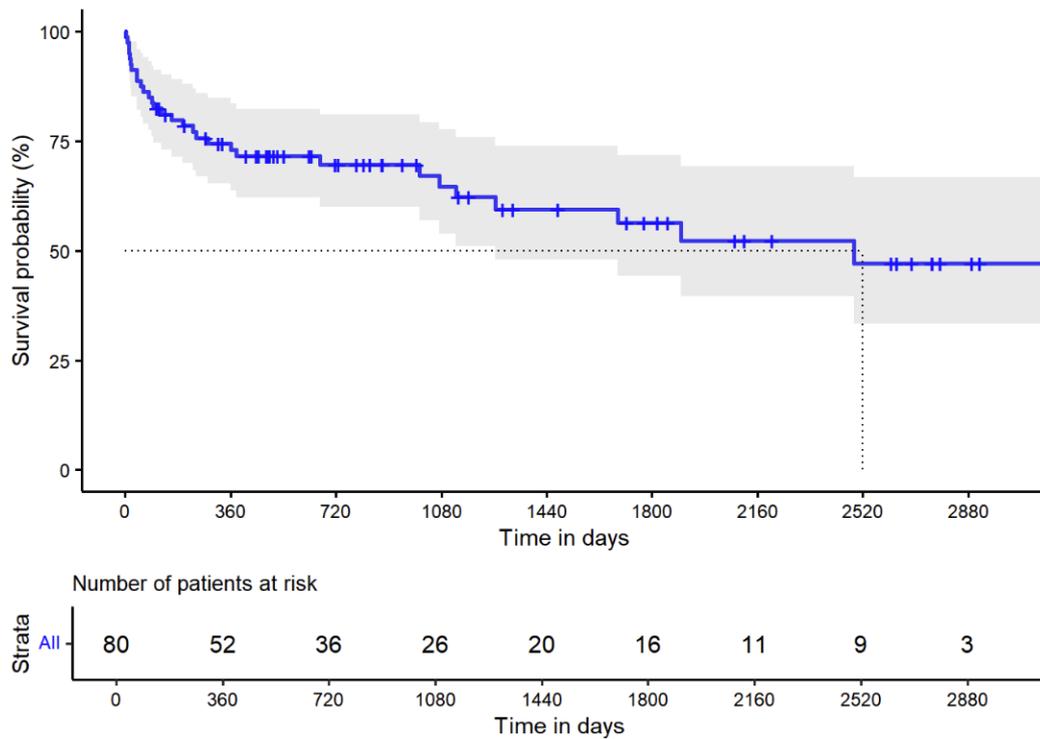


Abb. 9: Amputationsfreies Überleben nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung)

	30 T		1 J		3 J		5 J	
Überleben	74	92 %	60	75 %	54	68 %	51	64 %
Amputationsfrei								
Ereignisse	6		20		26		29	

Tab. 18: Amputationsfreies Überleben nach Kaplan Meier. n = 80, T = Tagen, J = Jahr

Errechnet nach Kaplan Meier betrug das amputationsfreie Überleben nach 30 Tagen 92 % und nach 1, 3 und 5 Jahren jeweils 75, 68 und 64 Prozent (Abb. 9, Tab. 18).

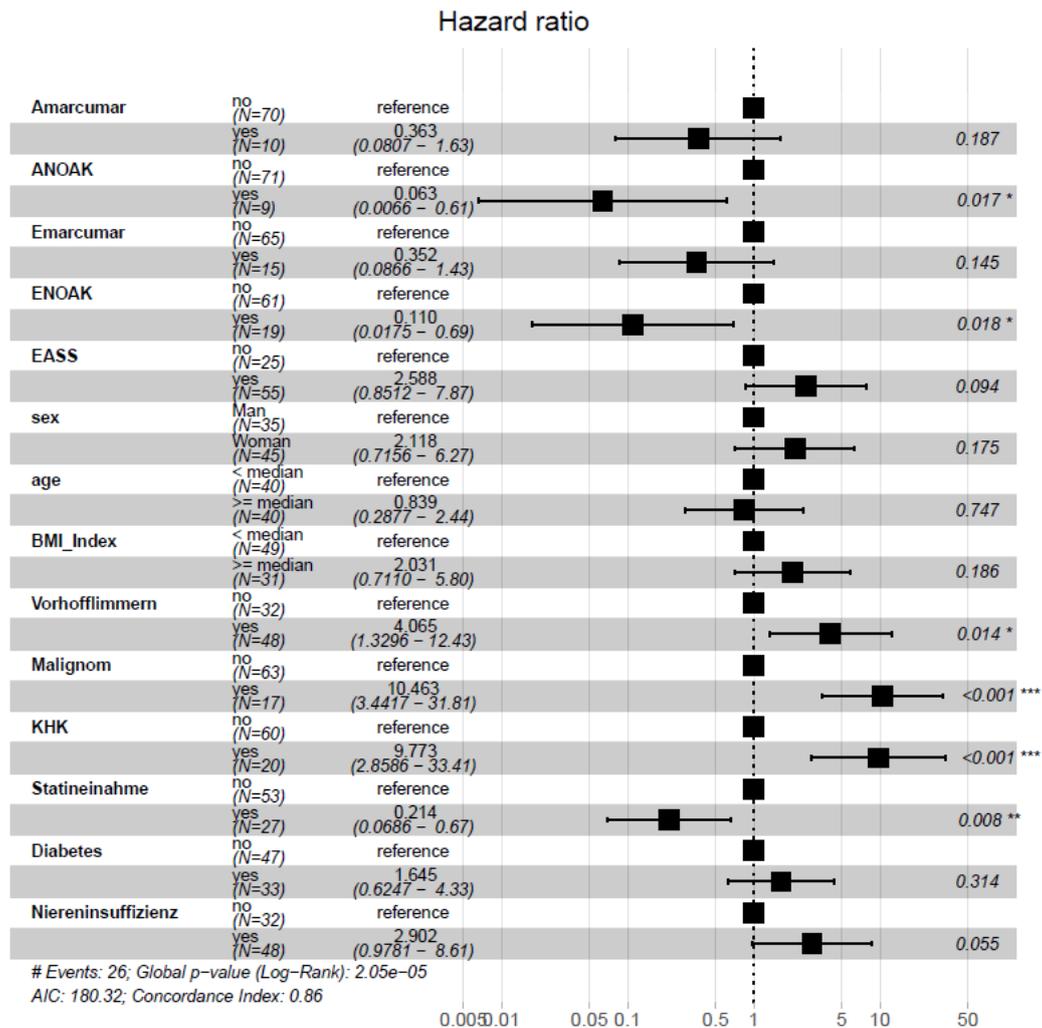


Abb. 10: Amputationsfreies Überleben (eigene Abbildung, Erstverwendung). Hazard Ratio, Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, sex = Geschlecht, age = Alter, BMI = Body Mass Index, KHK = koronare Herzkrankheit, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV

Nach der Hazard Ratio Analyse wirkten sich die prä- und postoperative Einnahme eines NOAK und die postoperative Einnahme eines Statins signifikant positiv auf die amputationsfreie Überlebensrate aus. Einen signifikant negativen Einfluss auf hatten dagegen Vorhofflimmern, ein Malignom und eine KHK (Abb. 10).

Parameter	HR	95 % KI	p
Amarcumar	0,35	0,09-1,44	0,2
ANOAK	0,10	0,01-0,83	0,03
Earmacumar	0,33	0,09-1,27	0,1
ENOAK	0,08	0,01-0,44	0,004
EASS	2,60	0,85-7,89	0,09
BMI \geq 25	2,03	0,71-5,80	0,2
Sex (Frauen)	2,12	0,72-6,27	0,04
Vorhofflimmern	4,42	1,53-12,8	0,006
Malignom	10,4	3,32-32,5	<0,001
KHK	10,6	3,02-37,4	<0,001
Statineinnahme	0,26	0,09-0,77	0,02
NI (Std. II-V)	2,62	0,98-6,99	0,054
Alter \geq 75J.	0,84	0,29-2,44	0,7
Diabetes mellitus	1,64	0,62-4,33	0,3

Tab. 19: Amputationsfreies Überleben, Cox-Regressionsanalyse. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzniveau, Amarcumar + Earmacumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, sex = Geschlecht, BMI = Body Mass Index, KHK = koronare Herzkrankheit, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV

Die Cox-Regressionsanalyse des amputationsfreien Überlebens bestätigte im Wesentlichen die Ergebnisse der Hazard Ratio. Die prä- und postoperative Einnahme eines NOAKs und die postoperative Einnahme eines Statins wirkten sich signifikant positiv auf das amputationsfreie Überleben aus. Einen signifikant negativen Einfluss hatten dagegen Vorhofflimmern, ein Malignom, eine KHK und das weibliche Geschlecht. Im Trend hatte eine Niereninsuffizienz einen negativen Einfluss auf das amputationsfreie Überleben (Tab. 19).

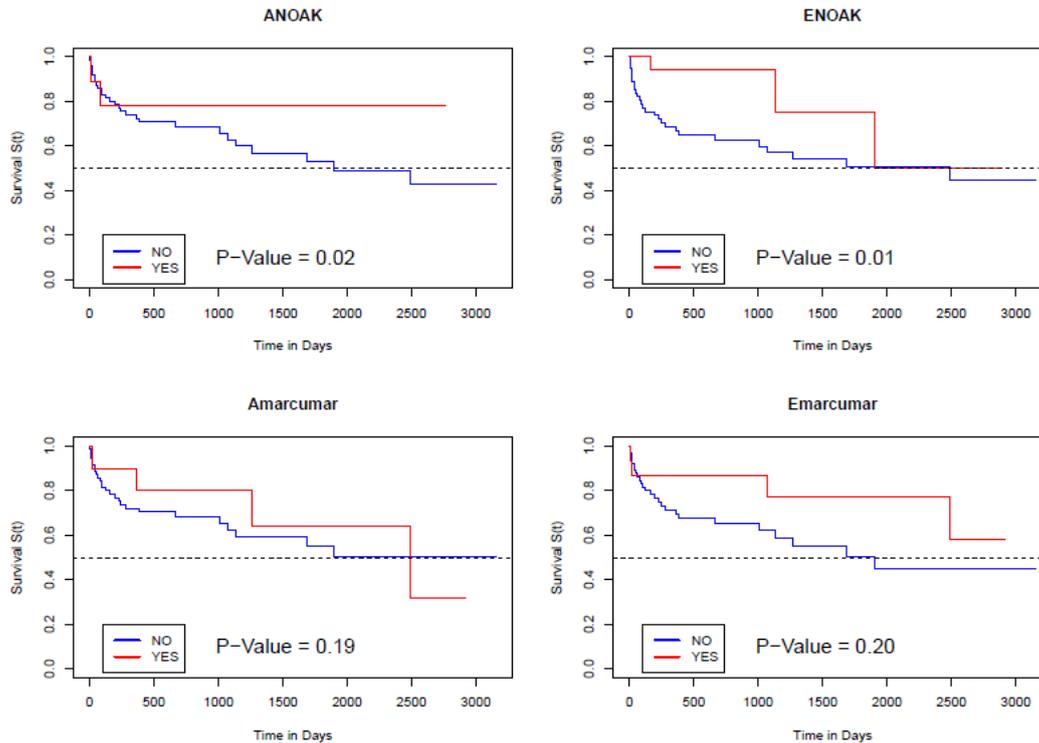


Abb. 11: Amputationsfreies Überleben, Subgruppenanalyse für prä- und postoperativen Antikoagulation nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung). p-value = p-Wert, NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E)

Bei der Subgruppenanalyse nach Kaplan Meier zeigte sich für die prä- und/oder postoperative NOAK-Gabe ein signifikant positiver Effekt auf die amputationsfreie Überlebenszeit, während die prä- und postoperative Einnahme von Marcumar® statistisch nicht signifikant war (Abb. 11).

