

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

Thrombose der Vena cava inferior
- Klinische Kurz- und Langzeitergebnisse nach
offen chirurgischer venöser Thrombektomie

Dissertation

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

vorgelegt von
Kamile Antakyali geb. Kökgiran
2024

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Mansur Duran

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Hug Aubin

Widmung

Für meine wundervolle Tochter Asmin, ihr noch ungeborenes Geschwisterchen und meinen Ehemann, Firat Antakyali.

Ganz besonders widme ich diese Promotionsarbeit meinen Eltern, Feruze und Recep Kökgiran, die immer an mich geglaubt haben und ohne die ich niemals soweit gekommen wäre.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die Sprachform des generischen Maskulinums angewandt. Es wird an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die ausschließliche Verwendung der männlichen Form geschlechtsunabhängig verstanden werden soll, weibliche und andere Geschlechtsidentitäten werden dabei mitgemeint.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

[1] Wagenhäuser MU, Dimopoulos C, Antakyali K, Meyer-Janiszewski YK, Mulorz J, Ibing W, Ertas N, Spin JM, Schelzig H, Duran M. Clinical outcomes after direct and indirect surgical venous thrombectomy for inferior vena cava thrombosis. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2019 May;7(3):333-343.e2

Zusammenfassung (deutsch)

Die *Vena cava inferior* Thrombose (VCIT) ist eine seltene und schwer diagnostizierbare Erkrankung mit klinisch stummer oder heterogener Ausprägung. Das Risiko eine Lungenembolie und ein postthrombotisches Syndrom (PTS) zu entwickeln ist hoch. Die Behandlung beinhaltet die Antikoagulation, Kompressions-Therapie und rekanalisierende Maßnahmen, welche endovaskuläre katheterbasierte oder die offen chirurgische venöse Thrombektomie mit temporärer Anlage einer arteriovenösen Fistel beinhalten. Letztere umfasst die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFVT) und die direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT). In dieser retrospektiven *Single-Center* Kohortenstudie werden klinische Ergebnisse nach iTFVT und dOVT statistisch analysiert.

In einem Zeitraum von 1982-2013 wurde aus archivierten Patientenakten ein Kollektiv aus 152 Patienten zusammengestellt, die in der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf offen chirurgisch an einer VCIT behandelt worden sind. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckt sich über 25 Jahre. Die Überlebensrate (ÜR), die Offenheitsrate (OR) und die PTS-Freiheit wurden durch Kaplan-Meier-Schätzungen und dem *Log-Rank-Test* statistisch untersucht. Postoperative Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation dargestellt. 38 der kontaktierbaren Patienten erschienen zur phlebologischen Nachuntersuchung (PNU). Bei diesem PNU-Kollektiv wurde zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) anhand des *Short-Form-36*-Fragebogens bewertet und das PTS nach Villalta- und CEAP-Kriterien eingestuft. Die Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren, Gerinnungsstörungen, ÜR und PTS wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests mit Yates-Kontinuitätskorrektur und logistischer Regressionsanalyse dargestellt. Nach 25 Jahren betrug die ÜR $89 \pm 3 \%$, die primäre und sekundäre OR $66 \pm 6 \%$ und $87 \pm 4 \%$, die PTS-Freiheit $84 \pm 6 \%$. In Kombination beider Verfahren konnte durchgehend eine ÜR von genau 100 % erzielt werden, die PTS-Freiheit allerdings betrug nach 25 Jahren $69 \pm 12 \%$, wohingegen nach iTFVT oder dOVT über 90 % erreicht wurden. Als häufigste Gerinnungsstörung erwies sich der Antithrombin-III-Mangel. Die soziale und körperliche Funktion der Patienten waren im Vergleich zu Normdaten der deutschen Allgemeinbevölkerung beeinträchtigt, wohingegen sich kein signifikanter Unterschied in der körperlichen und psychischen Summenskala ergab. Eine Assoziation zwischen einem Risikofaktor oder einer Gerinnungsstörung mit der ÜR oder des PTS konnte nicht eruiert werden.

Schlussfolgernd erweist sich durch diese Studie die iTFVT und dOVT in der Behandlung von VCIT als sicheres Therapieverfahren mit einem guten funktionellen *Outcome*. Die offen chirurgische Thrombektomie bleibt essentiell für Patienten, bei denen andere endovaskulären Methoden aus medizinischen Gründen nicht durchführbar sind.

Zusammenfassung (englisch)

The thrombosis of the vena cava inferior (VCIT) is a rare and difficult disease with challenging diagnostic and clinically silent or heterogeneous appearance. The risk of developing pulmonary embolism and postthrombotic syndrome (PTS) is very high. The therapeutic options include anticoagulation, compression-therapy and recanalizing surgical methods. The recanalizing surgical methods are distinguished in endovascular catheter-supported methods and open surgical procedures with formation of a temporarily arteriovenous fistula. In the open surgical procedures transfemoral venous thrombectomy (iTFVT) and direct open venous thrombectomy (dOVT) are used. This single-center retrospective cohort study is intended to present the functional outcome after iTFVT und dOVT.

In a period from 1982 to 2013 a patient cohort of 152 patients with VCIT who underwent iTFVT or dOVT in the Department of Vascular-and Endovascular Surgery at the University Hospital in Düsseldorf was compiled from archived clinical records. The follow-up period extends over 25 years. The patient survival, the valve patency rates and the PTS were statistically examined using Kaplan-Meier-estimations and log-rank test. The postoperative complications were presented according to the Clavien-Dindo-Classification. 38 of contactable patients appeared for the phlebologic follow-up examination. In this cohort the health-related quality of life (HRQoL) was calculated using the Short-Form-36 Health Questionnaire and the PTS according the Villalta score and CEAP classification. The associations between risk factors, coagulation disorders, mortality and PTS were analyzed by using the chi-square test with Yates continuity correction and logistic regression.

The 25-year-survival rate of the patients was $89 \pm 3 \%$, the 25-year primary and secondary patency rates were $66 \pm 6 \%$ and $87 \pm 4 \%$. The freedom from PTS was $84 \pm 6 \%$ after 25 years. By combining both surgical methods we achieved 100 % survival rate consistently. The freedom of PTS after 25 years was $69 \pm 12 \%$, whereas after iTFVT or dOVT we achieved over 90 %. Antithrombin III deficiency proved to be the most common coagulation disorder. The social and physical function of the patients were reduced compared with normative data of german general population, whereas there was no significant difference in the physical and mental component summary. An association between a risk factor or a coagulation disorder with the survival or the freedom from PTS could not be determined.

In conclusion this study was able to prove that iTFVT and dOVT are a safe therapeutic method in the treatment of VCIT and achieve satisfying functional outcome. The open surgical method remains essential for patients who are medically not eligible for other endovascular methods.

Abkürzungsverzeichnis

A	
Abb.	Abbildung
AK	Antikoagulation
AVF	Arteriovenöse Fistel
C	
CEAP	<i>clinical condition, etiology, anatomic location, pathophysiology</i>
CT	computergestützte Tomographie
CTA	computertomographische Angiographie
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
D	
dOVT	direkte offene venöse Thrombektomie
F	
FDS	Farbkodierte Duplex-Sonographie
G	
GCP	gute klinische wissenschaftliche Praxis
GSK	Gesamtstudienkohorte
H	
HRQoL	<i>health-related quality of life</i>
I	
iTFVT	indirekte transfemorale venöse Thrombektomie
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
K	
KDS	Kompressions-Duplex-Sonographie
KS	Kompressions-Sonographie
KT	Kombinationstherapie
L	
LE	Lungenembolie
M	
MRA	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N	
N	nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien

O	
o.g.	oben genannten
OR	Offenheitsrate
P	
PNU	phlebologische Nachuntersuchung
PTS	postthrombotisches Syndrom
S	
SF-36	<i>Short-Form</i> Gesundheitsfragebogen
T	
TE	Thromboembolie
U	
u.a.	unter anderem
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
V	
VCI	<i>Vena cava inferior</i>
VCIT	<i>Vena cava inferior</i> Thrombose
VT	Venenthrombose
VTE	venöse Thromboembolie
Z	
z. B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Anatomie.....	1
1.2	Definition und Pathogenese.....	2
1.3	Ätiologie und Einteilung.....	4
1.4	Epidemiologie.....	5
1.5	Klinik.....	6
1.6	Diagnostik.....	7
1.6.1	Wahrscheinlichkeitsbewertung und Laboruntersuchungen.....	7
1.6.2	Sonographie.....	10
1.6.3	Tomographie und Phlebographie.....	10
1.7	Therapie.....	11
1.7.1	Konservative Therapie.....	11
1.7.2	Kathetergestützte endovaskuläre Methoden.....	12
1.7.3	Offen-chirurgische Thrombektomie.....	13
1.8	Prognose, PTS und Mortalität.....	13
1.9	Ziele der Arbeit.....	14
2	Material und Methoden	15
2.1	Material.....	15
2.1.1	Ethikvotum und Datenschutz.....	15
2.1.2	Einschlusskriterien.....	15
2.1.3	Ausschlusskriterien.....	15
2.1.4	Patientenkollektiv.....	16
2.2	Methoden.....	19
2.2.1	Präoperatives Management.....	19
2.2.2	Offen-chirurgische Thrombektomie.....	20
2.2.3	Postoperatives Management.....	23
2.2.4	SF-36-Fragebogen und phlebologische Nachuntersuchung.....	25
2.2.5	Statistische Analyse.....	27
3	Ergebnisse.....	27
3.1	Patientenrekrutierung und Demographie.....	27
3.2	Überlebensrate.....	33
3.3	Offenheitsrate.....	34
3.4	PTS-Freiheit.....	36
3.5	Postoperative Komplikation.....	38
3.7	Lebensqualität und phlebologische Nachuntersuchung.....	43
4	Diskussion.....	48
4.1	VCI-Filter.....	48
4.2	Thrombolyse, Katheterlyse und Absaugsysteme.....	49
4.3	Überlebens- und Komplikationsraten.....	51
4.4	Offenheitsrate.....	52
4.5	PTS.....	52
4.6	Lebensqualität.....	53
4.7	Antikoagulation.....	53
4.8	Limitation der Studie.....	54

4.9 Zusammenfassender Vergleich	55
4.10 Schlussfolgerungen.....	56
5 Literatur-und Quellenverzeichnis	57
6 Tabellenverzeichnis.....	61
7 Abbildungsverzeichnis	61
8 Anhang	63