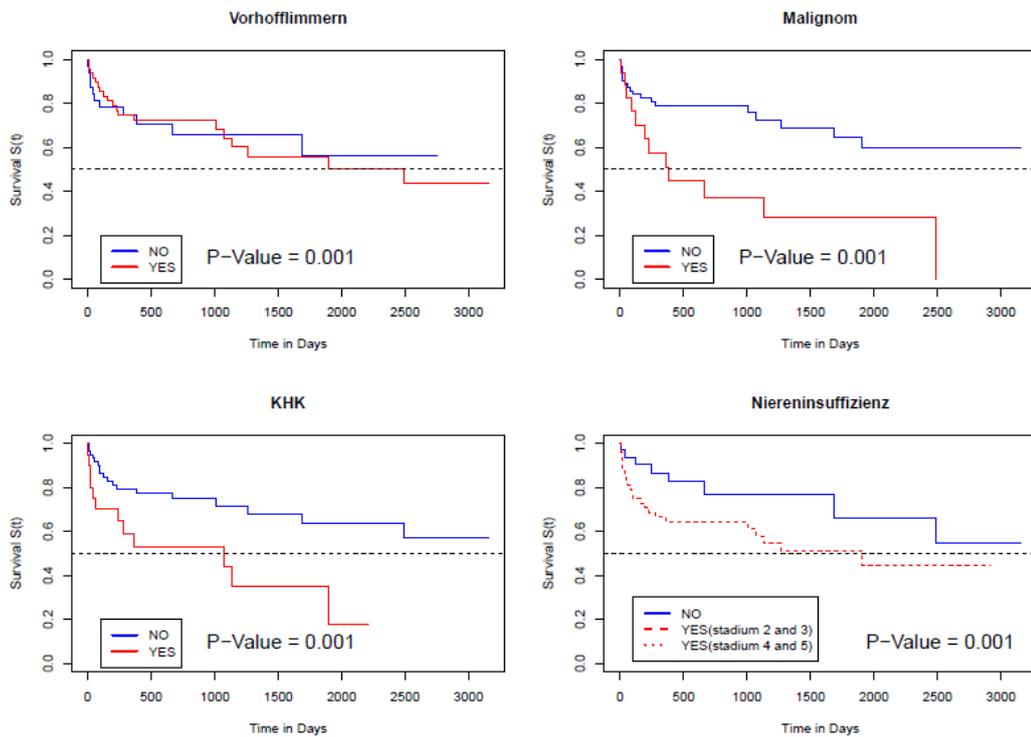


Abb. 12: Amputationsfreies Überleben, Subgruppenanalyse für Vorerkrankungen nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung). p-value = p-Wert, KHK = koronare Herzkrankung

Bei der Subgruppenanalyse nach Kaplan Meier war das amputationsfreie Überleben geringer, wenn die Patienten an einem Malignom oder einer KHK erkrankt waren. Für die Niereninsuffizienz kam im Trend auch ein negativer Effekt zur Darstellung (Abb. 12).

3.5 Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben

Analysiert wurden diejenigen Patienten, die im Follow up weder verstorben sind noch majoramputiert oder vaskulär reoperiert werden mussten.

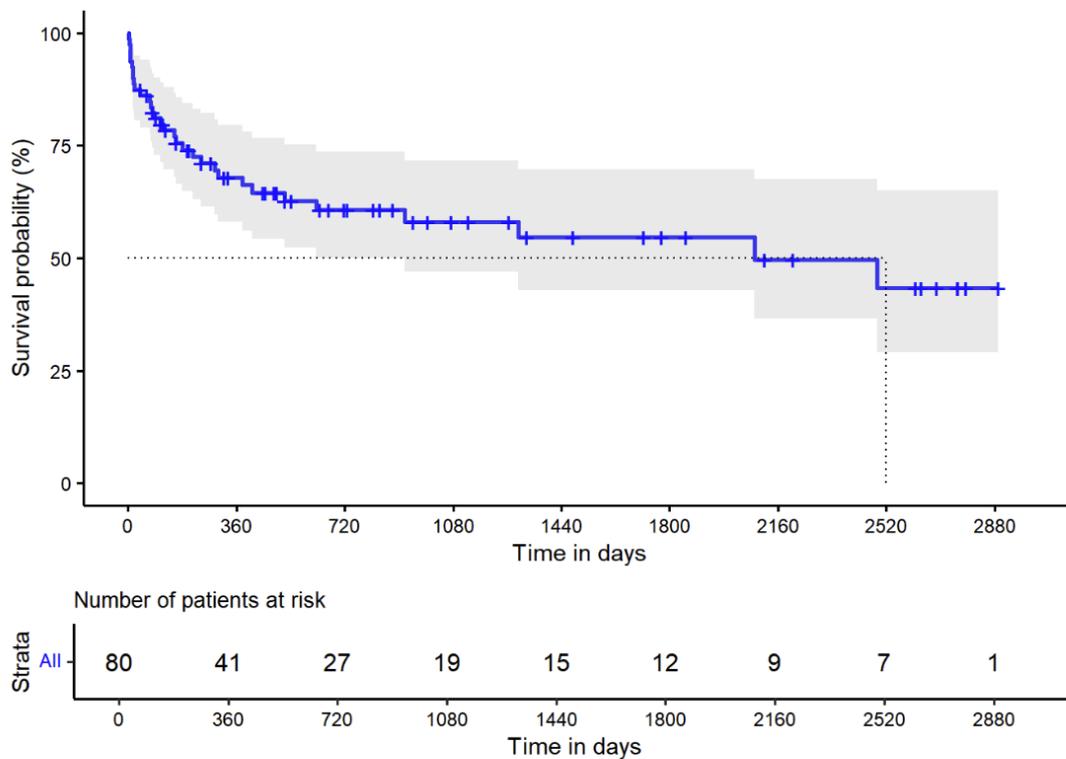


Abb. 13: Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung g)

	30 T		1 J		3 J		5 J	
Kombiniertes Überleben	70	88 %	52	65 %	47	59 %	41	52 %
Ereignisse	10		28		33		39	

Tab. 20: Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben nach Kaplan Meier. n = 80, kombinierte Überleben = kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben, Ereignisse sind entweder Tod, Majoramputation oder Reoperation, T = Tage, J = Jahr

Errechnet nach Kaplan Meier betrug das kombinierte amputations- und reoperationsfreie Überleben nach 30 Tagen 88 % und nach 1, 3 und 5 Jahren jeweils 65, 59 und 52 Prozent (Abb. 13, Tab. 20).

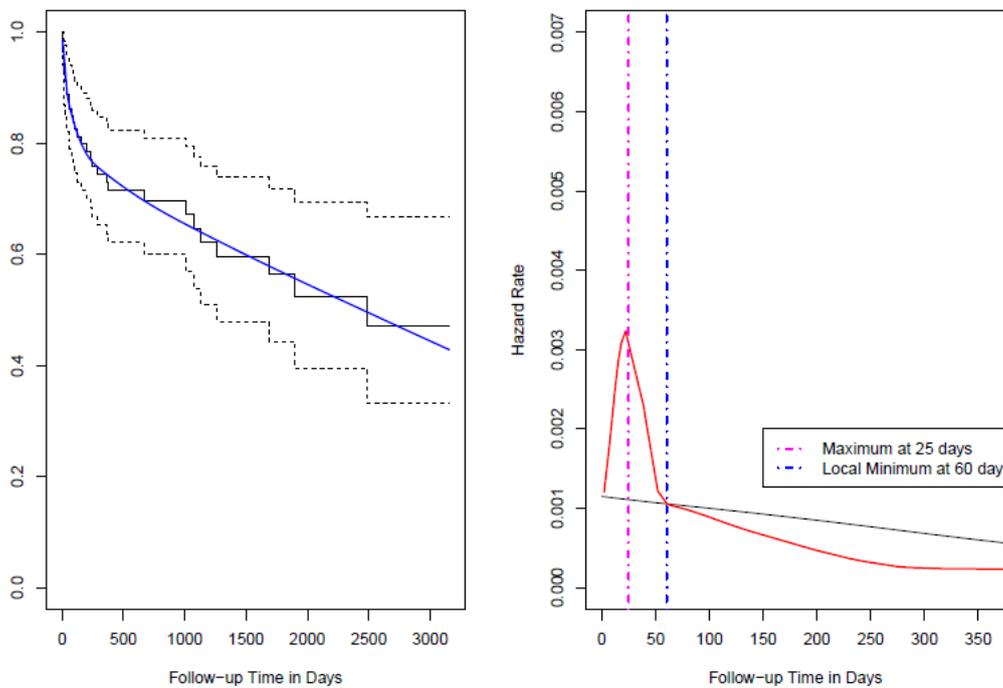


Abb. 14: Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben (eigene Abbildung, Erstverwendung)

Die dargestellte Hazard Funktion zeigt uns, dass die meisten vaskulär bedingten Ereignisse inklusive Todesfälle am 25. postoperativen Tagen auftraten. Danach waren die Ereignisraten gleichmäßig fallend (Abb. 14).

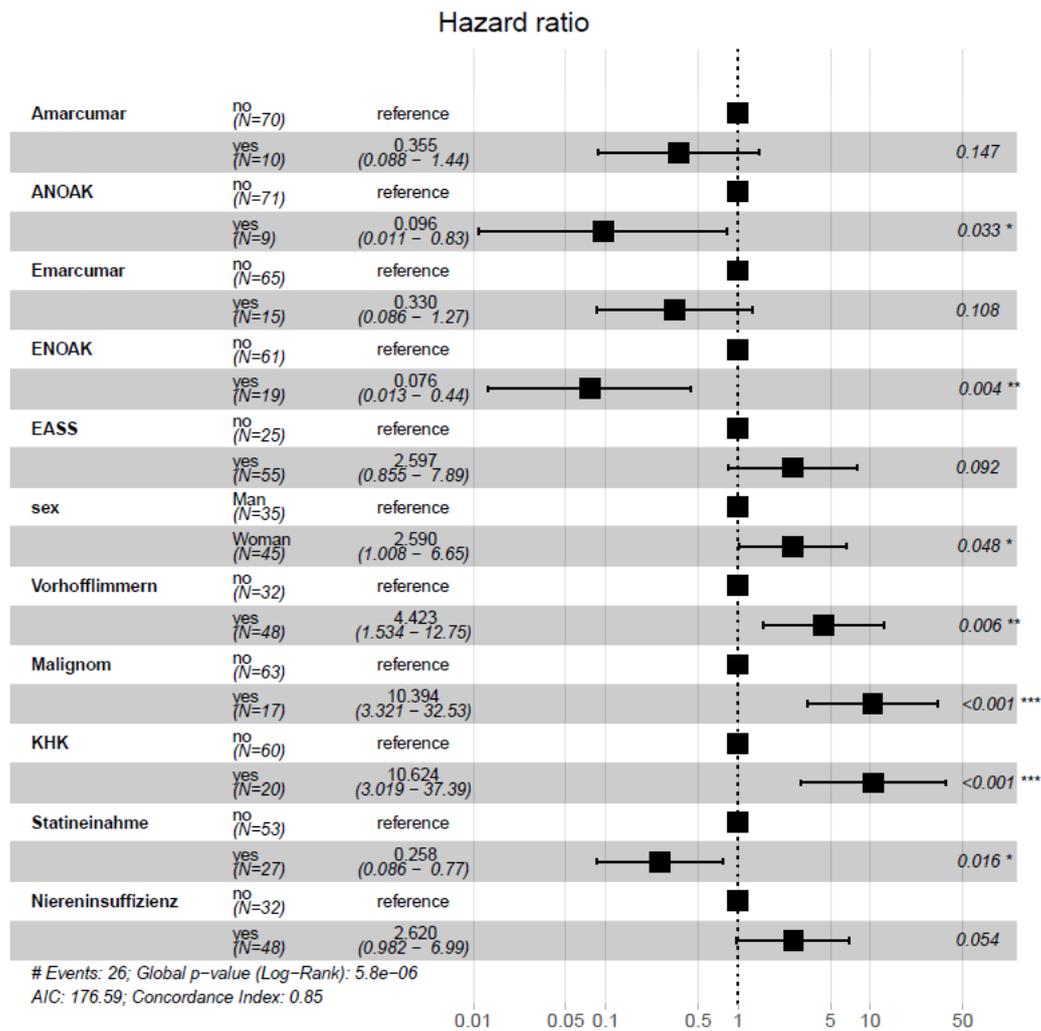


Abb. 15: Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben (eigene Abbildung, Erstverwendung). Hazard Ratio, Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, sex = Geschlecht, BMI = Body Mass Index, KHK = koronare Herzkrankheit, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV

Nach der Hazard Ratio Analyse wirkten sich die prä- und postoperative Einnahme eines NOAKs und die postoperative Einnahme eines Statins signifikant positiv auf die reoperations- und amputationsfreie Überlebensrate aus. Einen signifikant negativen Einfluss hatten dagegen das weibliche Geschlecht, Vorhofflimmern, ein Malignom, eine KHK und eine Niereninsuffizienz (Abb. 15).

Parameter	HR	95 % KI	p
Amarcumar	0,36	0,07-1,45	0,14
ANOAK	0,09	0,01-0,61	0,017
Emarcumar	0,35	0,09-1,43	0,15
ENOAK	0,11	0,02-0,69	0,018
EASS	2,59	0,85-7,87	0,094
BMI-Index \geq 25	2,03	0,71-5,80	0,2
Sex (Frauen)	2,59	1,01-6,65	0,048
Vorhofflimmern	4,06	1,33-12,4	0,014
Malignom	10,5	3,44-31,8	<0,001
KHK	9,77	2,86-33,4	<0,001
Statineinnahme	0,21	0,07-0,67	0,008
NI (Std. II-V)	2,90	0,98-8,61	0,055
Alter \geq 75J.	0,84	0,29-2,44	0,7
Diabetes Mellitus	1,64	0,62-4,33	0,3

Tab. 21: Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben Cox-Regressionsanalyse. HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzniveau, Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, sex = Geschlecht, BMI = Body Mass Index, KHK = koronare Herzkrankheit, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV

Die Cox-Regressionsanalyse des kombinierten amputations- und reoperationsfreien Überlebens bestätigte die Ergebnisse der Hazard Ratio. Die prä- und postoperative Einnahme eines NOAK und die postoperative Einnahme eines Statins wirkten sich signifikant positiv aus. Einen signifikant negativen Einfluss hatten dagegen das weibliche Geschlecht, Vorhofflimmern, ein Malignom und eine KHK (Tab. 21).

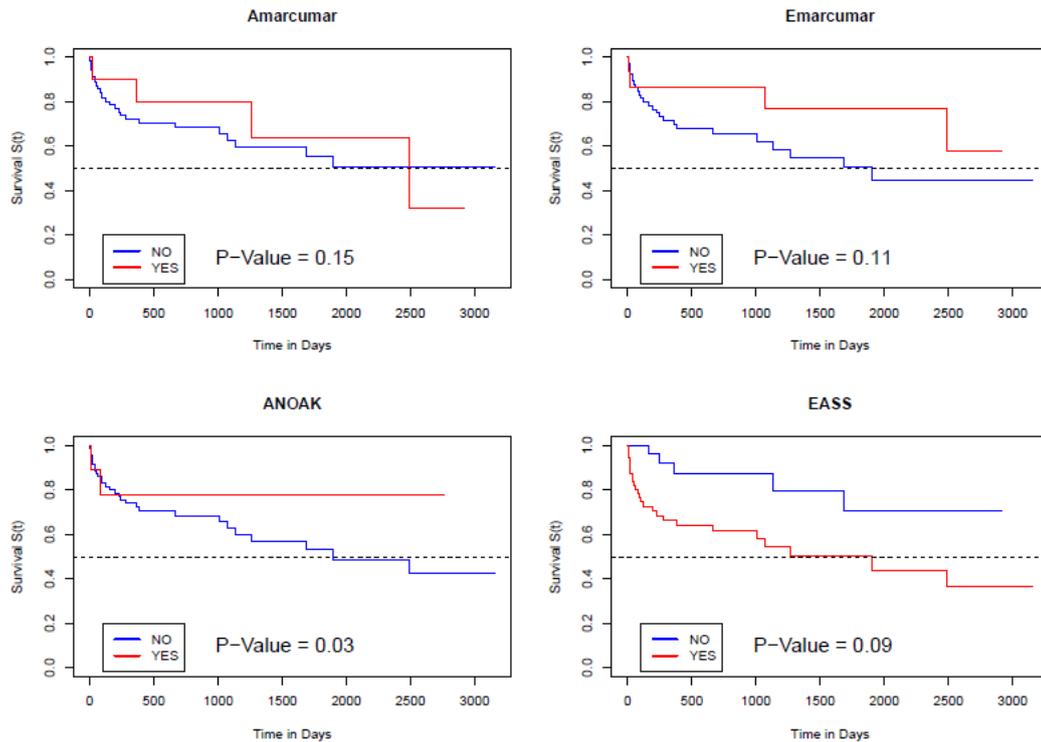


Abb. 16: Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben, Subgruppenanalyse für prä- und postoperativen Antikoagulation nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung). p-value = p-Wert, NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E)

Bei der Subgruppenanalyse nach Kaplan Meier zeigte sich für die prä- und/oder postoperative NOAK-Gabe ein signifikant positiver Effekt auf die ereignisfreie Überlebenszeit, während die Einnahme von Marcumar® im Trend einen positiven und ASS im Trend einen negativen Einfluss hatte, dieser jedoch in beiden Fällen statistisch nicht signifikant war (Abb. 16).

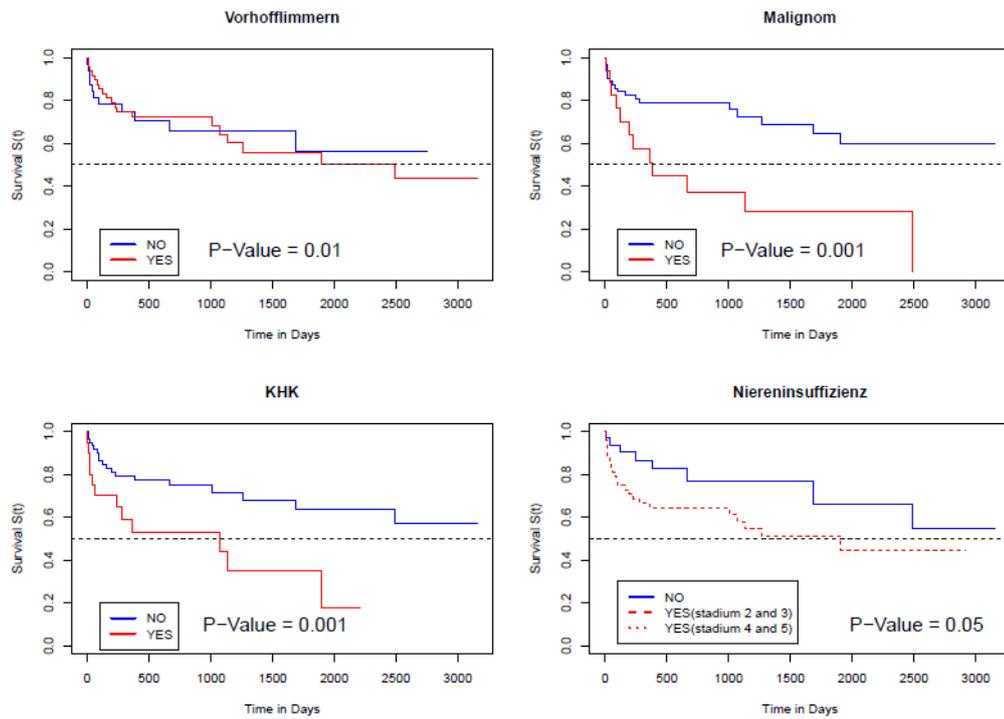


Abb. 17: Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung). Subgruppenanalyse für Vorerkrankungen, p-value = p-Wert, KHK = koronare Herzerkrankung

Bei der Subgruppenanalyse nach Kaplan Meier war das kombinierte amputations- und reoperationsfreie Überleben geringer, wenn die Patienten an einem Malignom oder einer KHK erkrankt waren. Für die Niereninsuffizienz kam im Trend auch ein negativer Effekt zur Darstellung (Abb. 17).

3.6 Primäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion

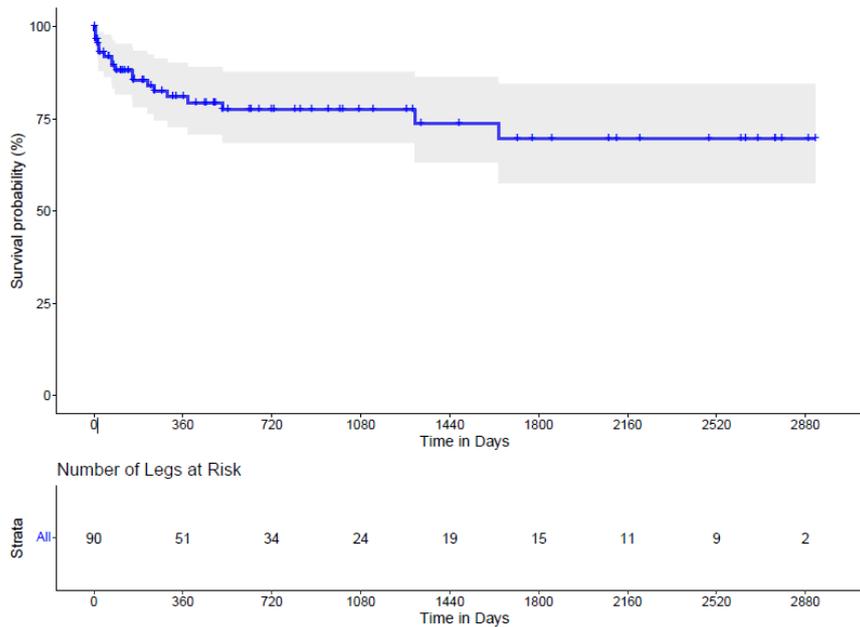


Abb. 18: Primäre Offenheit nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung)

	30 T		1 J		3 J		5 J	
Primäre Offenheit	84	93 %	73	81 %	69	77 %	62	69 %
Gefäßverschlüsse	6		17		21		28	

Tab. 22: Primäre Offenheit nach Kaplan Meier. n = 90, T = Tage, J = Jahr

Errechnet nach Kaplan Meier betrug die primäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion nach 30 Tagen 93 % und nach 1, 3 und 5 Jahren jeweils 81, 77 und 69 Prozent (Abb. 18, Tab. 22).

Nach der Hazard Ratio Analyse hatten weder Vorerkrankungen noch die prä- oder postoperative Medikation einen signifikanten Einfluss auf die primäre Offenheitsrate. Auch die Lokalisation des Verschlusses (A. poplitea oder Unterschenkel) hatte keinen Einfluss. Die Daten werden deshalb nicht grafisch dargestellt.