1 Einleitung

1.1 Anatomie

Die *Vena cava inferior* (VCI) ist die kaliberstärkste Vene des Körpers. Sie ist die primäre Leitung des venösen Rückflusses von den unteren Extremitäten, dem Becken und den Baueingeweiden zum rechten Vorhof. Die VCI entsteht aus dem Zusammenfluss der beiden *Venae iliacae communes*, der etwa 1cm rechts der Aortenbifurkation auf Höhe des 4. - 5. Lendenwirbels liegt (siehe Abb. 1). Die *Vena iliaca communis sinistra* wird im Bereich des Übergangs zur VCI durch die *A. iliaca communis dextra* überkreuzt und kann gegen die Lendenwirbelsäule gepresst werden [2]. Dieses anatomische Phänomen wird als *Vena-iliaca-Kompressionssyndrom* oder *May-Thurner-Syndrom* bezeichnet. Die VCI steigt parallel und rechts der Aorta auf bis zu den Nieren auf und weicht von dort aus leicht nach rechts ab in eine Rinne hinter dem rechten Leberlappen. Auf Höhe des 10. Brustwirbels tritt die VCI durch das *Foramen vena cavae* anschließend in die Brusthöhle ein und mündet nach kurzer Strecke in den rechten Vorhof. Die VCI ist bis auf Höhe der Mesenterialwurzel ventral von Peritoneum bedeckt. Weiter kranial verliert sie den direkten Kontakt zum Peritoneum und steigt dorsal von Duodenum und Pankreas weiter auf. Auf Höhe des *Foramen epiploicum* liegt die VCI wieder unmittelbar retroperitoneal und verläuft dorsal der Leber. Die VCI erhält viszerale und parietale Zuflüsse [3]: Zu den viszeralen Zuflüssen gehören die rechtsseitigen Gonadenvenen (*Vena ovarica und testicularis dextra*), die Nierenvenen (*Venae renalis*), die rechte Nebennierenvene (*Vena suprarenalis dextra*) und die großen und kleinen Lebervenen (*Venae hepaticae*). Zu den parietalen Zuflüssen gehören die *Venae iliacae communes*, die *Vena sacralis mediana*, die *Venae lumbales* und die unteren Zwerchfellvenen. In Zusammenhang mit der *Vena cava inferior* Thrombose (VCIT) und möglichen anatomisch bedingten venösen Thromboembolien (VTE) ist das Nussknacker-Phänomen zu erwähnen [5]. Hierbei handelt es sich um eine anatomisch bedingte Kompression der *Vena renalis sinistra* zwischen der Aorta und dem aortalen Abgang der *A. mesenterica superior* (siehe Abb. 1). Die VCI kann anatomisch in fünf Segmente eingeteilt werden - von distal nach proximal: das infrarenale, renale, suprarenale und hepatische Segment [2]. Der Anteil proximal des Durchtritts durch das Diaphragma bis zum rechten Vorhof wird als supradiaphragmatisch bezeichnet.

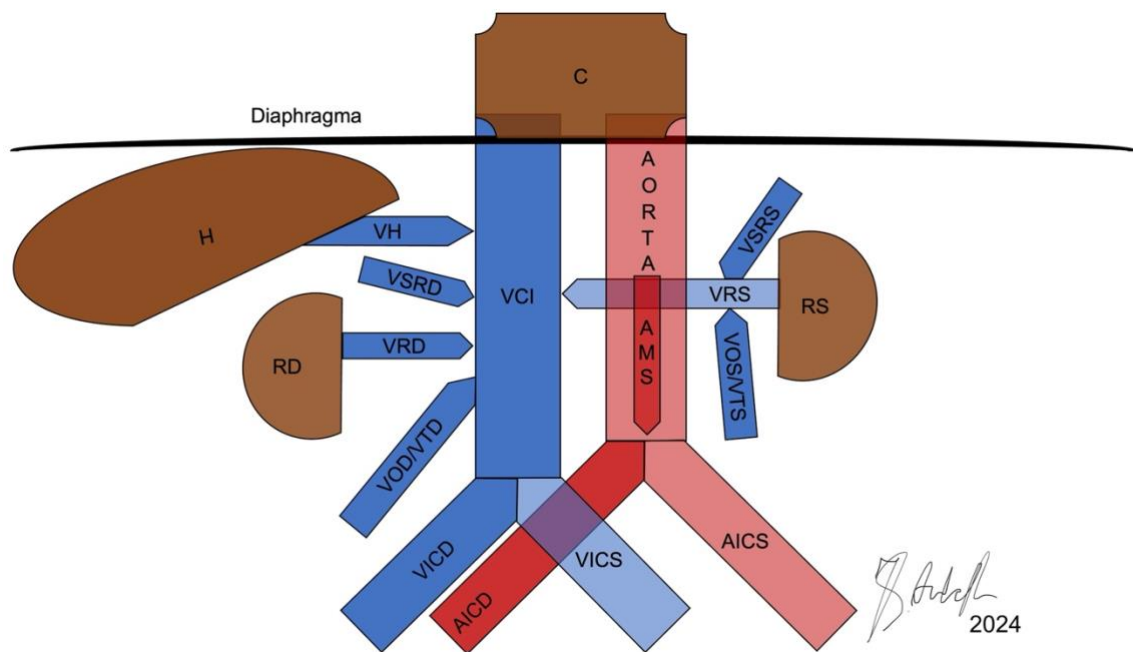


Abb. 1: Schematische Darstellung der Hauptzuflüsse der Vena cava inferior

Die Abbildung zeigt die grob schematische Darstellung der Hauptzuflüsse der *Vena cava inferior* (VCI). Diese sind von kaudal nach kranial die *Vena iliaca communis dextra* (VICD) und *sinistra* (VICS), die rechtsseitige Gonadenvene (VOD oder VTD für *Vena ovarica* oder *testicularis dextra*), die *Vena renalis dextra* (VRD) und *sinistra* (VRS), die *Vena suprarenalis dextra* (VSRD) und *Venae hepaticae* (VH). Die linksseitige Gonadenvene (VOS oder VTS: *Vena ovarica* oder *testicularis sinistra*) und die *Vena suprarenalis sinistra* münden in die *Vena renalis sinistra*. Grob schematisch in rot dargestellt ist der anatomisch relevante Verlauf der Aorta mit aortalem Abgang der *Arteria mesenterica superior* (AMS) in dunkelrot und Komprimierung der VRS in hellbau, und Abgang der *Arteria iliaca communis dextra* (AICD) in dunkelrot und *sinistra* (AICS) und Komprimierung der VICS in hellblau dargestellt. Alle übrigen Venen sind dunkelblau und alle übrigen Arterien hellrot dargestellt. Die Organe sind braun dargestellt. Bezeichnet wurden Herz als C (*cor*), Leber als H (*hepar*), rechte und linke Niere als RD und RS (*ren dextra* und *ren sinistra*). Selbst erstellte Abbildung modifiziert nach Shin et al und Gonzalez et al [2, 3].

1.2 Definition und Pathogenese

Die VCIT gehört zum Krankheitsbild der VTE, welches die tiefe Venenthrombose (TVT) und die damit verbundene Lungenembolie (LE) umfasst [6]. Eine tiefe Venenthrombose ist definiert als „partielle oder vollständige Verlegung der Leit- oder Muskelvenen durch Blutgerinnsel“ [7], die durch Flussverlangsamung und fortbestehender Risikofaktoren weiter voranschreiten können. Dabei unterscheidet man zwischen aufsteigender, transfaszieller und absteigender Ausbreitung der Thrombosen. Am häufigsten wachsen Thrombosen appositionell aufsteigend nach proximal weiter mit erhöhtem Risiko der Embolisierung in die Lunge. Es entsteht eine entzündliche, bindegewebige Umorganisation der Thromben mit resultierender unvollständiger Rekanalisation des venösen Abflusses und folglich chronischer Abflussbehinderung. Dadurch kommt es zur

Destruktion der Venenklappen und Entstehung eines Refluxmechanismus. Es entsteht eine venöse Hypertonie, Destruktion der Gefäßwand und Auswärtsfiltration durch die Kapillaren mit Ausfall der Volumen- und Druckreduktion beim Gehen und letztlich eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) mit Ödemen und Ulzera [7, 8]. Die Entstehung der VTE ist dabei multifaktoriell aus dispositionellen und expositionellen Faktoren bedingt. Der Pathogenese der VTE liegt die Virchow-Trias zu Grunde, welches erstmals 1856 durch Rudolf Ludwig Carl Virchow beschrieben und nach ihm benannt wurde [4]. Die Virchow-Trias (siehe Abb. 2) besteht aus drei Faktoren: Stase, Endothel-Verletzung und Hyperkoagulabilität. Diese Faktoren können durch Unterbrechung des Blutstroms, direkte Gefäßreizung oder Reizung der Gefäßumgebung und Störung der Blutgerinnung zustande kommen. Sobald zwei dieser Faktoren sich bei einem Patienten summieren, steigt das Risiko eine Thrombose zu entwickeln. Die Stase stellt dabei das Hauptrisiko einer Thromboseentstehung dar, in Kombination mit einem der anderen Faktoren entstehen folglich Gerinnsel. Schicht für Schicht lagern sich bei fortbestehenden Faktoren der Virchow-Trias weitere Koagulatmassen ab mit fortschreitendem Wachstum in Richtung des Blutstromes. Durch Abbröckeln eines Koagulats können sekundäre Gefäßobstruktionen mit folgender Thromboembolie (TE) und riskanter LE entstehen [9].

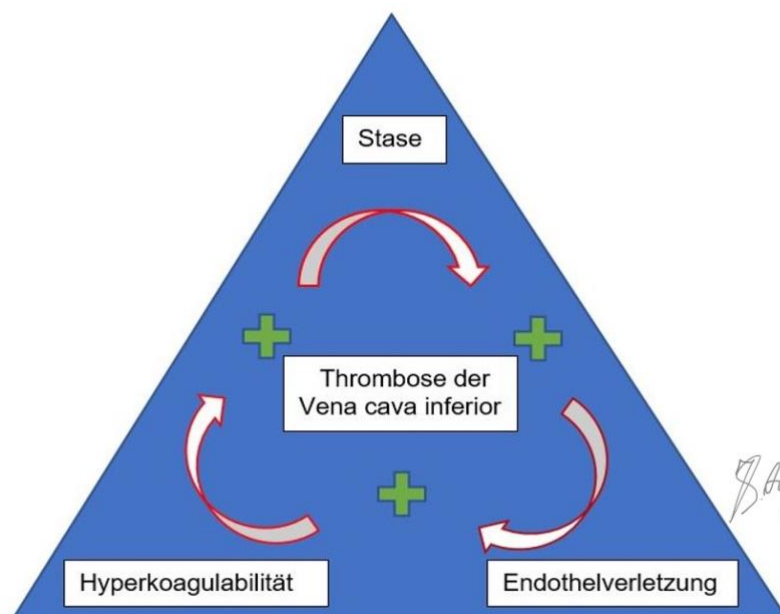


Abb. 2: Virchow Trias

Die Abbildung zeigt die Pathogenese der Thrombose der *Vena cava inferior* bestehend aus der Wechselwirkung zwischen Stase, Hyperkoagulabilität und Endothelverletzung. Selbst erstellte Abbildung modifiziert nach Bagot et al [4].

1.3 Ätiologie und Einteilung

Die Ätiologie der VCIT ist sehr vielfältig und kann in kongenitale und erworbene Ursachen unterteilt werden. Alle ätiologischen Faktoren sind dabei durch die Virchow-Trias (siehe Abb. 2) bedingt [4, 9-11]:

1. Die Stase kann begünstigt werden durch Zustände wie z. B. Stenosen, externe Obstruktion, pathologische Veränderungen wie Raumforderungen und Turbulenzen an Bifurkationen oder großen Gefäßen mit unregelmäßiger Flussbelastung. Das Risiko einer Stase wird in Zuständen wie z.B. bei Immobilisierung, Ruhigstellung in einem Gipsverband, spinale Trauma, Herzfehler oder Varizen zusätzlich erhöht.