Parameter	HR	95 % KI	p
Amarcumar	0,47	0,09-2,49	0,4
ANOAK	0,32	0,04-2,38	0,3
Emarcumar	0,33	0,08-1,32	0,1
ENOAK	0,27	0,08-0,92	0,04
EASS	2,29	0,70-7,47	0,2
BMI-Index (≥ 25)	1,50	0,59-3,83	0,4
Vorhofflimmern	1,11	0,46-2,68	0,8
Malignom	0,65	0,17-2,43	0,5
KHK	2,05	0,91-4,59	0,08
Statineinahme	1,31	0,50-3,44	0,6
NI (Std. II-V)	1,57	0,56-4,42	0,4
Sex (Frauen)	1,31	0,57-3,02	0,5
Alter (>75J.)	1,00	0,34-2,89	0,9
Diabetes Mellitus	1,51	0,55-4,15	0,4
V A. pop.	1,74	0,53-5,75	0,4
V kruraler Arterien	0,67	0,19-2,29	0,4
intraop. Maßnahmen	2,00	0,70-5,75	0,4

Tab. 23: Primäre Offenheit Cox-Regressionsanalyse. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzniveau, Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, sex = Geschlecht, BMI = Body Mass Index, KHK = koronare Herzkrankheit, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV, V A. pop. = Isolierter Verschluss der A. poplitea, V kruraler Arterien = isolierter Verschluss von Unterschenkelarterien, intraop. Maßnahmen = zusätzliche intraoperative Maßnahmen

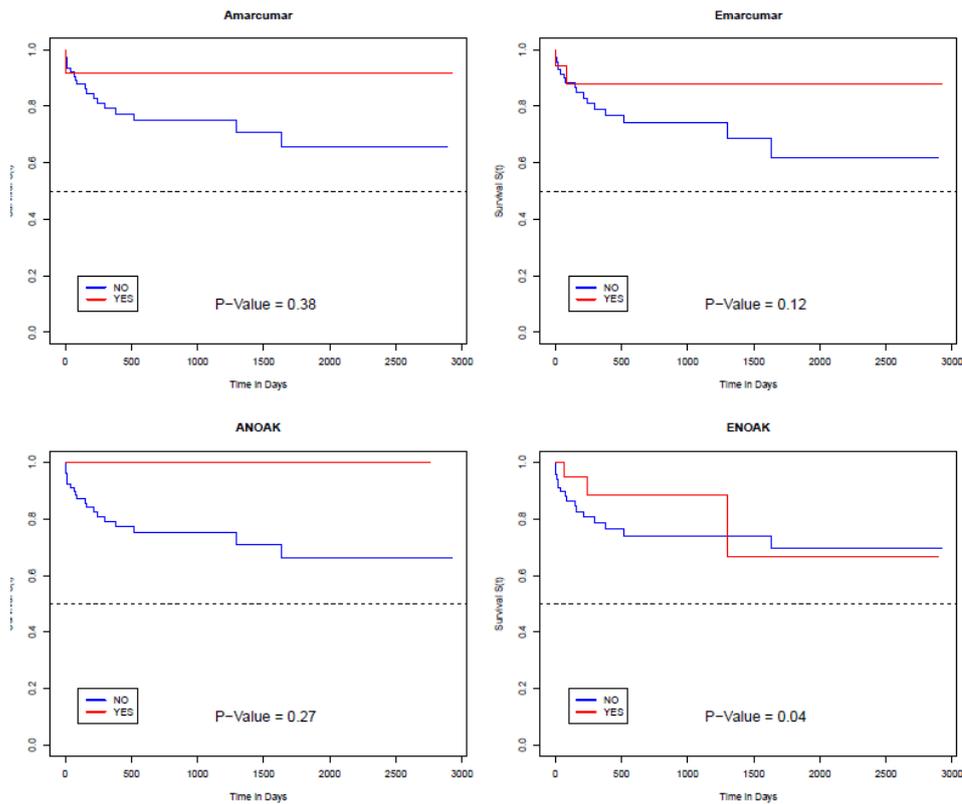


Abb. 19: Primäre Offenheit, Subgruppenanalyse für prä- und postoperativen Antikoagulation nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung). p-value = p-Wert, NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E)

Sowohl bei der Cox-Regressionsanalyse (Tab. 23) als auch bei der Subgruppenanalyse nach Kaplan Meier (Abb. 19) hatte lediglich die postoperative Gabe eines NOAKs einen positiven Effekt auf die primäre Offenheit der Rekonstruktion ($p < 0,05$). Die Gabe von anderen Antikoagulanzen und von Thrombozytenaggregationshemmern hatten keinen signifikanten Einfluss (Abb. 19).

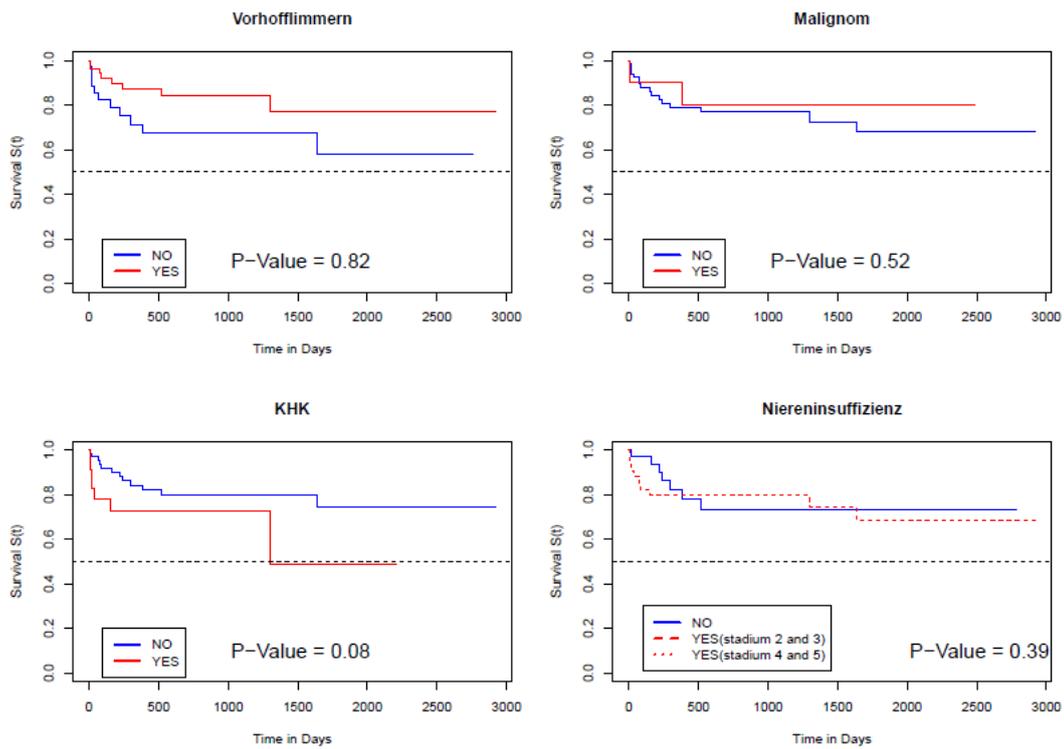


Abb. 20: Primäre Offenheit, Subgruppenanalyse für Vorerkrankungen (eigene Abbildung, Erstverwendung). p-value = p-Wert, KHK = koronare Herzkrankung

Die Subgruppenanalyse der Vorerkrankungen, wie Vorhofflimmern, Malignom, koronare Herzkrankheit oder Niereninsuffizienz, zeigte keinen signifikanten Einfluss der Vorerkrankung auf die primäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion (Abb. 20).

3.7 Sekundäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion

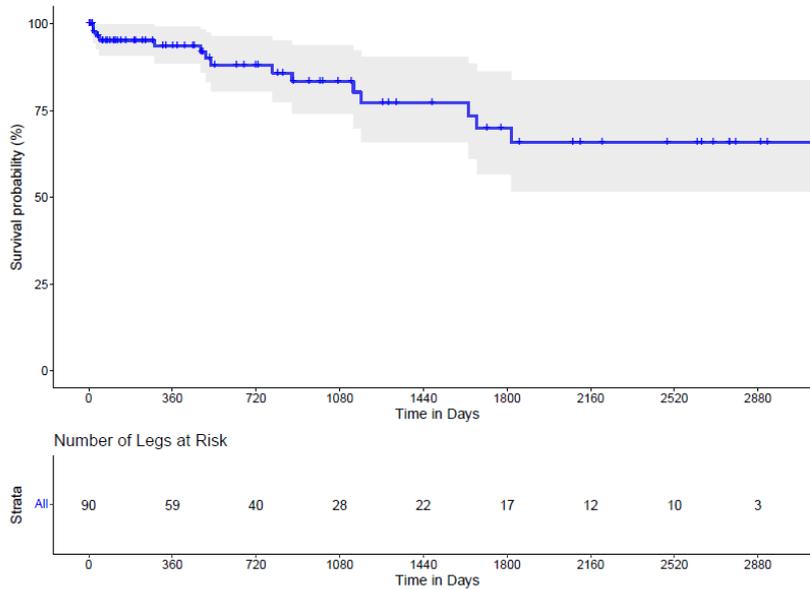


Abb. 21: Sekundäre Offenheit nach Kaplan Meier (eigene Abbildung, Erstverwendung)

	30 T		1 J		3 J		5 J	
Sekundäre Offenheit	87	97 %	83	92 %	75	83 %	64	71 %
Gefäßverschlüsse	3		7		15		26	

Tab. 24: Sekundäre Offenheitsraten nach Kaplan Meier. n = 90, T = Tage, J = Jahr

Errechnet nach Kaplan Meier betrug die sekundäre Offenheit der Gefäßrekonstruktion nach 30 Tagen 97 % und nach 1, 3 und 5 Jahren jeweils 92, 83 und 71 Prozent (Abb. 21, Tab. 24).

Parameter	HR	95 % KI	p
Amarcumar	0,00	0,00-0,00	>0,9
ANOAK	0,00	0,00-0,00	>0,9
Emarcumar	1,08	0,22-5,28	>0,9
ENOAK	0,93	0,24-3,59	>0,9
EASS	1,77	0,32-9,78	0,5
BMI-Index (≥ 25)	1,33	0,29-6,19	0,7
Vorhofflimmern	0,74	0,14-3,80	0,7
Malignom	0,07	0,00-1,22	0,07
KHK	2,79	0,41-19,1	0,3
Statineinahme	2,65	0,58-12,2	0,2
NI (Std. II-V)	1,81	0,28-11,8	0,5
Sex (Frauen)	3,82	0,74-19,7	0,11
Alter (>75J.)	0,97	0,16-5,98	>0,9
Diabetes Mellitus	1,66	0,32-8,59	0,5
V A. pop.	7,25	0,75-70,4	0,09
V kruraler Arterien	0,90	0,15-5,26	>0,9
Intraop. Maßnahmen	4,84	0,77-30,3	0,09

Tab. 25: Sekundäre Offenheit Cox-Regressionsanalyse, HR = Hazard Ratio: KI = Konfidenzintervall, p = Signifikanzniveau, Amarcumar + Emarcumar = Marcumar® bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), NOAK = neues orales Antikoagulans, ANOAK + ENOAK = NOAK bei der Aufnahme (A) + Entlassung (E), EASS = Acetylsalicylsäure (ASS) bei der Entlassung, sex = Geschlecht, BMI = Body Mass Index, KHK = koronare Herzkrankheit, NI = Niereninsuffizienz Stad. II-IV, V A. pop. = Isolierter Verschluss der A. poplitea, V kruraler Arterien = isolierter Verschluss von Unterschenkelarterien, intraop. Maßnahmen = zusätzliche intraoperative Maßnahmen

Nach der Hazard Ratio Analyse und Cox-Regressionsanalyse hatten weder Vorerkrankungen noch die prä- und postoperative Medikation oder die Lokalisation des Verschlusses (A. poplitea oder Unterschenkelarterien) einen signifikanten Einfluss auf die sekundäre Offenheitsrate der Gefäßrekonstruktion (Tab. 25). Ebenso konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Subgruppenanalyse für prä- und postoperativen Antikoagulation sowie für Vorerkrankungen gezeigt werden. Auf eine Darstellung der Hazard Ratio wird deshalb verzichtet.