2. Die Endothelverletzung, direkte oder indirekte Gefäßschäden, können begünstigt werden durch iatrogene Zustände wie z. B. nach Operationen oder nach Anlage eines zentralvenösen Katheters, durch abdominelle Traumata, Chemotherapie, Vaskulitiden, Sepsis oder Homocysteinämie. In diesem Zusammenhang sind heutzutage häufig zur Anwendung kommende laparoskopische Eingriffe zu erwähnen, bei denen es beim Einsetzen eines Trokars zu Gefäßwandschäden der VCI kommen kann. Allerdings wurde in einer Studie festgestellt, dass bei VCIT-Patienten kürzliche Traumata oder Operationen in der Vorgeschichte deutlich weniger bestanden als bei TVT der unteren Extremität [12].

3. Die Hyperkoagulabilität kann begünstigt werden durch kongenitale vaskuläre Anomalien/Atresien oder Störungen der Blutplättchenbildung (Thrombozytopathien oder Thrombozytopenien) und Störungen der Gerinnungsweges oder der Fibrinolyse [9]. In der Schwangerschaft ist die Produktion von Fibrin und der Gerinnungsfaktoren II, VII, VIII und X physiologisch erhöht, hingegen die Fibrinolyse, Protein S sowie die Resistenz gegen aktiviertes Protein C sind physiologisch erniedrigt. Aufgrund dieser physiologischen prokoagulatorischen Zustände, sind schwangere Patienten hochgefährdet eine VTE zu entwickeln [13]. Zu den erworbenen Ursachen einer Hyperkoagulabilität zählen auch iatrogene verursachte Zustände wie beispielsweise eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie [9]. Jedes Ungleichgewicht pro- und antikoagulatorischer Zustände kann eine VTE bewirken. Häufig ist eine VCIT durch eine hereditäre Thrombophilie bedingt, wie z. B. Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, Protein-S-, Protein-C- und Antithrombin-III-Mangel. Thrombophilien erhöhen das Thromboserisiko um das 8 bis 15-Fache [14].

Ätiologisch für eine isolierte VCIT sind dabei vor allem Tumorerkrankungen oder retroperitoneale Hämatome durch externe lokale Kompression der VCI, Atresien oder Anomalien der VCI oder Patienten mit o. g. Zuständen der Hyperkoagulabilität [10, 12,

15]. Die kongenitalen und erworbenen Ursachen können synergistisch wirken und das Thromboserisiko somit erhöhen [9]. Bezogen auf die Ätiologie kann die isolierte VCIT eingeteilt werden in idiopathische/ primäre und in provozierte/ sekundäre VCIT [15]: Zur Ätiologie der idiopathischen/ primären VCIT zählen unerkennbare Ursachen wie Bluthochdruck oder metabolische Syndrome. Zur Ätiologie der provozierten/sekundären VCIT zählen Tumorerkrankungen, Infektionserkrankungen, postoperative Zustände, Immobilisierung, Schwangerschaft und Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Die sekundären VCIT können bezogen auf das Vorhandensein einer Abflussostruktion der VCI in zwei Subgruppen unterteilt werden. Zur Ätiologie der VCIT ohne Abflussostruktion zählen VCIT verursachte Erkrankungen oder Risikofaktoren ohne Stenose oder Obstruktion der VCI: Entzündliche Erkrankungen, wie die chronisch entzündliche Darmerkrankung und die systemische Vaskulitis, Schwangerschaft und Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder postoperative Zustände und Immobilisierung. Zur Ätiologie der VCIT mit Abflussostruktion zählen das May-Thurner-Syndrom, das primäre Budd-Chiari-Syndrom, retroperitoneale Raumforderungen oder Fibrosen. Das May-Thurner-Syndrom, zu deutsch Beckenvenenkompressionssyndrom, kommt durch die anatomisch bedingte chronische Kompression der linken *Vena iliaca communis* durch die rechte *Arteria iliaca communis* zustande. Dies wurde erstmals im Jahre 1951 durch May und Thurner festgestellt und nach ihm benannt: Eine TVT der unteren Extremität entstehe achtmal häufiger linksseitig als rechtsseitig [16]. Beim Budd-Chiari-Syndrom kommt es durch die Obstruktion des Lebervenenabflusses zur VCIT, dabei sind schätzungsweise 20 % der Budd-Chiari-Patienten von VCIT betroffen. Ätiologisch für eine VCIT mit Abflussostruktion sind bei den retroperitonealen Tumoren vor allem bösartige Tumore wie das Nierenzellkarzinom, das hepatozelluläre Karzinom, das Nebennierenrindenkarzinom und das Pankreaskarzinom zu erwähnen, sowie auch der Wilmstumor und retroperitoneale Lymphknotenmetastasen [15]. In der Literatur sind die Risikofaktoren für eine VCIT allerdings wenig beschrieben und bleiben letztlich aufgrund der Seltenheit der Erkrankung schwer fassbar und ungeklärt.

1.4 Epidemiologie

Die VCIT ist eine sehr seltene und häufig unerkannte oder spät diagnostizierte Erkrankung. Die jährliche Inzidenz der VCIT ist aufgrund unentdeckter Fälle und häufig klinisch stummen Ausprägung in der gesamten Literatur nicht eindeutig bestimmt [15, 17]. Es besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen antemortem und postmortem

eruierten VTE-Ereignissen mit zahlreichen antemortem undiagnostiziert gebliebenen asymptomatischen LE-Ereignissen [18]. Die VTE im Allgemeinen zählt zu der weltweit dritthäufigsten kardiovaskulären Todesursache nach dem Myokardinfarkt und dem Apoplex [19, 20]. Die VTE gilt zudem als zweit häufigste Todesursache bei Krebspatienten [21]. In den Vereinigten Staaten sind über zwei Millionen Menschen jedes Jahr von VTE betroffen [15]. In Europa sind über eine Millionen Menschen jedes Jahr betroffen [22]. Die jährliche Inzidenz der VTE in Europa liegt gemäß der aktuellen Studienlage zwischen 104- 183 pro 100000 Personenjahre [6]. Weltweit betrachtet liegt die jährliche Inzidenz zwischen 0,75 und 2,69/1000 Einwohner. Es zeigt sich eine starke Altersabhängigkeit. In der Neugeborenen-Periode beträgt die jährliche Inzidenz zunächst 5/100000, im Kinder-und Jugendalter 1/100000, im Alter zwischen 20 und 40 Jahren 1/10000, im Alter von 50 und 60 Jahren 1/1000 [23]. Die jährliche Inzidenz im Alter von über 70 Jahren steigt auf 2 bis 7/1000, bei über 80-jährigen beträgt sie sogar 1/100 [20]. Bei symptomatischen VTE-Fällen wurde eine Manifestation als TVT in 2/3 der Fälle und eine primäre Präsentation in Form einer LE in 1/3 der Fälle eruiert [18]. In der erwachsenen deutschen Bevölkerung betrug in repräsentativen Untersuchungen die Lebenszeitprävalenz der TVT 2,9 % - 5,1 % [24]. Die VCIT entsteht häufig als Folge einer TVT. Die VCI-Inzidenz beträgt anteilig zwischen 4 und 15 % der Patienten mit bestätigter TVT [15]. In einer amerikanischen Studie wurde eine VCI-Inzidenz in den Vereinigten Staaten zwischen 1,4- 1,8 pro 100000 Einwohner ermittelt – ebenfalls mit einer Häufung mit dem steigenden Lebensalter. Ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Bei Männern wurde 1,6 und bei Frauen 1,7 Fälle pro 100000 Personen angegeben. Bezogen auf die ethnische Verteilung zeigte sich eine Häufung bei Afroamerikanern mit 1,7 pro 100000, wohingegen sich bei der kaukasischen Bevölkerung eine Inzidenz von 1,4 pro 100000 zeigte. Die asiatische Bevölkerung war seltener betroffen [10, 18].

1.5 Klinik

Die klinische Ausprägung einer VCIT kann sich heterogen oder klinisch stumm äußern. Dies kann mit kompensatorisch entstehenden venösen Kollateralkreisläufen zusammenhängen. Eine asymptomatische VCIT fällt häufig als radiologischer Zufallsbefund auf. Die Symptomatik der VCIT korreliert mit der Thrombusausdehnung oder dem Ort der TE [10]. Eine isolierte VCIT wird häufig beschrieben als Kreuz-oder Gesäßschmerz, ischiasartige Schmerzen oder wie bei einer *Cauda-Equina-*

Symptomatik als stärkste Rückenschmerzen und Missempfindungen an Gesäß und Oberschenkelregion. Bei einer isolierten VCIT ist bei der Hälfte der Patienten eine kompensatorische Dilatation der Bauchwandgefäße sichtbar. Patienten mit einer VCIT und TVT der unteren Extremität berichten über unspezifische Symptome wie Schwellungen, Schmerzen, Krämpfe und Schweregefühle in beiden Beinen [10]. Die klassischen klinischen Thrombose-Zeichen wie z. B. Homan-, Payr- und Bisgaard-Zeichen können positiv sein, werden aber als unspezifisch gewertet. Im ambulanten Bereich beträgt die Sensitivität 60-90 %, bei immobilisierten Patienten beträgt die Sensitivität 0-20 % [7]. Es können sich auch nicht schmerzhafte Beinödeme mit bläulicher Verfärbung entwickeln. Im schwerwiegendsten Fall kann ein kompletter Verschluss des venösen Abflusses einer unteren Extremität zum Erscheinungsbild einer *Phlegmasia coerulea dolens* führen. Eine *Phlegmasia coerulea dolens* zeichnet sich durch eine perakute fulminante Ischämie nach massiver TVT mit vollständiger Verlegung des venösen Abflusses aus, die einer notfallmäßigen sofortigen Behandlung bedarf. Unbehandelt kann die *Phlegmasia coerulea dolens* zum Kompartmentsyndrom mit der Folge einer lebensbedrohlichen akuten Extremitätenischämie und folglich einer Amputation führen [25, 26]. Bei einer TE einer VCIT in die Nierenvenen kann sich die klinische Ausprägung bei einseitiger Nierenvenenthrombose als Lendenschmerzen und Hämaturie, bei bilateraler Nierenvenenthrombose als Olig/Anurie und urämischen Symptomen äußern. TE in die Lebervenen können zu Leberstauung, Aszites und Pfortaderthrombose führen und sich u. a. durch einen Ikterus klinisch äußern. Beschwerden wie Brustschmerzen und Kurzatmigkeit, Tachypnoe, Synkope, Hypotonie und Zeichen einer Rechtsherzbelastung können auf eine LE deuten. Folglich kann eine akute hämodynamische und kardiovaskuläre Verschlechterung entstehen [27]. Die klinische Ausprägung einer VCIT hängt folglich von der Ausdehnung der TE ab.

1.6 Diagnostik

1.6.1 Wahrscheinlichkeitsbewertung und Laboruntersuchungen

Die Diagnosestellung der VCIT ist angesichts der unspezifischen klinischen Ausprägungen eine anspruchsvolle Herausforderung. Aufgrund der lebensbedrohlichen Komplikationen ist eine schnelle Diagnosestellung wiederum essentiell. Die Diagnostik der VCIT basiert auf klinischen Wahrscheinlichkeitsbewertungen durch erfahrene Ärzte oder anhand validierter Scores, wie z. B. dem Wells-Score [28, 29]. Abhängig von der klinischen Wahrscheinlichkeitsbewertung folgen Laboruntersuchungen und objektive

bildgebende Bewertungen, wie die Kompressionssonographie (KS) mit farbkodierter Duplex-Sonographie (FDS), die computergestützte Tomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT) [7, 10, 15, 28].

Als klinische Wahrscheinlichkeitsbewertung für das Vorliegen einer TVT wird der Wells-Score (siehe Tabelle 1) herangezogen. Hierzu erfolgt eine zweistufige Graduierung. Jeder klinisch erfasste Parameter wird mit je einem Punkt ausgewertet. Die Parameter sind dabei die Folgenden: aktive Tumorerkrankung, Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine, Bettruhe oder große operative Eingriffe, Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen, Schwellung des ganzen Beins, Unterschenkelschwellung am symptomatischen Bein gegenüber der Gegenseite, eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein, Kollateralvenen, frühere dokumentierte TVT. Zwei Punkte werden abgezogen bei Vorhandensein einer mindestens ebenso wahrscheinlichen Diagnose wie eine TVT. Ein Gesamtwert >2 wird als hohe, ein Gesamtwert <2 als geringe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Venenthrombose gewertet [7, 30, 31].

Tabelle 1: Wells-Score zur klinischen Wahrscheinlichkeitsbewertung

Klinische Charakteristik	Punkteauswertung
Aktive Tumorerkrankung	+1
Kürzliche Immobilisation der Beine	+1
Bettruhe (>3 Tage), größere operative Eingriffe (<12 Wochen)	+1
Schmerzen/Verhärtung entlang der tiefen Venen	+1
Schwellung des ganzen Beins	+1
Unterschenkelschwellung $>3\text{cm}$	+1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	+1
Kollateralvenen	+1
Frühere TVT	+1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie eine TVT	-2

Auswertung

Score ≥ 2 : Wahrscheinlichkeit für TVT hoch

Score ≤ 2 : Wahrscheinlichkeit für TVT gering

Jeder Parameter der klinischen Charakteristik wird mit je einem Punkt bewertet, zwei Punkte werden bei Vorhandensein einer mindestens ebenso wahrscheinlichen Diagnose wie eine tiefe Venenthrombose (TVT) abgezogen. Das Vorliegen einer TVT ist bei einem Gesamtwert ≥ 2 hoch wahrscheinlich, bei einem Gesamtwert ≤ 2 gering wahrscheinlich.
Selbst erstellte Tabelle modifiziert nach Wells et al [31].

Die D-Dimer-Testung gilt als Standard-Verfahren in der Thrombosedagnostik und hat einen hohen negativen Vorhersagewert [32]. Eine Erhöhung der D-Dimer-Konzentration als Spaltprodukt des Fibrins und Hinweis auf Aktivierung der Gerinnungskaskade kann auf eine VTE hindeuten. In Bezug auf das steigende Patientenalter und bei Vorliegen von mit D-Dimer-Erhöhung einhergehenden Erkrankungen wird die Erhöhung der D-Dimer-Konzentration als unspezifischer Parameter bewertet [33]. Eine Erhöhung der D-Dimere liegt beispielsweise bei Infektionen, Traumata, aktiven Tumorerkrankungen, postoperativen Zuständen oder bei schwangeren Patienten vor. Leitliniengerecht wird der D-Dimer-Test bei Vorliegen einer hohen Wahrscheinlichkeitsbewertung wie z. B. nach dem Wells-Score nicht noch zusätzlich bestimmt. Stattdessen wird die radiologische Diagnostik angeschlossen, bei niedriger Wahrscheinlichkeit und wiederum normwertigem D-Dimer-Konzentration ist keine weitere Thrombosedagnostik erforderlich [7, 34].

Zur weiteren Diagnostik erfolgen Blutbilduntersuchungen, klinisch-chemische Untersuchungen wie die Elektrolyt-, Nierenfunktions- und Leberfunktionsparameter und eine allgemeine Gerinnungsdiagnostik. Die Erhöhung der Entzündungsparameter kann ein unspezifisches Zeichen einer Thrombose darstellen [8]. Hinweisend auf eine VCIT können abhängig von der Thrombusausdehnung auch andere laborchemische Parameter sein. Eine Erhöhung der Herzenzyme kann auf eine LE deuten [27]. Eine Erhöhung der Leberfunktionsparameter inklusive der Erhöhung des Bilirubins deuten auf eine TE der Lebervenen hin, eine Erhöhung der Nierenfunktionsparameter oder Hämaturie deutet auf eine Beteiligung der Nierenvenen hin [15]. Eine ausführliche Thrombophiliediagnostik wird bei jungen Patienten nach radiologisch bestätigter VCIT, bei denen keine anderen Risikofaktoren gefunden werden und noch möglichst vor der Heparinisierung durchgeführt. Hierbei wird die Konzentration an Protein C, Antithrombin, Protein S, aktivierte Protein C-Resistenz, Anticardiolipin Typ IgG, Lupus Antikoagulans, Homocystein sowie das Vorhandensein einer Prothrombin Faktor II Gen-Mutation untersucht [10].

1.6.2 Sonographie

Da die VCI häufig als Folge der TVT der unteren Extremität entsteht, gilt die Kompressionssonographie der unteren Extremität als nicht-invasive Diagnostik als Mittel der ersten Wahl [26]. Es ist ein einfach und schnell durchführbares Verfahren im ambulanten und stationären Bereich, zumal die primäre Untersuchung häufig durch den Hausarzt erfolgt. Die diagnostische Sicherheit ist dabei hoch [35, 36]. Unterstützend zur Kompressionssonographie kann durch die Kombination von B-Mode, Doppler und Farbdopplersignal als farbkodierte Duplexsonographie eine detaillierte Aussage über Klappeninsuffizienz, Reflux und Obstruktion des venösen Systems getroffen werden. Mit dem Ultraschallkopf wird vom Leistenband bis zur Knöchelregion die venöse Strombahn dargestellt und durch mäßigen lokalen Druck des Ultraschallkopfes die Durchgängigkeit der Venen überprüft. Bei schwer darstellbaren Venenverhältnissen kann zusätzlich das Flusssignal der einzelnen Venen doppler- und farbdoppler-sonographisch abgeleitet werden. Bei einer Thrombose mit Flussbehinderung zeigt sich eine eingeschränkte oder aufgehobene Atemmodulation, dargestellt als monophasische Wellenform in der Dopplerkurve. Mit dem Farbdoppler-Signal wird der zum Ultraschallkopf gerichtete Blutfluss rot, der vom Ultraschallkopf weg gerichtete Blutfluss blau dargestellt, eine fehlende oder partielle Farbkodierung kann hinweisend auf eine Thrombose sein, eine Farbumkehr auf eine Klappeninsuffizienz oder einen Reflux hindeuten. Beim Farbdoppler-Signal wird ebenfalls lokale Kompression, Valsalva-Manöver oder forcierte Atmung eingesetzt. Durch lokale Kompression entsteht physiologisch ein verstärkter Blutfluss. Durch abdominelle Druckerhöhung bei Valsalva-Manöver oder forcierter Inspiration kommt es physiologischerweise zum Sistieren des Blutflusses, eine Flussumkehr deutet auf eine Klappeninsuffizienz oder Reflux hin [36]. Bei Verdacht auf eine LE wird der Sonographie der unteren Extremität, eine Echokardiographie und Thoraxsonographie angeschlossen [37].

1.6.3 Tomographie und Phlebographie

Nach der durch Kompressionstherapie bestätigten Thrombose wird als nächstes zur Diagnosesicherung, Feststellung der Thrombusausdehnung und zur genaueren Beurteilung der Ätiologie eine Tomographie durchgeführt. Dabei erfolgt die Entscheidung zwischen einer MRT- oder CT-Diagnostik individuell. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung in der CT erhalten Schwangere und jüngere Patienten oder Patienten mit einer Jodallergie eine MRT, alle anderen Patienten und bevorzugt ältere Patienten eine CT. Hierbei erfolgt die CT oder MRT unterstützend durch eine angiographische

Darstellung mit intravenöser Kontrastmittelgabe als die computergestützte Angiographie (CTA) oder MRT-Angiographie (MRA). Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass bei Patienten mit bestimmten Cava-Filter-Typen eine MRT kontraindiziert ist. Durch eine MRT oder CT kann die Unterscheidung zwischen gutartigen und isolierten VCIT oder bösartigen VCIT als Folge einer Tumorerkrankung erfolgen. Eine gutartige VCIT ist charakterisiert durch verlängerte Darstellung einer sichtbaren weiter distal gelegenen iliacofemoralen Thrombose ohne Anhalt für einen tumorösen Prozess. Eine bösartig verursachte VCIT kann sich durch angrenzende lokale Raumforderungen mit fehlender Kontrastmittelanreicherung oder fehlendem Füllungsdefekt der VCI bemerkbar machen [15].

Die Phlebographie wird heutzutage aufgrund der invasiven Durchführungsart und hohen Strahlenexposition in seltenen schwer diagnostizierbaren Fällen durchgeführt. Verwendet wird die Phlebographie als Diagnostik der Erfolgsüberprüfung während elektiver Interventionen wie z. B. Lysetherapie oder rekanalisierenden operativen Maßnahmen.

1.7 Therapie

1.7.1 Konservative Therapie

Das therapeutische Ziel einer VCIT besteht darin, die Frühkomplikation einer LE zu verhindern oder rechtzeitig zu behandeln und das postthrombotische Syndrom (PTS) als Spätkomplikation der chronisch venösen Insuffizienz (CVI) zu verhindern oder zu verringern. Nach Diagnosestellung einer VCIT erfolgt eine sofortige antikoagulative Therapie (AK) in therapeutischer Dosis, eine Kompressionstherapie und Mobilisation des Patienten. Entgegen früheren Annahmen, dass Bettruhe die Inzidenz einer LE verringere, wird heutzutage die rasche Mobilisation angestrebt [38]. Die Kompressionstherapie erfolgt zur Reduzierung der Schwellneigung und zur Schmerzlinderung. Initial werden Kompressionsverbände verwendet, anschließend werden individuelle Kompressionsstrümpfe der Klasse II maßangefertigt. Klasse II Kompressionsstrümpfe üben einen definierten mittleren Druck zwischen 23 und 32 mmHg auf das Gewebe und die venösen Blutgefäße. Durch den erhöhten Druck werden insuffiziente Venenklappen in ihrer Funktion als Rückstauventil unterstützt und führen somit zur verbesserten Blutflussregulierung und verbessertem Rückstrom zum Herzen sowie verstärkte Aufnahme der Gewebsflüssigkeit in die Venen und letztlich Abschwellung der Beine [39]. Die langfristige Entwicklung eines PTS und Schwere des

PTS wird durch die Kompressionstherapie um bis zu 50 % reduziert [39, 40]. Die Dauer der Kompressionstherapie beträgt abhängig von der jeweiligen rekanalisierenden Maßnahme und der individuellen Schwellneigung 3- 6 Monate. Bei Zeichen einer CVI oder PTS wird eine dauerhafte Kompressionstherapie empfohlen [41]. Bei VCIT wird im Gegensatz zur TVT eine reine AK ohne rekanalisierende Maßnahmen nicht empfohlen, eine klare Leitlinien-Empfehlung für VCIT besteht allerdings nicht. Es bleibt eine individuelle Risiko-Nutzen-Entscheidung gefällt von erfahrenen Gefäßchirurgen. Die AK einer VTE erfolgt in jedem Fall nach aktuellen Leitlinien initial in therapeutischer hoher Dosierung. Hierzu kommt die subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin (z. B. Enoxaparin) oder Fondaparinux zur Anwendung. Bei Kontraindikationen für niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux erfolgt die Gabe von unfractioniertem Heparin in therapeutischer Dosierung intravenös oder intermittierend subkutan. Kontraindikationen bestehen hierbei für Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit und bei im Anschluss geplanten rekanalisierenden Maßnahmen. Die Dosierungsadjustierung erfolgt individuell nach aktivierter partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und wird streng überwacht [42]. Auch sind zur Initialtherapie die Gabe von Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) zugelassen. Hierzu kommen Apixaban und Rivaroxaban zur Anwendung. Vorteilhaft bei den NOAK sind das niedrigere Nebenwirkungsprofil, das fehlende Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie und die nicht notwendige Dosisadjustierung [43, 44]. Nach der initialen therapeutischen hohen Dosierung folgt die antikoagulative Erhaltungstherapie in prophylaktischer niedrigerer Dosierung. Hierzu kommen unter anderem Vitamin-K-Antagonisten wie z. B. Warfarin oder Phenprocoumon und NOAK wie z.B. Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban oder Edoxaban zur Anwendung [43]. Die Dosis wird bei Warfarin auf eine *International Normalized Ratio* (INR) zwischen 2,0 bis 3,0 angepasst. Die AK wird abhängig von individuellen Risiken für mindestens drei bis sechs Monate fortgeführt [45].