4 Diskussion

Epidemiologie: Eine akute Beinischämie ist eine plötzlich einsetzende Minderdurchblutung des Beines, die ein hohes Risiko des Beinverlustes beinhaltet und manchmal sogar lebensbedrohlich ist [32]. Die Inzidenz kann nur abgeschätzt werden, da epidemiologische Studien meist nicht klar zwischen einer akuten und einer chronischen Ischämie unterscheiden [33]. Der Artikel zu TASC II (Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease) nennt eine Inzidenz von 140 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr [32]. Mit der Euclid-Studie kann das Risiko der akuten Ischämie auf dem Boden einer chronischen peripheren arteriellen Verschlusskrankung abgeschätzt werden. In die Studie wurden 13.885 Patienten mit einer stabilen chronischen arteriellen Verschlusskrankung aufgenommen, von denen im Verlauf 293 eine akute Ischämie erlitten (0,8 Fälle pro 100 Patientenjahre) [34].

Ätiologie: Die Ursache der akuten Ischämie hat einen direkten Einfluss auf die Behandlungsmodalitäten. Die Hauptursachen sind die arterielle Thromboembolie auf dem Boden eines Vorhofflimmerns oder eines Ventrikeltrombus nach Myokardinfarkt, eine arterielle Thrombose des chronisch arteriosklerotisch veränderten Gefäßbetts oder iatrogen, ein arterieller Verschluss auf dem Boden einer vorausgegangen Gefäßrevaskularisation [33]. Um unsere Operationsergebnisse der offenen infragenaalen Thrombektomie beurteilen zu können, wollten wir andere operationstechnische Einflussgrößen ausschalten und haben deshalb die akute Ischämie auf dem Boden einer vorherigen Gefäßoperation von unserer Analyse ausgeschlossen (Tab. 1). In unserem Patientengut litten 60 % der Patienten unter einem vorbestehenden Vorhofflimmern (Tab. 4). Als seltenere mögliche Embolieursachen zeigten sich zweimal eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, ein offenes Foramen ovale, ein Thrombus an einer Aortenklappe und ein Vorhoftumor (Tab. 5). Immerhin litten 17 Patienten (21 %) unter einem aktiven Malignom (Tab. 4).

Zeitliche Präsentation: Die akute Beinischämie wird im allgemeinen als Beginn der Symptome innerhalb der letzten 14 Tage definiert. Laut TASC II erreichen 70 % der Patienten in dieser Zeit die Klinik [32]. In unserer Studie war bei ca. jedem vierten Patienten der Beginn der Symptomatik nicht sicher eruierbar, während ein Viertel der Patienten innerhalb eines Tages und ein weiteres Viertel am zweiten oder dritten Tag nach Symptombeginn operiert wurden (Tab. 9).

Diagnostik: Für eine akkurate Beurteilung des verschlossenen Gefäßbettes wird immer noch eine Digitale Subtraktionsangiografie (DSA) als Goldstandard empfohlen [35]. Hier kann das Ausmaß und die Ätiologie der Durchblutungsstörung beurteilt werden und ab und zu an die Diagnostik auch die interventionelle Therapie in gleicher Sitzung angeschlossen werden [32]. In unserer Studie wurden 11 % der Patienten primär und 29 % intraoperativ angiografiert (Tab. 10, 14). Weitere diagnostische Tools sind die Doppleruntersuchung, die bei uns bei allen Patienten durchgeführt wurde und die farbkodierte Duplexuntersuchung, die bei uns jeder 5. Patient erhielt (Tab. 10). Laut der Literatur soll die farbkodierte Duplexuntersuchung bei 90 % der Patienten, die für die Operations- oder Interventionsplanung wesentlichen Informationen liefern und lediglich bei der Beurteilung der Unterschenkelarterien schwierig sein [36]. Eine im Notfall sofort verfügbare und aussagefähige Diagnostik ist die Computertomografie-Angiografie (CTA) und wird mittlerweile, verglichen mit der DSA, als die zielführendere Diagnostik angesehen [33]. Der Vorteil der Methode ist die simultane Untersuchung der thorakalen und abdominellen Aorta zur möglichen Emboliequellensuche und auch die Beurteilung von Nieren und Viszeralarterien als mögliche weitere Zielgefäße für arterielle Embolien [33]. Ein weiterer Vorteil ist die simultane Diagnostik beider Beine: in unserer Studie hatten immerhin 10 der 80 Patienten eine beidseitige akute Ischämie (Tab. 2). Außerdem kann die mögliche Ätiologie beurteilt und damit auch das weitere therapeutische Vorgehen besser geplant werden. Die Magnetresonanzangiografie (MRA) kommt zum Einsatz, wenn sich durch eine Niereninsuffizienz eine Diagnostik mit einem jodhaltigen Kontrastmittel verbietet. In unserer Studie erhielt jeder 2. Patient präoperativ entweder eine CTA oder MRA (Tab. 10).

Therapie: Seit der Einführung des Thrombektomie-Ballons durch Fogarty [29-31] wird die Ballonthromboembolektomie über einen inguinalen offenen Zugang als Standardbehandlung der akuten Beinischämie betrachtet [33]. Dies ist eine gute Operationsmethode bei einem akuten Verschluss der Beckengefäße, der A. femoralis und der A. poplitea. Die Embolektomie der A. poplitea im Abschnitt 3 unterhalb des Kniegelenkes und die Embolektomie des Traktus tibiofibularis sowie der Unterschenkelgefäße kann über einen inguinalen Zugang schwierig, wenn nicht sogar unmöglich sein [33]. Berücksichtigen muss man auch die unterschiedlichen Gefäßkaliber der „großen“ Gefäße, wie die A. femoralis, und der „kleinen“ Unterschenkelgefäße, die häufig nur ein Lumen von 1 - 2 mm aufweisen und darüber hinaus häufig arteriosklerotisch verändert sind. Die ungezielte Sondierung dieser kleinen infragenualen Gefäße mit einem großlumigen Fogarty-Katheter, der für die Embolektomie der A. femoralis notwendig ist, kann zu einer Verletzung der Unterschenkelgefäße mit Ablösen von Plaque, Gefäßdissektion und nachfolgender arterieller Thrombose und einem Misserfolg der Operation führen.

Wir haben deshalb für die Embolektomie von infragenualen Verschlüssen eine primär infragenuale Freilegung und selektive Thrombembbolektomie der Unterschenkelarterien gewählt, wie es seit 2020 auch in den ESVS-Guidelines empfohlen wird [33]. Um Erfolg oder Misserfolg dieser Operationsmethode beurteilen zu können und andere Faktoren, die das Operationsergebnis beeinflussen könnten, auszuschalten, haben wir in unserer retrospektiven Studie nur Patienten eingeschlossen, die einen isolierten infragenualen arteriellen Verschluss hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer chronischen Beinischämie (Beschwerden länger als 2 Wochen oder Substanzverlust an den Füßen), weiterhin Patienten mit arteriellen Voroperationen an der Extremität oder an vorgeschalteten Gefäßsegmenten und auch Patienten, die intraoperativ eine andere oder zusätzliche Operationsmethode benötigten, wie zum Beispiel eine Bypassanlage. Patienten mit einem Popliteaaneurysma stellen ätiologisch einen Sonderfall dar, da hier oft über Jahre aus dem Aneurysma heraus eine chronische Embolisation in die Unterschenkel- und Fußgefäße erfolgt und andere Operationsmethoden zur Sanierung angewendet werden müssen (9). Sie wurden deshalb auch von

unserer Analyse ausgeschlossen (Tab. 1). Auf diese Weise haben wir 80 Patienten mit 90 akut ischämischen Beine in unsere Studie eingeschlossen und 68 Patienten ausgeschlossen (Tab. 1, 2).

Alternative Behandlungsmethoden bei der akuten peripheren Ischämie können der primär interventionelle Ansatz, eventuell in Kombination oder ausschließlich mit arterieller selektiver Lyse [33, 37-43] sowie die primäre Anlage eines Bypasses sein [44, 45]. Für die primäre intraarterielle Lyse gibt es viele Kontraindikationen. Für unser eigenes Krankengut wesentlich ist eine Vormedikation zur Hemmung der plasmatischen Gerinnung, wie zum Beispiel ein neues orales Antikoagulans (NOAK) oder Marcumar®. Eine arterielle Lyse unter dieser Vormedikation kann vermehrt zu Blutungskomplikationen führen. Immerhin hatte jeder vierte Patient in unserer Studie eine dieser Substanzen erhalten (Tab. 6). Intrakavitäre Thromben, Thromben an Aortenklappen, Thromben in der Aorta, Vorhoftumore oder ein offenes Foramen ovale können ebenfalls Lyse-Kontraindikationen sein, weil durch die Lyse auch diese vorgeschalteten Thromben instabil werden und weiter nach distal embolisieren können. Immerhin wies in unserem Krankengut jeder zehnte Patient eine dieser Konstellationen auf (Tab. 5). Auch ein aktives Malignom stellt eine relative Kontraindikation zur Lyse dar [33], was jeden fünften unserer Patienten betraf. Die Ergebnisse der primären Lyse sind im Vergleich zu unserem Krankengut schwierig zu beurteilen, weil in der Literatur ein sehr inhomogenes Krankengut dargestellt wird und neben nativen arteriellen Thrombosen oder arteriellen Embolien auch Lysen von akuten Bypassverschlüssen unterschiedlichster Lokalisation miteinbezogen und reine intraarterielle Lysen häufig mit zusätzlichen endovaskulären Maßnahmen kombiniert worden waren [37-43]. Exemplarisch werden hier die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Raphael M Byrne vorgestellt. Sie lysierten 147 Patienten mit 154 akut ischämischen Beinen. Die Ätiologie der Ischämie war sehr heterogen, die größte Gruppe stellten thrombosierte Bypassanlagen und Gefäßstents dar. Von den lysierten Patienten mussten zusätzlich 89 % entweder endovaskulär oder offen behandelt werden. Die 30-Tage und 1-Jahres-Majoramputationsrate betragen 6,4 und 13 Prozent, die 30-Tageletalität betrug 5,2 % und wurde in allen Behandlungsgruppen hauptsächlich durch eine systemische Blutung hervorgerufen [37]. Eine Cochrane-Metaanalyse

zur Behandlung der akuten peripheren Ischämie verglich die Ergebnisse der offenen Chirurgie mit denen der Lyse und sah bei der Analyse von 1.292 Patienten aus 5 verschiedenen Studien keine klaren Unterschiede für die Majoramputationsrate und Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage. Die Rate an Blutungen und distalen Embolisationen war in der Lysegruppe höher. Allerdings schätzte die Cochrane-Gruppe die Evidenz der Analyse als schlecht ein [41].