1.7.2 Kathetergestützte endovaskuläre Methoden

Kathetergestützte endovaskuläre Methoden umfassen die lokale kathetergestützte Thrombolyse mit Einsatz von Lysepräparaten und die mechanische kathetergestützte Thrombektomie ohne den Einsatz von Lysepräparaten sowie die Kombination beider Verfahren [26, 46]. Die kathetergestützte Thrombolyse kommt in der heutigen Zeit immer mehr zur Anwendung. Bei der kathetergestützten lokalen Thrombolyse werden über einen transfemorale Zugang über ein Lysekatheter in das thrombosierte Venensegment kontinuierlich über 24 bis 55 Stunden thrombolytische Wirkstoffe

zugeführt. Hierzu kommen Urokinase oder r-TPA zur Anwendung [47]. Diese Verfahren bergen jedoch ein hohes Blutungsrisiko. Aufgrunddessen kommt die alleinige systemische Thrombolyse nicht mehr zur Anwendung. Bei ausbleibendem Erfolg der Lysetherapie werden zusätzlich Ballonangioplastien oder venöse Stentings angewandt zur Gewährleistung einer freien venösen Strombahn [26]. Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko mit Kontraindikationen zur Lysetherapie kommen neuere kathetergestützten mechanische Thrombektomiegeräte durch verschiedene Absaugsysteme zur Anwendung, wie z.B. das *ClotTriever-System* und *FlowTriever-System* [46, 48]. Das Prinzip besteht darin, dass der Thrombus mechanisch über einen transkutan eingeführten Absaugkatheter unter Angiographiekontrolle ohne den Einsatz von fibrinolytischen Medikamenten entfernt wird.

1.7.3 Offen-chirurgische Thrombektomie

Bei der offen-chirurgischen Thrombektomie kommen die inguinale transfemorale venöse Thrombektomie (iTFTV) und die direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT) mit Anlage einer arteriovenösen Fistel (AVF) zur Anwendung. Bei beiden Verfahren werden Thrombektomiekatheter eingesetzt. Bei der iTFTV erfolgt ein inguinaler Zugang zur Längsplébotomie einer inguinalen Vene und anschließende Thrombektomie mit Blockkatheter und Thrombektomie-Katheter. Bei der dOVT erfolgt ein abdomineller Zugang über eine mediane Laparotomie mit Freilegung der VCI zur direkten Längsplébotomie der VCI und anschließendem Thrombektomieverfahren. Beide Verfahren als Hauptmethode dieser Promotionsarbeit werden ausführlich im Kapitel Methoden beschrieben.

1.8 Prognose, PTS und Mortalität

Der Schweregrad der Erkrankung hängt vornehmlich mit der lebensbedrohlichen Entwicklung einer LE als Frühkomplikation und dem PTS als Spätkomplikation und Folge der CVI zusammen. Das Ausmaß der Komplikation wiederum hängt von der entsprechenden Lokalisation oder der Thrombusausdehnung ab [49]. Bei TE der Nierenvenen, droht eine Nierenschädigung und folglich Dialysepflichtigkeit [50]. Bei TE der Lebervenen droht eine Leberschädigung bis hin zur Pfortaderthrombose [15, 51]. Bei TE in die Lungenarterie ist die Mortalität sehr hoch. Eine Studie in den Vereinigten Staaten ergab, dass die Wahrscheinlichkeit bei isolierter VCIT eine LE zu entwickeln bis zu 12 % beträgt [52]. Die 30-Tages-Mortalität beträgt nach einer TVT 5-10 % und nach

einer LE 10-15 %. Dabei erhöhen Risikofaktoren, wie hohes Alter und Vorhandensein von Begleiterkrankungen vor allem von Tumorerkrankungen die Mortalität zusätzlich [18]. Die Mortalitätsrate ist bei einer VCIT im Vergleich zu Patienten mit TVT der unteren Extremität ohne VCIT doppelt so hoch [53]. Patienten mit akuter VCIT, die nicht adäquat therapiert wurden, haben ein Risiko von 90 % nach einer VCIT an einem PTS zu leiden und bis zu 15 % können ein schweres PTS mit chronisch venösen Ulzera entwickeln [54]. Das PTS beeinflusst das Ausmaß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der health-related quality of life (HRQoL) der Patienten und zeigt eine zusammenhängende wirtschaftlichen Auswirkung auf das gesamte Gesundheitssystem [54, 55].

1.9 Ziele der Arbeit

In der heutigen Zeit werden immer mehr interventionelle katheterbasierte Methoden angewendet. Die offen-chirurgische Therapie der VCIT wird in den letzten Jahren in vielen Kliniken durch endovaskuläre Methoden ersetzt und verliert immer mehr an Stellenwert in der Therapie der akuten VCIT. Mit dieser monozentrischen klinischen retrospektive Kohortenstudie soll der Stellenwert der offen chirurgischen venösen Thrombektomie in der Therapie der akuten VCIT eruiert werden.

Die Zielsetzung dieser Promotionsarbeit beinhaltet Folgendes:

1. Darstellung der Kurz -und Langzeitergebnisse nach iFTVT und dOVT und Vergleiche mit ähnlichen Studien mit dem Ziel das Langzeit-PTS als Spätkomplikation der CVI zu verhindern oder zu verringern. Hierzu werden die Überlebensrate (ÜR), die primäre und sekundäre Offenheitsrate (OR) VCI und der iliacofemorale Strombahn und die PTS-Freiheit analysiert.
2. Beurteilung der Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren einer VCIT, Gerinnungsstörungen, ÜR, OR und PTS.
3. Beurteilung der postoperativen Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation.
4. Beurteilung der klinischen Zeichen eines Langzeit-PTS entsprechend der Villalta-Klassifikation und der CEAP-Klassifikation mittels KS und FDS.
5. Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Ethikvotum und Datenschutz

Im Vorfeld der Datenerhebung wurde diese Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf positiv votiert (Studennummer 4313). Alle ethischen Grundsätze sind nach den Richtlinien der guten klinischen und wissenschaftlichen Praxis (GCP) basierend auf der Grundlage der Deklaration von Helsinki während des gesamten Zeitraumes der Studiendurchführung eingehalten worden.

2.1.2 Einschlusskriterien

Aus archivierten Patientenakten wurden alle Daten von Patienten gesammelt, bei denen erstmalig eine akute VCIT in der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) im Zeitraum vom 01.01.1982 – 31.12.2013 diagnostiziert worden ist. Es wurden nur Patienten mit vollständigen OP-Berichten, vollständigen Entlassungsbriefen und vollständigen Nachuntersuchungsbefunden eingeschlossen. Aus diesem Patientenkollektiv wurden wiederum nur diejenigen Patienten weiter eingeschlossen, die als Erstlinientherapie für eine offene venöse Thrombektomie medizinisch geeignet waren und keine individuellen Kontraindikationen bestanden. Es wurden ausschließlich volljährige Studienteilnehmer eingeschlossen. Die Patienten wurden im weiteren Verlauf im Rahmen ihrer Heilbehandlung zur Nachsorge in unserer gefäßchirurgischen Ambulanz durch Fachärzte für Gefäßchirurgie untersucht. Für die zweite Studienkohorte der phlebologischen Nachuntersuchung (PNU) wurden nur alle zur Nachsorge erschienen Patienten mit vollständig ausgefüllten SF-36-Fragebögen und vollständigen Untersuchungsbefunden eingeschlossen.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die zuvor eine TVT erlitten oder eine vorherige endovaskuläre Therapie durch eine inguinale Zugangsmethode auf der Seite des von einer TVT betroffenen Beines erhalten haben, wurden ausgeschlossen. Alle Patienten, bei denen eine inguinale AVF-Anlage aufgrund einer Unzugänglichkeit des Zugangsweges nicht durchführbar war, wurden nicht miteingeschlossen. Patienten mit kardialer Vorbelastung und somit Kontraindikation einer AVF-Anlage wurden ebenfalls aus dieser Studie ausgeschlossen. Patientinnen in der Schwangerschaft, Patienten mit VCI-Anomalien

und Patienten im schlechten Allgemeinzustand wurden nicht in diese Studie miteinbezogen.

2.1.4 Patientenkollektiv

Aus der Datenbank der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie der UKD wurden alle Patienten identifiziert, die im Zeitraum vom 01.01.1982 – 31.12.2013 bei erstmaliger VCIT-Diagnose eine direkte oder indirekte venöse Thrombektomie als Erstlinientherapie erhalten haben und den genannten Einschluss- und Ausschlusskriterien genügen. Die Daten wurden aus archivierten Patientenakten gesammelt. Prä- und postoperative Verläufe mit Befunden aus stationären Aufenthalten und Befunde aus ambulanten Nachuntersuchungsterminen in unserer gefäßchirurgischen Ambulanz sowie aus hausärztlichen Untersuchungen wurden miteinbezogen. Alle Studienteilnehmer wurden gemäß der Datenschutzverordnung pseudonymisiert.

Insgesamt konnten 180 Patienten mit akuter VCIT identifiziert werden. Unter Einhaltung all der o. g. Kriterien konnte ein gesamtes Patientenkollektiv aus 152 Patienten mit akuter VCIT erstellt werden. Aus diesem gesamten Patientenkollektiv wurde ein zweites Patientenkollektiv erstellt. Dieses Patientenkollektiv der PNU aus allen zur Nachsorge in unserer gefäßchirurgischen Ambulanz erschienen Patienten bestand insgesamt aus 38 Patienten. Somit basiert die Studie auf zwei Patientenkollektiven (siehe Abb. 9): das gesamte Patientenkollektiv ($n = 152$) und das Patientenkollektiv der PNU ($n = 38$). In dem gesamten Patientenkollektiv wurden die Patienten nach chirurgischen Subgruppen gesondert unterteilt. 73 Patienten erhielten eine iTFVT und 35 Patienten eine dOVT. Bei 44 Patienten wurden aufgrund einer unvollständigen Thrombusentfernung beide Therapieverfahren kombiniert.