Die Gruppe um Marques de Marino verglich ihre Ergebnisse der infrainguinalen Bypasschirurgie im akuten und chronischen Ischämiestadium. Es wurden 107 Patienten der akuten Gruppe mit 595 Patienten in der chronischen Gruppe verglichen. Die primären und sekundären Bypassoffenheitsraten nach 30 Tagen, 1 und 2 Jahren waren nicht signifikant unterschiedlich. In der „akuten“ Gruppe waren allerdings das weibliche Geschlecht, Kunststoffbypassversorgungen und die Notwendigkeit der zusätzlichen peripheren Thrombektomie unabhängige Risikofaktoren für schlechtere Offenheitsraten. Die akute Ischämie war ein unabhängiger Risikofaktor für eine Majoramputation in den ersten 30 Tagen (Odds Ratio 4,96) und für die 30-Tagemortalität (Odds Ratio 4,13) [44].

Einflussgrößen auf das Ergebnis: Wir haben in unsere Studie ein selektioniertes Krankengut mit einem akuten infragenualen Verschluss aufgenommen und eine primär infragenuale Freilegung und selektive Thrombembölektomie der Unterschenkelarterien durchgeführt. Bei jedem vierten Patienten zeigte sich intraoperativ ein isolierter Verschluss der A. poplitea, während die meisten Patienten mehrere akute Verschlüsse ihrer Unterschenkelarterien aufwiesen (Tab. 11). In fast allen Fällen haben wir die A. poplitea längseröffnet und, wie auch in den ESVS-Guidelines empfohlen [33], mit einem Patch wieder verschlossen (Tab. 12). Die primäre und sekundäre 30-Tageoffenheit betragen 93 und 97 Prozent. Die 30-Tageletalität betrug 6 %. Die kombinierte Beineralterhaltung-Überlebensrate konnte nicht korrekt errechnet werden, da bei 80 Patienten 90 Beine operiert worden waren. Bezogen auf die Patienten haben nach 30 Tagen 74 von 80 Patienten mit erhaltener Extremität überlebt (92 %). Die Arbeitsgruppe um Kempe hat ihre

10-Jahresergebnisse der offenen Chirurgie der akuten thromboembolischen Beinischämie analysiert. Ausgewertet wurden die Daten von 170 Patienten, die überwiegend über die Femoralarterie embolektomiert worden waren. Die 30-Tagemortalität betrug 18 % und weitere 15 % mussten innerhalb der ersten 90 Tage Oberschenkelamputiert werden. Die Prädiktoren für die 30-Tagemortalität waren das Alter, eine koronare Herzkrankheit, Rauchen und frühere Gefäßoperationen. Die 5-Jahres-Beinerhaltungs- und Überlebensrate betrugen 80 % und 41 % respektive [46].

In unserem Krankengut betrugen die 1, 3 und 5 Jahres-Überlebensraten - berechnet nach Kaplan Meier - 78, 74 und 68 % respektive (Abb. 4, Tab. 16), die 1, 3 und 5 Jahresraten für das amputationsfreie Überleben 75, 68 und 64 % respektive (Abb. 9, Tab. 18) und die 1, 3 und 5 Jahresraten für das kombinierte amputations- und reoperationsfreie Überleben 65, 59 und 52 % respektive (Abb. 13, Tab. 20). Wir haben multiple Parameter analysiert, die für das „Langzeitüberleben“ verantwortlich sein könnten (Tab. 17).

Prä- und postoperative Antikoagulation: Sowohl in der Hazard Ratio Analyse als auch in der Cox-Regressionsanalyse hatte die prä- und postoperative Einnahme eines NOAK und die postoperative Einnahme eines Statins einen positiven Einfluss auf das Überleben an sich, aber auch auf das amputationsfreie und das kombinierte amputations- und revisionsfreie Überleben (Abb. 6, Tab. 17). Negativ wirkten sich die postoperative Einnahme von Acetylsalicylsäure, Vorhofflimmern, ein Malignom, eine koronare Herzkrankheit und eine Niereninsuffizienz aus (Abb. 6, Tab. 17, Abb. 7, 8). Berechnet nach Kaplan Meier betrug die 1, 3 und 5 Jahres primäre Offenheit der Rekonstruktion 81, 77 und 69 Prozent respektive (Abb. 18, Tab. 22). In der Hazard Ratio hatte keine der analysierten Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die primäre Offenheit (Abb. 19). In der Cox-Regressionsanalyse dagegen hatte die postoperative Einnahme eines NOAK einen positiven Einfluss auf die primäre Offenheit (Tab. 23). Die Ergebnisse der sekundären Offenheit werden hier nicht diskutiert, da sie im Vergleich mit der primären Offenheit keine weiteren Aspekte lieferten.

Alter und Geschlecht: Das weibliche Geschlecht hatte nur einen negativen Effekt auf das amputationsfreie Überleben und das kombinierte amputations- und reoperationsfreie Überleben (Abb. 10, Tab. 19, Abb. 15, Tab. 21), während die reinen Überlebensraten geschlechtsunabhängig waren (Abb. 6, Tab. 17). Obwohl die Frauen zum Zeitpunkt der Primäroperation im Durchschnitt 5 Jahre älter waren als die Männer (Tab. 3), scheint das höhere Alter keinen Einfluss auf die Überlebensraten zu haben (Abb. 6, Tab. 17, Abb. 10, Tab. 19, Abb. 15, Tab. 21). Diese Beobachtung ist kontrovers zu denen von Tosato und Mitarbeitern, die Patienten in der akuten Ischämie revaskularisierten und im direkten Vergleich von Patienten über und unter 80 Jahren zwar keinen Unterschied bei der Beinerrhaltungsrate, wohl aber bei den Überlebensraten fanden [47]. Das American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program wertete die Daten von nahezu 25.000 Patienten aus, die von 2005 bis 2012 eine infrainguinale Revaskularisation erhalten hatten. Das weibliche Geschlecht war der größte Risikofaktor für eine erhöhte 30-Tagemorbidität und -Letalität, wobei „gebrechliche“ Frauen das höchste Risiko aufwiesen [48]. Bedingt wahrscheinlich durch die dünnkalibrigen Gefäße haben Frauen in allen Operationsregionen ein erhöhtes Operationsrisiko [48-51].

NOAK, ASS und Statine, Vorerkrankungen: Unsere Studie zeigte einen positiven Effekt der prä- und postoperativen Einnahme eines NOAK und die postoperative Einnahme eines Statins auf das Überleben, das amputationsfreie Überleben und das kombinierte amputations- und revisionsfreie Überleben (Abb. 6, Tab. 17, Abb. 10, Tab. 19, Abb. 15, Tab. 21). Die postoperative Einnahme eines NOAK hatte auch einen positiven Effekt auf die primäre Offenheit der Revaskularisation (Tab. 23). Schon 2001 konnte die BOA-Studie einen positiven Effekt der oralen Antikoagulation auf die infrainguinale Bypassoffenheit zeigen [52, 53]. In neuerer Zeit sind mit der Compass- und Voyagerstudie die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) bei der medikamentösen Therapie von kardiovaskulären Patienten in den Fokus getreten [54-56]. In diesen Studien an kardiovaskulären Patienten reduzierte die kombinierte Gabe von niedrig dosiertem Rivaroxaban, einem NOAK, zusammen mit Acetylsalicylsäure (ASS) das kumulative Risiko von Tod, Schlag-

anfall oder Myokardinfarkt. Bei operierten oder intervenierten Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankung wurde zusätzlich das Risiko einer sekundären akuten Ischämie oder einer Majoramputation reduziert. Der positive Effekt der NOAK-Einnahme ließ sich in unserer Studie nachweisen, während wir für die postoperative Einnahme von ASS einen negativen Einfluss auf das Überleben sahen. Das resultiert wahrscheinlich daraus, dass eine Thrombozytenaggregationshemmung nach symptomatischer kardiovaskulärer Erkrankung, wie koronare Herzkrankheit oder Schlaganfall verabreicht wird. In unserer Studie hatte die KHK selbst auch einen hochsignifikant negativen Einfluss auf das Überleben, das amputationsfreie und das kombinierte amputations- und revisionsfreie Überleben.

Viele Studien haben den positiven Effekt der Statine bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankung gezeigt. Exemplarisch sei die aktuelle Metaanalyse von Sagris et al. vorgestellt, in die 39 Studien und 275.600 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankung einfließen [57]. Circa die Hälfte der Patienten nahmen dauerhaft Statine ein. Die Statineinnahme war mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität, der kardiovaskulären Mortalität und auch des Risikos der Majoramputation verbunden. Diesen positiven Effekt der Statineinnahme konnten wir ebenfalls in unserer Studie beobachten (Abb. 6, Tab. 17, Abb. 10, Tab. 19, Abb. 15, Tab. 21).

Dagegen hatte Vorhofflimmern einen negativen Einfluss auf das Überleben sowie das amputations- und revisionsfreie Überleben (Abb. 6, Tab. 17, Abb. 10, Tab. 19, Abb. 15, Tab. 21). Auch diese Beobachtung ist in Einklang mit der aktuellen Literatur [58, 59]. Sairenchi et al. konnten in einer Studie mit circa 90.000 Japanern nachweisen, dass das Risiko des kardiovaskulären Todes bei Männern mit Vorhofflimmern 2,9-fach und bei Frauen 3,5-fach erhöht war [58].

Allen Gefäßmedizinern ist das hohe perioperative und periinterventionelle Risiko von niereninsuffizienten Gefäßpatienten bekannt [60, 61]. In der EUCLID Studie

[61] hatten die Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankung und einer Niereninsuffizienz eine höhere Rate von kardiovaskulärem Tod, nicht jedoch von Majoramputation. Ähnlich wie in der Euclidstudie konnten auch wir einen negativen Einfluss der Niereninsuffizienz auf das Überleben, nicht jedoch auf die primäre Offenheit der Rekonstruktion nachweisen (Abb. 6, Tab. 17, Tab. 23).

Resümee: Die infragenuale selektive Thrombektomie ist eine sichere und erfolgsversprechende Operationsmethode zur Therapie einer akuten Ischämie auf dem Boden eines infragenualen Verschlusses. Die 30-Tageergebnisse für den Beinerhalt und das Überleben sind gut. Die Einflussgrößen auf das postoperative Überleben, auf das amputationsfreie und das kombinierte amputations- und reoperationsfreie Langzeitüberleben stehen in Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Einflussgrößen bei der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankung.