Bei beiden Patientenkollektiven wurden mehrere Parameter retrospektiv erhoben und statistisch untersucht. Zuerst erfolgte die Erhebung der Charakteristika der Patienten. Diese beinhalteten die geschlechts- und altersspezifische Verteilung, erforderliche postoperative stationäre Aufenthaltstage, Vorliegen einer präoperativen begleitenden LE, zusätzliches Vorliegen einer TVT, erforderliche Körperseite der Anlage einer AVF sowie erforderliche Dauer der postoperativen AK. Anschließend wurden die häufigsten Risikofaktoren der Patienten erfasst. Hierzu wurden Adipositas, Immobilisation, Nikotinabusus und das Vorliegen eines Karzinoms parametrisiert.

Beide Patientenkollektive wurden auf ÜR, OR und PTS-Freiheit statistisch untersucht. Postoperative Komplikationen wurden für beide Patientenkollektive nach der Clavien-Dindo-Klassifikation dargestellt. Die Clavien-Dindo-Klassifikation ist ein weltweit etablierte Klassifikation zur Graduierung der Schweregrade postoperativer

Komplikationen, erstmalig 1992 von Clavien et al beschrieben [56] und 2004 von Dindo et al [57] modifiziert und in 4 Grade eingeteilt (siehe Tabelle 2): Die Einteilung erfolgt nicht nach den aufgetretenen postoperativen Komplikationen, sondern nach den notwendigen Behandlungen der aufgetretenen postoperativen Komplikationen. Hierbei genügen bei postoperativen Komplikationen Grad 1 konservative Maßnahmen mit geringem therapeutischem Aufwand, bei Grad IV bestehen lebensbedrohliche Komplikationen mit intensivmedizinischen Maßnahmen.

Tabelle 2: Einteilung postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation

Grad I	Konservative Maßnahmen mit Abweichungen vom normalem postoperativen Verlauf und Notwendigkeit von konservativen Maßnahmen: Wundinfektionen, Behandlungen mit Analgetika, Antiemetika, Diuretika, Elektrolyte.	
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten	
Grad III	Notwendigkeit chirurgischer, endoskopischer oder radiologischer Intervention	
	a) Ohne Vollnarkose	b) Unter Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation mit Notwendigkeit von intensivmedizinischen Maßnahmen	
	a) Versagen eines Organsystems	b) Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten	

Selbst erstellte Tabelle modifiziert nach Dindo et al [57].

Das Patientenkollektiv der PNU wurde zusätzlich auf Gerinnungsstörungen retrospektiv untersucht. Nach Vervollständigung der Datenerhebung wurden alle Patienten der PNU mittels KS und FDS gesondert nach Villalta- und der CEAP-Kriterien klassifiziert und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des *Short-Form-36* Gesundheitsfragebogens (SF-36) ermittelt.

Der Villalta-Score ist ein einheitliches Punktesystem zur Beurteilung der klinischen Schweregrade eines PTS [58]. Dabei werden Punkte vergeben für das Vorhandensein von fünf subjektiven, vom Patienten geschilderten Symptomen, wie Schmerz, Krämpfe, Schweregefühl, Juckreiz und Parästhesien und von sechs objektiven, vom Arzt beurteilten klinischen Symptomen, wie Ödem, Rötung, Induration, Hyperpigmentierung, venöse Ektasien und Schmerzen bei Wadenkompression. Jedes

Kriterium wird wiederum mit einer Schweregradeinteilung von 1-3 Punkten von leicht, mittel bis schwer bewertet. Eingeteilt wird anschließend der Schweregrad des PTS nach der Gesamtpunktzahl zwischen 5-9 als leichtes, zwischen 10-14 als mittelschweres und über 15 Punkten als schweres PTS.

Die CEAP-Kriterien stellen ein einheitliches Graduierungssystem zur Einteilung der verschiedenen Stadien und Schweregrade einer CVI dar [59]. Erstmals wurde die CEAP-Klassifikation 1994 von einem internationalem Ausschusskomitee des *American Venous Forum* entwickelt und 2004 von Eklof et al überarbeitet [60]. Dabei steht das C für *clinical*, das E für *etiological*, das A für *anatomy* und das P für *pathophysiological*. Diese Parameter werden weiter graduiert (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung der CEAP-Kriterien der chronisch venösen Insuffizienz

Klinische Zeichen	Ätiologie	Anatomie	Pathophysiologie
C0: keine sichtbaren Zeichen	EC: kongenital	AS: Defekt im superfiziellen Venensystem	PR: Reflux
C1: Besenreiser, Teleangiektasien oder retikuläre Venen	EP: primär, unbekannt	AD: Defekt im tiefen Venensystem	PO: Obstruktion
C2: Varikose ohne klinische Zeichen einer CVI	ES: sekundär, bekannt	AP: Defekt der Perforansvenen	PRO: Reflux und Obstruktion
C3: Varikose mit Ödem	EN: keine venöse Ursache	AN: keine venösen Veränderungen	PN: keine venöse Pathophysiologie
C4: Varikose mit a) Pigmentierung oder Ekzem b) Dermatoliposklerose oder Atrophie blanche			
C5: Varikose mit abgeheiltem Ulkus			
C6: Varikose mit floridem Ulkus			

Selbst erstellte Tabelle modifiziert nach Eklof et al [60].

2.2 Methoden

2.2.1 Präoperatives *Management*

Bei allen Patienten mit Verdacht auf eine VCIT wurde als Erstlinien-Diagnostik eine KS und FDS durchgeführt (siehe Abb. 3 und 4). Zur Diagnosesicherung folgte anschließend eine computertomographische Bestätigung (siehe Abb. 5).

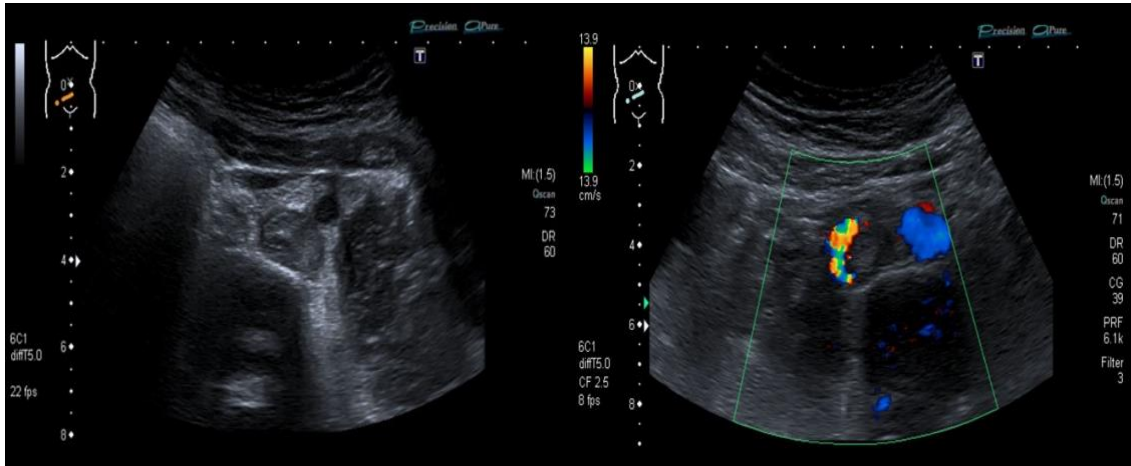


Abb. 3: Sonographie einer Vena cava inferior Thrombose im Querschnitt

In der Sonographie links wird eine *Vena cava inferior* Thrombose im Querschnitt gezeigt. Es zeigt sich ein echoreiches Binnensignal in der *Vena cava inferior* als Hinweis für eine *Vena cava inferior* Thrombose. Im rechten Bild beweist das fehlende farbkodierte Duplex-Signal die Thrombosierung der *Vena cava inferior*. Bereitsgestellt aus der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, PACS-Bildarchiv. Die Bilder stammen aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.



Abb. 4: Sonographie einer Vena cava inferior Thrombose im Längsschnitt

In der Sonographie kommt links eine *Vena cava inferior* Thrombose im Längsschnitt als echoreiches Binnensignal mit einer Längenausdehnung von 3,7cm zur Darstellung als Hinweis für eine *Vena cava inferior* Thrombose. Bereitsgestellt aus der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, PACS-Bildarchiv. Die Bilder stammen aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.

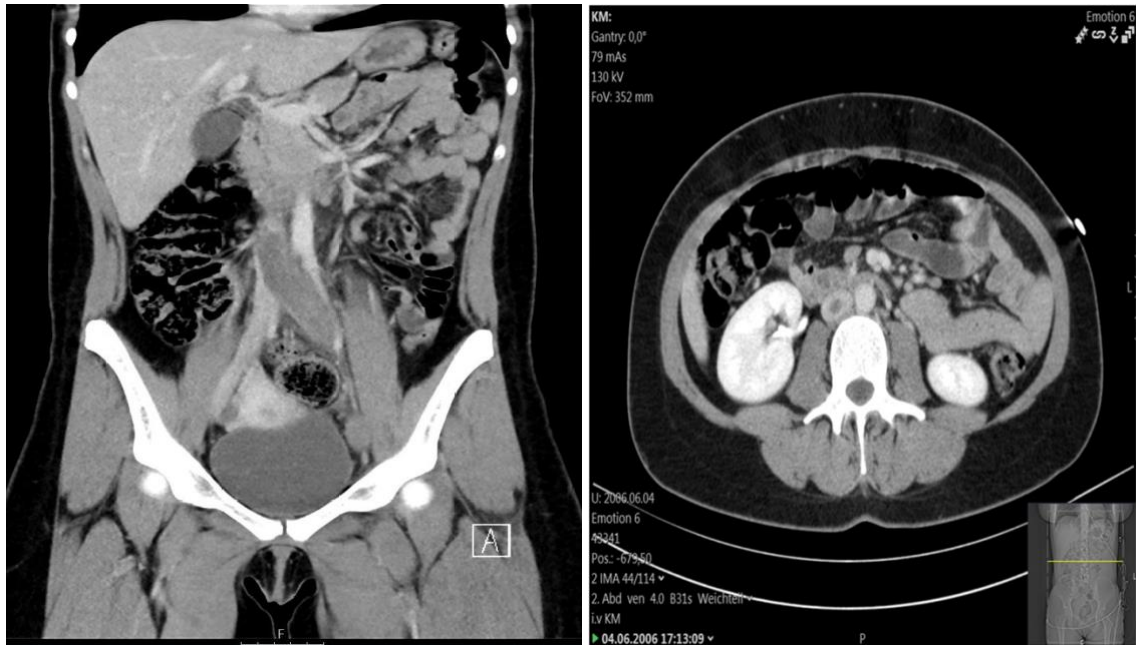


Abb. 5: Computertomographische Darstellung einer Vena cava inferior Thrombose

Die Abbildungen zeigen computertomographische Darstellungen (CT) des Abdomens mit intravenöser Kontrastmittelgabe und Nachweis einer *Vena cava inferior* Thrombose. Links ist im CT-Längsschnitt der Nachweis einer linksseitigen iliaco-cavalen Thrombose und Ausbreitung in die rechte Nierenvene als intraluminal hypodenses Signal einer 18-jährigen Patientin dargestellt. Rechts im CT-Querschnitt der Nachweis einer *Vena cava inferior* Thrombose als intraluminal hypodenses Signal einer 54-jährigen Patientin abgebildet. Bereitsgestellt aus der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, PACS-Bildarchiv. Die Bilder stammen aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.