5. Literatur

1. Olinic DM, Stanek A, Tataru DA, Homorodean C, Olinic M. Acute Limb Ischemia: An Update on Diagnosis and Management. *J Clin Med*. Aug 14 2019;8(8)doi:10.3390/jcm8081215
2. Obara H, Matsubara K, Kitagawa Y. Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Dis*. Dec 25 2018;11(4):443-448. doi:10.3400/avd.ra.18-00074
3. Simon F, Oberhuber A, Floros N, et al. Acute Limb Ischemia-Much More Than Just a Lack of Oxygen. *Int J Mol Sci*. Jan 26 2018;19(2)doi:10.3390/ijms19020374
4. Natarajan B, Patel P, Mukherjee A. Acute Lower Limb Ischemia-Etiology, Pathology, and Management. *Int J Angiol*. Sep 2020;29(3):168-174. doi:10.1055/s-0040-1713769
5. Umetsu M, Akamatsu D, Goto H, et al. Long-Term Outcomes of Acute Limb Ischemia: A Retrospective Analysis of 93 Consecutive Limbs. *Ann Vasc Dis*. Sep 25 2019;12(3):347-353. doi:10.3400/avd.oa.19-00018
6. Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ, et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. Jun 15 2021;77(23):2875-2886. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.036
7. Acar RD, Sahin M, Kirma C. One of the most urgent vascular circumstances: Acute limb ischemia. *SAGE Open Med*. 2013;1:2050312113516110. doi:10.1177/2050312113516110
8. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, et al. Population-Based Study of Incidence, Risk Factors, Outcome, and Prognosis of Ischemic Peripheral Arterial Events: Implications for Prevention. *Circulation*. Nov 10 2015;132(19):1805-15. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016424
9. Galland RB. Popliteal aneurysms: from John Hunter to the 21st century. *Ann R Coll Surg Engl*. Jul 2007;89(5):466-71. doi:10.1308/003588407X183472
10. Galland RB, Magee TR. Popliteal aneurysms: distortion and size related to symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Nov 2005;30(5):534-8. doi:10.1016/j.ejvs.2005.05.021
11. Larena-Avellaneda A, Debus ES, Kolbel T, Wipper S, Diener H. Acute ischemia and bypass occlusion: current options. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. Apr 2014;55(2 Suppl 1):187-94.
12. Yeager RA, Moneta GL, Taylor LM, Jr., Hamre DW, McConnell DB, Porter JM. Surgical management of severe acute lower extremity ischemia. *J Vasc Surg*. Feb 1992;15(2):385-91; discussion 392-3. doi:10.1067/mva.1992.33848

13. Khan MI, Nadeem IA. Revascularization Of Late-Presenting Acute Limb Ischaemia And Limb Salvage. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. Apr-Jun 2016;28(2):262-266.
14. Kalbas Y, Kumabe Y, Sellei RM, Pape HC. Akutes Kompartmentsyndrom der Extremitäten. *Die Chirurgie*. 2023/01/01 2023;94(1):93-102. doi:10.1007/s00104-022-01624-9
15. Rückert RI, Larena-Avellaneda A. Kompartmentsyndrom. In: Debus ES, Gross-Fengels W, eds. *Operative und interventionelle Gefäßmedizin*. Springer Berlin Heidelberg; 2012:839-847.
16. Hafiz S, Lotfollahzadeh S. *Infrainguinal Occlusive Disease*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022.
17. de Donato G, Setacci F, Sirignano P, Galzerano G, Massaroni R, Setacci C. The combination of surgical embolectomy and endovascular techniques may improve outcomes of patients with acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg*. Mar 2014;59(3):729-36. doi:10.1016/j.jvs.2013.09.016
18. Dr. H. Lawall PDPH, Prof Dr.G. Rümenapf. Data from: S3-LEITLINIE ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DER PERIPHEREN ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT. 2015.
19. Hardman RL, Jazaeri O, Yi J, Smith M, Gupta R. Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol*. Dec 2014;31(4):378-88. doi:10.1055/s-0034-1393976
20. Jackson CH. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *J Stat Softw*. May 12 2016;70doi:10.18637/jss.v070.i08
21. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. Aug 1996;17(4):343-6. doi:10.1016/0197-2456(96)00075-x
- 22.. Ho AM, Dion PW, Ng CS, Karmakar MK. Understanding immortal time bias in observational cohort studies. *Anaesthesia*. Feb 2013;68(2):126-30. doi:10.1111/anae.12120
23. Team RC. A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. 2020;
24. Xie Y. *Dynamic Documents with R and knitr*. 2nd edition. Chapman and Hall; 2015.
25. Therneau T. Data from: A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.1-12. 2020.

26. Weis-Müller BT, Schröders C, Reinhold C, Huber R. Zugangswege in der Gefäßchirurgie Teil 1 – Untere Extremität. *Gefäßchirurgie*. 2018/09/01 2018;23(5):381-391. doi:10.1007/s00772-018-0383-y
27. Elliot LC, Cambria RP. Atlas of Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 2014;(Direct Surgical Repair of Tibial-Peroneal Arterial Occlusive Disease):551-553.
28. Veerhoek D, Groepenhoff F, van der Sluijs M, et al. Individual Differences in Heparin Sensitivity and Their Effect on Heparin Anticoagulation During Arterial Vascular Surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Oct 2017;54(4):534-541. doi:10.1016/j.ejvs.2017.07.006
29. Fogarty TJ. The balloon catheter in vascular surgery. *Rev Surg*. Jan-Feb 1967;24(1):9-19.
30. Fogarty TJ. Catheter technic for arterial embolectomy. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. Jan-Feb 1967;8(1):22-8.
31. DAVID H. DEATON M. Image-Guided Thrombectomy in Vascular Surgery. *Endovascular Today*. July 2015;
32. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. Jan 2007;45 Suppl S:S5-67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037
33. Bjorck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Feb 2020;59(2):173-218. doi:10.1016/j.ejvs.2019.09.006
34. Hess CN, Huang Z, Patel MR, et al. Acute Limb Ischemia in Peripheral Artery Disease. *Circulation*. Aug 13 2019;140(7):556-565. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039773
35. Expert Panel on Vascular I, Weiss CR, Azene EM, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Sudden Onset of Cold, Painful Leg. *J Am Coll Radiol*. May 2017;14(5S):S307-S313. doi:10.1016/j.jacr.2017.02.015
36. Collins R, Burch J, Cranny G, et al. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*. 2007;334(7606):1257. doi:10.1136/bmj.39217.473275.55
37. Byrne RM, Taha AG, Avgerinos E, Marone LK, Makaroun MS, Chaer RA. Contemporary outcomes of endovascular interventions for acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. Apr 2014;59(4):988-95. doi:10.1016/j.jvs.2013.10.054

38. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med*. Apr 16 1998;338(16):1105-11. doi:10.1056/NEJM199804163381603
39. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. TOPAS Investigators. *J Vasc Surg*. Jan 1996;23(1):64-73; discussion 74-5. doi:10.1016/s0741-5214(05)80036-9
40. Wang JC, Kim AH, Kashyap VS. Open surgical or endovascular revascularization for acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. Jan 2016;63(1):270-8. doi:10.1016/j.jvs.2015.09.055
41. Berridge DC, Kessel DO, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. Jun 6 2013;(6):CD002784. doi:10.1002/14651858.CD002784.pub2
42. Fukuda I, Chiyoya M, Taniguchi S, Fukuda W. Acute limb ischemia: contemporary approach. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. Oct 2015;63(10):540-8. doi:10.1007/s11748-015-0574-3
43. Davis FM, Albright J, Gallagher KA, et al. Early Outcomes following Endovascular, Open Surgical, and Hybrid Revascularization for Lower Extremity Acute Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*. Aug 2018;51:106-112. doi:10.1016/j.avsg.2017.12.025
44. Marqués de Marino P, Martínez López I, Revuelta Suero S, et al. Results of Infrainguinal Bypass in Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. Jun 2016;51(6):824-30. doi:10.1016/j.ejvs.2016.03.023
45. Baril DT, Patel VI, Judelson DR, et al. Outcomes of lower extremity bypass performed for acute limb ischemia. *J Vasc Surg*. Oct 2013;58(4):949-56.
46. Kempe K, Starr B, Stafford JM, et al. Results of surgical management of acute thromboembolic lower extremity ischemia. *J Vasc Surg*. Sep 2014;60(3):702-7. doi:10.1016/j.jvs.2014.03.273
47. Tosato F, Pilon F, Danieli D, Campanile F, Zaramella M, Milite D. Surgery for acute lower limb ischemia in the elderly population: results of a comparative study. *Ann Vasc Surg*. Oct 2011;25(7):947-53. doi:10.1016/j.avsg.2010.12.036
48. Brahmabhatt R, Brewster LP, Shafii S, et al. Gender and frailty predict poor outcomes in infrainguinal vascular surgery. *J Surg Res*. Mar 2016;201(1):156-65. doi:10.1016/j.jss.2015.10.026
49. Sidloff DA, Saratzis A, Sweeting MJ, et al. Sex differences in mortality after abdominal aortic aneurysm repair in the UK. *Br J Surg*. Nov 2017;104(12):1656-1664. doi:10.1002/bjs.10600

50. Ferranti KM, Osler TM, Duffy RP, Stanley AC, Bertges DJ, Vascular Study Group of New E. Association between gender and outcomes of lower extremity peripheral vascular interventions. *J Vasc Surg.* Oct 2015;62(4):990-7. doi:10.1016/j.jvs.2015.03.066
51. Vouyouka AG, Kent KC. Arterial vascular disease in women. *J Vasc Surg.* Dec 2007;46(6):1295-302. doi:10.1016/j.jvs.2007.07.057
52. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Hennekes S, Eikelboom BC. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery. Dutch BOA Study Group. *J Vasc Surg.* Mar 2001;33(3):522-7. doi:10.1067/mva.2001.111986
53. Ariesen MJ, Tangelder MJ, Lawson JA, et al. Risk of major haemorrhage in patients after infrainguinal venous bypass surgery: therapeutic consequences? The Dutch BOA (Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin) Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* Aug 2005;30(2):154-9. doi:10.1016/j.ejvs.2005.03.005
54. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in Peripheral Artery Disease after Revascularization. *N Engl J Med.* May 21 2020;382(21):1994-2004. doi:10.1056/NEJMoa2000052
55. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* Oct 5 2017;377(14):1319-1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118
56. Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al. Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial. *J Am Coll Cardiol.* Jul 27 2021;78(4):317-326. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.003
57. Sagris M, Katsaros I, Giannopoulos S, et al. Statins and statin intensity in peripheral artery disease. *Vasa.* Jul 2022;51(4):198-211. doi:10.1024/0301-1526/a001012
58. Sairenchi T, Yamagishi K, Iso H, et al. Atrial Fibrillation With and Without Cardiovascular Risk Factors and Stroke Mortality. *J Atheroscler Thromb.* Mar 1 2021;28(3):241-248. doi:10.5551/jat.53629
59. Su MI, Cheng YC, Huang YC, Liu CW. The Impact of Atrial Fibrillation on One-Year Mortality in Patients with Severe Lower Extremity Arterial Disease. *J Clin Med.* Mar 31 2022;11(7)doi:10.3390/jcm11071936
60. De Stefano F, Rios LHP, Fiani B, Fareed J, Tafur A. National Trends for Peripheral Artery Disease and End Stage Renal Disease From the National Inpatient Sample Database. *Clin Appl Thromb Hemost.* Jan-Dec 2021;27:10760296211025625. doi:10.1177/10760296211025625

61. Hopley CW, Kavanagh S, Patel MR, et al. Chronic kidney disease and risk for cardiovascular and limb outcomes in patients with symptomatic peripheral artery disease: The EUCLID trial. *Vasc Med.* Oct 2019;24(5):422-430. doi:10.1177/1358863X19864172
62. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today.* May 2015;50(3):117-128. doi:10.1097/NT.0000000000000092
63. Baumgartner, René ; Botta, Pierre: Amputation und Prothesenversorgung: Indikationsstellung, operative Technik, Nachbehandlung, Funktionstraining, Rehabilitation ; 36 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2008.
64. Myers M, Chauvin BJ. Above the Knee Amputations. *StatPearls.* 2022.
65. Prävention DGfHu. *ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension.* 2018.
66. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* Jun 4 2013;158(11):825-30. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
67. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, et al. Therapie des Typ-2-Diabetes. *Die Diabetologie.* 2022/07/01 2022;18(5):623-656. doi:10.1007/s11428-022-00921-5
68. Haak T, Gözl S, Fritsche A, et al. Therapie des Typ-1-Diabetes. *Der Diabetologe.* 2021/06/01 2021;17(4):411-421. doi:10.1007/s11428-021-00764-6
69. Debus ES, Lohrenz C, Diener H, Winkler MS, Larena-Avellaneda A. Surgical reconstructions in peripheral arterial occlusive disease. *Vasa.* Nov 2009;38(4):317-33. doi:10.1024/0301-1526.38.4.317
70. Ge H, Song B, Wang X, et al. Comparison of digital subtraction angiography combined arterial thrombectomy versus simple arterial thrombectomy in the treatment of acute lower limb ischemia. *BMC Surg.* Jul 15 2021;21(1):313. doi:10.1186/s12893-021-01297-x
71. Löwel H. Koronare Herzkrankheit und akuter Herzinfarkt. doi:10.25646/3110
72. Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:129-37. doi:10.4137/CMO.S18991
73. Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl International.* November 16, 2018 2018;115(46):776-83. doi:10.3238/arztebl.2018.0776
74. Albright K, Stemer A, Tafreshi G, Hemmen T. Stroke therapy in patients considering prothrombin time and international normalized ratio. *Stroke.* Jun 2010;41(6):e450; author reply e451. doi:10.1161/STROKEAHA.110.579771