Nach interner Fallbesprechung durch unsere leitenden Chirurgen wurde abhängig von dem Schweregrad der klinischen Symptome, das Alter der Patienten und der Thrombusausdehnung, individuell geeignete Therapieempfehlungen zum direkten oder indirekten offen chirurgischem Thrombektomieverfahren ausgesprochen. Die Patienten wurden ausführlich über Therapiealternativen wie endovaskuläre Ansätze und konservative Behandlungsmethoden aufgeklärt. Nach Diagnosesicherung erfolgte eine sofortige Einleitung der Kompressionstherapie mittels Kompressionsstrümpfe sowie auch die intravenöse Gabe von unfractioniertem Heparin in therapeutisch hoher Dosis. Dabei wurde die Gabe von unfractioniertem Heparin nach Thromboplastinzeit individuell dosiert und streng überwacht. Abhängig von individuellen Kontraindikationen wurde alternativ auch das niedermolekulare Heparin Enoxaparin als subkutane Gabe eingesetzt und über den Anti-Faktor-Xa-Spiegel kontrolliert.

2.2.2 Offen-chirurgische Thrombektomie

Als offen-chirurgisches Thrombektomieverfahren kommen die iTFVT und die dOVT zur Anwendung. Die Therapieempfehlung wurde nach gründlicher Risiko-Nutzen-Abwägung durch leitende Chirurgen der Klinik Gefäß- und Endovaskularchirurgie des UKD

individuell abgestimmt. Die Erfolgsquote bei einer iTFVT mit einem Blockkatheter durch inguinalen, transfemorale Zugangsweg mit indirekter Thrombektomie durch Thrombektomie-Katheter wurde im Hinblick auf das individuelle Risiko einer LE evaluiert. Patienten mit einem verhältnismäßig hohen Risiko einer TE mit folglich riskanter LE wurde die Durchführung einer dOVT durch transabdominalen Zugang empfohlen. Als Risikofaktoren einer LE wurden unter anderem pulmonale Erkrankungen, maligne Tumorerkrankungen, Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder das Vorliegen von Gerinnungsstörungen eingestuft. Der Operationsempfehlung wurde anschließend von jedem Patienten schriftlich eingewilligt und die jeweilige Operation durch leitende Chirurgen der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des UKD durchgeführt.

Bei dem iTFVT-Verfahren (siehe Abb. 6) werden beidseits durch einen inguinalen Längsschnitt alle relevanten Strukturen inklusive der *Arteria* und der *Vena femoralis communis* freigelegt. Bei einseitiger TVT wird über eine Längsphlebotomie oberhalb der Einmündung der kontralateralen *Vena saphena magna* ein Blockkatheter vorgeschoben und oberhalb des Thrombusendes in die VCI platziert. Der große Ballon des Blockkatheters wird aufgeblasen und dient als Embolieschutz um eine antegrade TE zu vermeiden. Über eine Längsphlebotomie der *Vena femoralis communis* des von einer TVT betroffenen Beines wird ein Thrombektomie-Katheter vorgeschoben bis oberhalb des Thrombus der VCI. Der kleine Ballon des Thrombektomie-Katheters wird mit zunehmendem Durchmesser nach und nach aufgeblasen. Durch langsames Zurückziehen des Thrombektomie-Katheters erfolgt die Entfernung der Thrombusmaterials. Dieser Vorgang wird mehrfach wiederholt, bis kein Thrombusmaterial mehr gewonnen werden kann. Embolisierte Thromben werden durch Zurückziehen des Blockkatheters anschließend durch den kontralateralen inguinalen Zugangsweg entfernt. Um eine LE vorzubeugen wird während der Thrombektomie der positive endexpiratorische Druck (PEEP) seitens der Anästhesie auf 15 mmHg erhöht und der Patient in Anti-Trendelenburg-Position in Kopf-Hochlage gebracht. Der Therapieerfolg wurde anhand des venösen Rückflusses geprüft. Nach erfolgreicher Thrombektomie der Beckenvenenetape erfolgte die Thrombektomie der Beinvenenetape. Zur vollständigen Thrombusentfernung erfolgt eine manuelle intervallartige Kompression der Waden- und Oberschenkelmuskulatur des betroffenen Beines oder das Anlegen von Esmarch-Binden mit Auswicklung des betroffenen Beines. Der venöse Rückfluss wird anschließend überprüft. Bei fehlendem Erfolg wird ein retrogrades Fogarty-Manöver durchgeführt, um den venösen Rückfluss in die *Vena femoralis* zu gewährleisten. Der Thrombektomiekatheter wird allerdings zur Vermeidung

von Venenklappendestruktionen sehr zurückhaltend eingesetzt. Bei Verfahrenserfolg wird nun die Phlebotoomiestelle mit fortlaufenden Nähten verschlossen.

Das dOVT-Verfahren (siehe Abb. 6) erfolgt über einen transabdominalen Zugang. Hierfür wird eine mediane Laparatomie unter linksseitiger Umschneidung des Bauchnabels durchgeführt und die Bauchhöhle eröffnet. Um die Aorta und die VCI freizulegen, wird das *Colons ascendens* nach links mobilisiert und das *Duodenum* im Kocher-Manöver mobilisiert. Als nächstes wird durch vorsichtige stumpfe Präparation die VCI von suprarenal bis zur Iliacalbifurkation dargestellt. Die VCI wird oberhalb der Thrombusausdehnung auf suprarenaler Höhe, die Nierenvenen beidseits und die thrombosierte *Vena iliaca communis* mit *Vessel-Loops* zur Regulierung des Blutflusses angezügelt. Nach intravenöser Gabe von Heparin wird die kontralaterale *Vena iliaca communis* angeklemt, um eine retrograde TE zu verhindern. Nun wird eine Längsphlebotomie der VCI auf infrarenaler Höhe durchgeführt. Das Thrombusmaterial wird nun aus der Längsphlebotomiestelle vorsichtig ausgeräumt. Die restlichen Thromben werden durch wiederholte o. g. retrograde Thrombektomie-Manöver mit einem Thrombektomiekatheter entfernt. Auch hierbei erfolgt während des Thrombektomievorgangs eine manuelle intervallartige Kompression der Waden- und Oberschenkelmuskulatur des betroffenen Beines oder das Anlegen von Esmarch-Binden mit Auswicklung des betroffenen Beines. Der Verfahrenserfolg wird auch hier durch Überprüfung des venösen Rückflusses kontrolliert. Zuletzt wird die Längsphlebotomie durch Gefäßnähte geschlossen, bei sicherer Bluttrockenheit das *Colon ascendens* in anatomisch korrekter Lage zurückgelegt, die Bauchdecke schichtweise verschlossen und die Laparatomiestelle zusammengenäht. In diesem Zusammenhang ist noch zu erwähnen, dass in einigen Fällen wie starker Schädigung des Endothels *Patches* erforderlich sein können oder das betroffene Cavasegment reseziert und durch ein Interponat ersetzt werden muss oder Bypässe angelegt werden müssen.

Eine temporäre AVF-Anlage wurde bei beiden Verfahren oder KT beider Verfahren zur Erhöhung des Blutflusses an der Seite der Beckenvenenthrombose für einen Zeitraum der kritischen postoperativen drei Monate durchgeführt. Hierzu wurde eine Fistel zwischen *Vena saphena magna* oder einem großen venösen Seitenast und der *Arteria femoralis* oder einem möglichst distalen Seitenast der *Arteria femoralis superficialis* angelegt. Mit einem *Pulse-Wave*-Doppler wurde anschließend der AVF-Fluss überprüft.

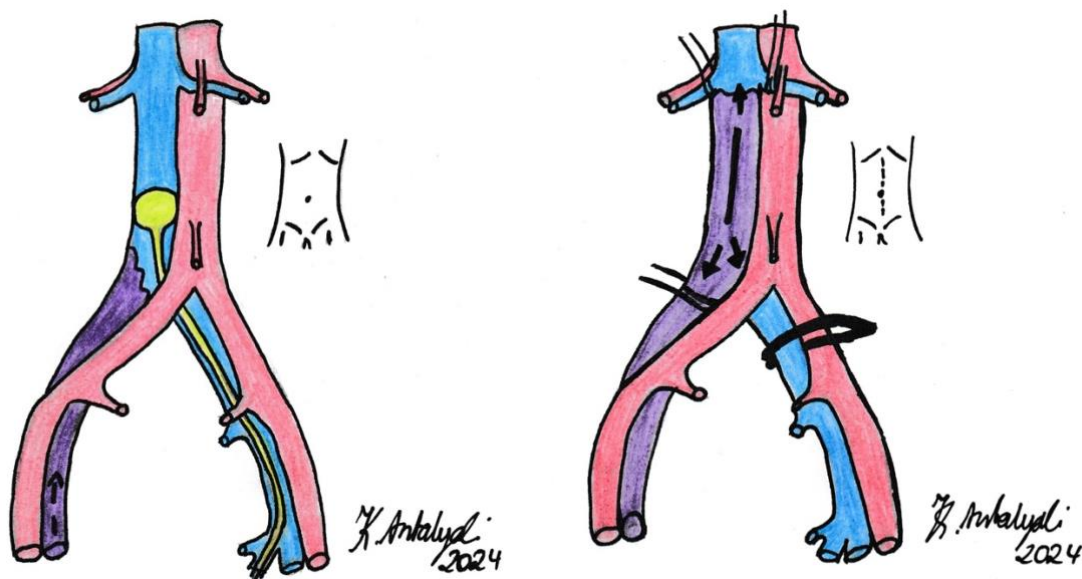


Abb. 6: Offen-chirurgisches Thrombektomieverfahren

Links ist die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie dargestellt am Beispiel einer Thrombose der unteren Hohlvene mit tiefer Venenthrombose der rechtsseitigen Iliacal- und Femoralvenen. Es erfolgen bilateral inguinale Zugangswege mit Freilegung aller relevanten Strukturen einschließlich der *Vena femoralis communis* und der *Arteria femoralis communis*. Über den linken inguinalen Zugang wird oberhalb der Einmündung der linken *Vena saphena magna* eine Längsphlebotomie durchgeführt und ein Blockkatheter vorgeschoben und oberhalb des Thrombus in die *Vena cava inferior* platziert. Über eine Längsphlebotomie in die rechte *Vena femoralis communis* wird ein Thrombektomie-Katheter eingeführt.

Rechts ist die direkte offene venöse Thrombektomie am Beispiel einer ausgedehnten Thrombose der unteren Hohlvene bis auf Nierenvenenebene und mit tiefer Venenthrombose der rechtsseitigen Iliacal- und Femoralvenen dargestellt. Über eine mediane Laparotomie wird die Aorta und *Vena cava inferior* freigelegt. Durch Anlegen von Gefäßschlaufen wird der venöse Rückfluss über die beiden Nierenvenen, die VCI und über die rechte thrombosierte *Vena iliaca communis* reguliert. Die kontralaterale linksseitige *Vena iliaca communis* wird abgeklemmt. Über eine Längsphlebotomie der VCI erfolgt die lokale Thrombektomie sowie retrograde Fogarty-Manöver der rechten ilacofemorale Strombahn.

Venen sind in blau, Arterien in rot, die Thrombusausdehnung in lila, der Ballonkatheter in grün, Gefäßschlaufen und Klemme in schwarz dargestellt.

Selbst erstellte Abbildung modifiziert nach Wagenhäsuer et al [1].

2.2.3 Postoperatives Management

Zur postoperativen Nachkontrolle des Therapieerfolges wurden alle Patienten vor der Entlassung sonographiert mit KS und FDS. Bei jedem nach der Entlassung klinisch symptomatischen Patienten wurde nach der Sonographie zusätzlich eine CT-Diagnostik durchgeführt (siehe Abb. 7 und 8), um auf Rezidiv-Thrombosen zu untersuchen.