75. Olsson SB, Halperin JL. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Semin Vasc Med.* Aug 2005;5(3):285-92. doi:10.1055/s-2005-916168
76. Weingärtner O, Landmesser U, März W, Katzmann JL, Laufs U, Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Der Kardiologe.* 2020/08/01 2020;14(4):256-266. doi:10.1007/s12181-020-00399-9
77. Bonaca MP, Hamburg NM, Creager MA. Contemporary Medical Management of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* Jun 11 2021;128(12):1868-1884. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318258

6 Anhang und Begriffsdefinitionen

Adipositas

Adipositas gilt als kardiovaskuläre Risikofaktor und wird mit Hilfe des Body-Mass-Index definiert. Ab einem Body-Mass-Index von 25 gelten Menschen als übergewichtig und über 30 als adipös. Für die Bestimmung des Body-Mass-Index (BMI-Index) wurde das Gewicht und Größe des Patienten von im elektronischen Archiv gespeicherten Akte übertragen und mit Hilfe einer bekannten Formel berechnet [62].

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$$

Amputation

Als Majoramputation bezeichnet man eine Amputation oberhalb des Sprunggelenkes, während Amputationen unterhalb des Sprunggelenks den "Minoramputationen" zugeordnet werden [63]. Bei einer Oberschenkelamputation ist die Amputationslinie oberhalb, bei Unterschenkelamputation unterhalb des Kniegelenkes [64].

Anamnesedauer

Die Anamnesedauer ist die Spanne vom Beginn der Symptome bis zum Beginn der Operation.

Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie ist ein persistierender Bluthochdruck des arteriellen Gefäßsystems, welcher mit einem systolischen Blutdruckwert von über 140 mmHg und diastolischen von 90 mmHg einhergeht [65]. In unserer Studie wurden Patienten als „hyperton“ gewertet, wenn sie prä- oder postoperativ Antihypertensiva einnahmen.

Chronische Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz ist ein progredienter Funktionsverlust der Niere. Die Funktion der Nieren wird laborchemisch mit Hilfe von Retentionsparametern bestimmt, wie Serum-Kreatinin, GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) und Harnstoff.

Eine chronische Niereninsuffizienz wird je nach GFR-Wert in 5 Stadien eingeteilt [66]:

Stad. I: GFR > 90 ml/min/1,73 m²

Stad. II: GFR 60-89 ml/min/1,73 m²

Stad. III: GFR 30-59 ml/min/1,73 m²

Stad. IV: GFR 15-29 ml/min/1,73 m²

Stad. V: GFR < 15 ml/min/1,73 m²

Für unsere Analyse wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Die Gruppe 1 umfasste das Stadium I (nicht niereninsuffizient), die Gruppe 2 die Niereninsuffizienzstadien II-V.

Diabetes mellitus

Als Diabetes mellitus wird eine chronische Stoffwechselerkrankung bezeichnet, die mit erhöhten Blutzuckerwerten einhergeht und auf einem Insulinmangel oder einer Insulinresistenz beruht [67, 68]. Patienten wurden in unserer Studie als „Diabetiker“ eingruppiert, wenn anamnestisch ein Diabetes mellitus vom Typ I oder Typ II vorlag und die Patienten mit einem oralen Antidiabetikum und oder subkutanem Insulin behandelt wurden.

Intraoperative Zusatzmaßnahmen:

Unter intraoperativen Zusatzmaßnahmen wurden zusätzliche interventionelle und offen chirurgische Therapiemaßnahmen verstanden.

Bei chronisch verschlossenen und stark verkalkten Arterien kommt eine offene Thrombendarteriektomie (TEA) zum Einsatz. Diese kann lokal im Bereich der freigelegten popliteokruralen Arterien oder indirekt bei langstreckig vorgeschalteten arteriosklerotischen Stenosen oder Verschlüssen mittels Ringstripper-Desobliteration in Form von einer halboffener-TEA erfolgen. Selten wird bei frustraner Thrombektomie- und Thrombendarteriektomieversuchen ein distal origin femoropedaler oder popliteo-pedaler Bypassimplantation notwendig. (beim distal origin Bypass erfolgt die proximale Anastomose mit der distalen A. femoralis superficialis [69]. Patienten mit einem Bypass wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Alternativ kommen Hybridverfahren zur Anwendung, die Kombination aus Thrombektomie und endovaskulären Gefäßinterventionen, wie Ballonangioplastie und oder Stentimplantation [70]. Die Daten bezüglich der intraoperativen Zusatzmaßnahmen wurden dem Operationsbericht entnommen.

Koronare Herzkrankheit (KHK)

Eine KHK ist eine Abkürzung für koronare Herzkrankheit, eine chronische Erkrankung der Herzkranzgefäße, die durch atherosklerotische Stenosen oder Verschlüsse ausgelöst wird [71]. Die Patienten in unserer Studie wurden als koronarkrank eingestuft, wenn sie anamnestisch eine perkutane transluminale Koronarangiografie (PTCA) oder einen aortokoronaren Bypass (ACB) erhalten hatten.

Malignom

Nicht selten ist ein Malignom durch eine Gerinnungsaktivierung mit Thrombozytenaggregation und durch Freisetzung von inflammatorischen Zellen sowie Zytokinen und Wachstumsfaktoren für eine akute arterielle Verschlusskrankheit mitverantwortlich [72].

Neue orale Antikoagulanzen (NOAK)

Als neue orale Antikoagulanzen (NOAK) werden plasmatisch gerinnungshemmende und antithrombotische Substanzen bezeichnet, wie Faktor Xa-Hemmer und Faktor IIa-Thrombin Inhibitoren [73].

Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) wird nach Fontaine in 4 Stadien eingeteilt [18]

Std. I: Arteriosklerose ohne klinische Manifestation

Std. IIa/b: Claudicatio intermittens, Gehstrecke > 200 m (a), < 200 m (b).

Std. III: Ischämische Ruheschmerz

Std. IV: Ulcus, Gangrän.

Plasmatische Gerinnungshemmer

Ein klassischer plasmatischer Gerinnungshemmer ist das Phenprocoumon, auch bekannt unter den Handelsname Marcumar®. Die Wirkung wird durch Hemmung von Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X erreicht.

Primäre und sekundäre Offenheit

Für die Berechnung der primären und sekundären Offenheit des operierten Beines wurden die folgende Fallkonstellationen berücksichtigt:

Primäre Offenheit der Rekonstruktion: Die Gefäßrekonstruktion ist ohne Revision offen.

Sekundäre Offenheit der Rekonstruktion: Das Gefäß wurde inzwischen revidiert und ist am Follow up Datum offen.

Statineinnahme

Die Statine sind die Therapie der Wahl bei Hypercholesterinämie. Ziel der Therapie ist es, den LDL-Wert (Low density lipoprotein) unter 70 mg/dl zu senken [76].

Thrombozytenaggregationshemmer

Thrombozytenaggregationshemmer wie der COX-Hemmer Acetylsalicylsäure (ASS) und ADP-Rezeptorantagonisten wie Clopidogrel, Ticagrelor und Prasugrel sind essenzielle Medikamente für Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil [77]. In unserer Klinik wurden Thrombozytenaggregationshemmer verabreicht, wenn der Gefäßverschluss auf dem Boden einer vorbestehenden peripheren arteriellen Verschlusskrankheit entstanden war.

Transösophageale Echokardiografie (TEE)

Mit der transösophagealen Echokardiografie können mittels einer Ultraschallsonde, die in den Ösophagus eingeführt wird, Herzvorhöfe und Herzkammern sowie die Herzklappen beurteilt werden, um eine mögliche Ätiologie der Embolie abzuklären [6].

Überleben

Amputationsfreies Überleben:

Für die Berechnung wurden folgende Fallkonstellationen berücksichtigt:

1. Der Patient wurde nach gelungener Operation entlassen und zwischenzeitlich nicht amputiert. Als amputationsfreies Überleben zählt die Zeit von der Erstoperation bis zum Follow up Datum.
2. Der Patient wurde nach gelungener Operation entlassen, musste jedoch im Intervall amputiert werden. Als amputationsfreies Überleben gilt die Zeit von der Erstoperation bis zum Amputationsdatum.
3. Der Patient wurde nach gelungener Operation entlassen und verstarb einige Zeit später mit erhaltenem Bein. Als amputationsfreies Überleben zählt die Zeit von der Erstoperation bis zum Todesdatum.

Kombiniertes amputations- und reoperationsfreies Überleben

Für die Berechnung wurden folgende Fallkonstellationen berücksichtigt:

1. Der Patient wurde nach gelungener Operation entlassen, zwischenzeitlich weder revidiert, noch amputiert. Als amputations- und revisionsfreies Überleben zählt die Zeit von der Erstoperation bis zum Follow up Datum.
2. Der Patient wurde nach gelungener Operation entlassen, zwischenzeitlich revidiert oder amputiert. Als amputations- und revisionsfreies Überleben zählt die Zeit von der Erstoperation bis zum Revisions- oder Amputationsdatum.
3. Der Patient wurde nach gelungener Operation entlassen, verstarb jedoch später mit erhaltenem Bein und wurde im Intervall nicht revidiert. Als amputations- und revisionsfreies Überleben zählt die Zeit von der Erstoperation bis zum Todesdatum.

Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine häufige Herzrhythmusstörung. Die Herzerregung wird unregelmäßig von den flimmernden Vorhöfen auf die Kammern übergeleitet, die Kontraktion der Vorhöfe und der Kammern verläuft dadurch unkoordiniert. Es besteht das Risiko des Vorhofthrombus und des damit einhergehenden erhöhten Embolierisikos [59]. Ob ein Patient an Vorhofflimmern leidet, wurde der elektronischen Patientenakte oder dem präoperativen EKG-Befund entnommen oder postoperativ mittels Langzeit-EKG und Transösophagealer Echokardiografie (TEE) diagnostiziert.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Frau Prof. Dr. med. Barbara T. Weis-Müller danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des interessanten Themas und ihre ständige Diskussionsbereitschaft in all den Jahren der Zusammenarbeit. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihr intensiv und professionell begleitet. Sie war stets geduldig und freundlich bereit, mit mir die Ergebnisse der Arbeit zu diskutieren und mir Ratschläge zu geben.

Herrn PD. Dr. med. Florian Simon danke ich herzlich für die Unterstützung und Mitbetreuung meiner Doktorarbeit, vor allem auch für das sorgfältige Korrekturlesen.

Herrn PD. Dr. rer. nat. Pablo Verde danke ich sehr für die hilfreiche statistische Beratung.

Und nicht zuletzt möchte ich mich **bei meiner Frau Dilara** für ihre emotionale Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken. Sie brachte immer Verständnis dafür auf, dass ich mich an den Abenden und am Wochenende mit der Doktorarbeit beschäftigte und die Familie deshalb oft zu kurz kam. Sie stand mir immer zur Seite und motivierte mich auch in schwierigen Zeiten.