Abb. 7: Computertomographische Rekonstruktion der iliaco-cavalen Strombahn nach Thrombektomie und Anlage einer arteriovenösen Fistel

Die Abbildung zeigt eine rekonstruktive computertomographische Darstellung der Becken/Beingefäße nach intravenöser Kontrastmittelgabe bei Zustand nach iliaco-cavaler Thrombose mit Thrombektomie und Anlage einer arteriovenösen Fistel mit Anschluss an die linke *Arteria femoralis communis*. Die arteriovenöse Fistel und die Beckenstrombahn kommt regelrecht perfundiert zur Darstellung. Links inguinal sind *Clip*-Materialien sichtbar. Links kaudal in der Bauchdecke sowie am Oberschenkel subkutan lassen sich einzelne venöse Kollateralkreisläufe abgrenzen. Der Umfang des linken Oberschenkels ist noch leicht grösser als die des Rechten. Es zeigt sich eine deutliche Enge der proximalen *Vena iliaca communis* links. Bereitsgestellt aus der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, PACS-Bildarchiv. Die Bilder stammen aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.

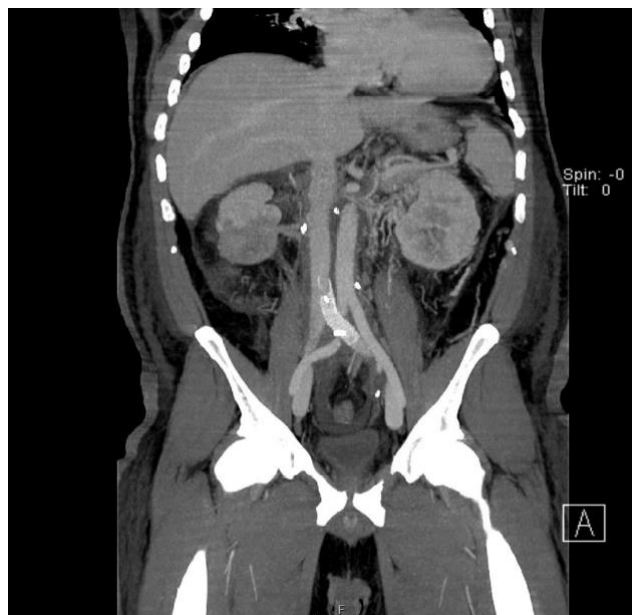


Abb. 8: Postoperative computertomographische Darstellung nach Thrombektomie einer Vena cava inferior Thrombose mit cavo-iliacalem Bypass

Die Abbildung zeigt eine computertomographische Darstellung des Abdomens bei Zustand nach offen chirurgischer Thrombektomie einer iliaco-cavaler Thrombose. Der ilacocavale Bypass von der linken *Vena iliaca communis* zur *Vena cava inferior* kommt regelrecht perfundiert zur

Darstellung. Die arteriovenösen Fistel beidseits inguinal und die Beckenstrombahn kommt regelrecht perfundiert zur Darstellung. Es zeigt sich leichte Perfusionsdefekte in beiden Nierenvenen als noch umflossenes thrombotisches Material. Außerdem zeigen sich Imbibierungen perirenal und stammbetont im subkutanen Fettgewebe als Zeichen eines postoperativen Zustands. Bereitsgestellt aus der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, PACS-Bildarchiv. Die Bilder stammen aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.

Die Durchführung einer Gerinnungsdiagnostik wurde abhängig von dem individuellen Thrombose-Rezidiv-Risiko, gemessen nach allgemeinen Risikofaktoren einer Thrombose anhand des Wells-Score und abhängig von der jeweiligen Thrombusausdehnung, individuell entschieden. Patienten mit einem niedrigem Wells-Score und erstaunlich hoher Thrombusausdehnung wurden postoperativ zu einer ausführlichen Gerinnungsdiagnostik an unsere Gerinnungsambulanz weitergeleitet. Allen übrigen Patienten wurde eine Gerinnungsdiagnostik angeboten. Die Länge der postoperativen AK wurde leitliniengerecht durchgeführt. Patienten der 90er Jahre erhielten empfehlungsgemäß eine längere orale AK als Patienten im neuen Jahrtausend. Ab dem Jahre 2000 wurde die postoperative AK-Dauer deutlich kürzer. Der Zeitraum der AK erstreckte sich über zwölf Monate. Ab dem Jahre 2014 wurde das orale AK-Mittel Warfarin mit Enoxaparin ersetzt und abhängig von individuellen Kontraindikationen auch NOAK angewandt.

Drei Monate postoperativ wurden die Patienten zum AVF-Verschluss stationär aufgenommen und vor dem operativen AVF-Verschluss eine KS und FDS und CT-Diagnostik durchgeführt, um Rezidiv-Thromben auszuschließen. Sechs und zwölf Monate postoperativ wurden alle Patienten planmäßig in unserer gefäßchirurgischen Ambulanz phlebologisch durch klinische Untersuchung und Überprüfung der Offenheit des tiefen und oberflächlichen Venensystems per KS und FDS überprüft. Anschließend erfolgten jährliche phlebologische Nachuntersuchungen durch die jeweiligen Hausärzte.

2.2.4 SF-36-Fragebogen und phlebologische Nachuntersuchung

Alle Patienten, die sich im Rahmen ihrer Heilbehandlung zur Nachsorge in unserer gefäßchirurgischen Ambulanz vorstellten, wurden gebeten den SF-36 zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auszufüllen (siehe Anhang). Durch den ausgefüllten SF-36 gelingt es durch Selbsteinschätzung der Patienten die subjektive Wahrnehmung über die Auswirkung einer chronischen Erkrankung auf das subjektive Wohlempfinden eines jeden Patienten darzustellen [61]. In unserer Studie können also somit Rückschlüsse auf die Auswirkungen des PTS auf die Lebensqualität der Patienten gewonnen werden. Die Patienten wurden gebeten die Antworten auf einen Zeitraum der letzten vier Wochen zu beziehen. Der Fragebogen enthält 36 Fragen zur

gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit einer Antwortmöglichkeit. Hierzu werden acht abhängige Parameter ausgewertet [61]: Die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, der körperlichen Schmerz, die allgemeine Gesundheitswahrnehmung, die Vitalität, die soziale und emotionale Funktionsfähigkeit und das psychische Wohlempfinden. Diese Parameter können in zwei Dimensionen eingeteilt werden, die ersten vier Parameter werden als körperliche Summenskala zusammengefasst und die letzten vier als psychische Summenskala. Alle Patienten, die im Rahmen ihrer Heilbehandlung zur PNU erschienen sind, wurden detailliert durch Kompressions-Duplex-Sonographie (KDS), der Kombination einer KS und FDS, auf Reflux oder Okklusion des tiefen und oberflächlichen Venensystems beider Beine untersucht und ein Auswertungsbogen ausgefüllt (siehe Anhang). Die KDS wurde entlang der Venen zunächst in liegender Position auf dem Rücken bis zur Kniekehle durchgeführt, anschließend mit herabhängenden Beinen zur Darstellung des Venensystems des Unterschenkels bis zum Knöchel. Abhängig vom Untersuchungsgebiet und abhängig von der Konstitution der Patienten wurden verschiedene Ultraschallköpfe mit unterschiedlichen Sendefrequenzen und Eindringtiefen eingesetzt. Die VCI und die iliacalen Gefäße wurden mit einem Sektorschallkopf mit einer Sendefrequenz von 4-5 MHz sonographiert. Für die tiefen und oberflächlichen Venen der unteren Extremität wurde ein Linearschallkopf mit einer Sendefrequenz von 5-7 MHz verwendet. In der KDS wurde eine Kombination aus B-Bild, Doppler- und Farbdoppler-Signal verwendet. Im B-Mode wurden zunächst die Venen im Quer- und Längsschnitt dargestellt und durch lokale Kompression die Venendurchgängigkeit geprüft. Unkomprimierbarkeit einer Vene weist auf einen Thrombus oder eine Okklusion hin. Anschließend wurde das Doppler-Signal abgeleitet, um den atemabhängigen venösen Blutfluss darzustellen, bevorzugt im Längsschnitt. Physiologischerweise nimmt der Blutfluss in der Dopplerkurve bei Inspiration ab und bei Expiration zu. Durch lokale Kompression entsteht eine Zunahme des zum Ultraschallkopf hin gerichteten rot dargestellten Blutflusses, durch Valsalva-Manöver oder forcierte Atmung kommt es zu einer Druckerhöhung und somit Sistieren des rot dargestellten Blutflusses. Eine Flussumkehr war dabei beweisend für eine Klappeninsuffizienz oder einen Reflux. Diese Untersuchungstechnik wurde für die gesamte cavale und iliocofemorale Strombahn inklusive des tiefen und oberflächlichen Venensystems des Unterschenkels angewandt.

Die Schwere des PTS wurde nach Villalta- und CEAP-Kriterien eingestuft mit parametrischer Erfassung der Klinik, Ätiologie, Anatomie und Pathophysiologie (siehe Anhang).

2.2.5 Statistische Analyse

Die statistische Datenerfassung wurde mit Microsoft-Excel durchgeführt. Die Daten wurden mittels des Statistikprogramms GraphPad Prism 7, SPSS 25.0 Software (IBM Corp, Armonk, NY) ausgewertet. Um statistisch signifikant zu bleiben, wurde der p-Wert $p < 0,05$ verwendet. Kategoriable Variablen wurden als Häufigkeitsverteilung mit Prozentangaben dargestellt, kontinuierliche Variablen hingegen wurden als Mittelwert $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (SEM) dargestellt. Die ÜR, OR und PTS-Freiheit wurde durch Kaplan-Meier-Schätzungen statistisch untersucht. Mit dem *Log-Rank*-Test (Mantel-Cox) wurden die Unterschiede zwischen den chirurgischen Subgruppen gesondert statistisch untersucht. Dabei wurden die aktuellsten Befunde der Patienten aus Dokumentationen der gefäßchirurgischen Ambulanz oder der hausärztlichen Untersuchungen zur Auswertung genutzt. Postoperative Komplikationen wurden nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingestuft. Die Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren, Gerinnungsstörungen, ÜR und PTS wurden mittels des Chi-Quadrat Tests mit Yates-Kontinuitätskorrektur und logistischer Regressionsanalyse dargestellt. Bei dem PNU-Kollektiv wurde zusätzlich die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des SF-36 bewertet und das PTS nach Villalta- und CEAP-Kriterien eingestuft.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenrekrutierung und Demographie

In dieser monozentrischen klinischen retrospektiven Kohortenstudie konnte ein Patientenkollektiv aus archivierten Patientenakten von über 180 Patienten erstellt werden, die im Zeitraum vom 01.01.1982 - 31.12.2013 in der Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie des UKD an einer VCIT durch iTFVT, dOVT oder einer KT behandelt worden sind. Da bei 28 Patienten unvollständige Operationsberichte und Entlassungsbriefe vorlagen, konnten insgesamt 152 Patienten mit vollständigen Patientenakten in die Studie eingeschlossen werden. Das zweite Patientenkollektiv bestand aus den zur Nachsorge in unserer gefäßchirurgischen Ambulanz erschienen Patienten von über 38 Patienten (siehe Abb. 9).

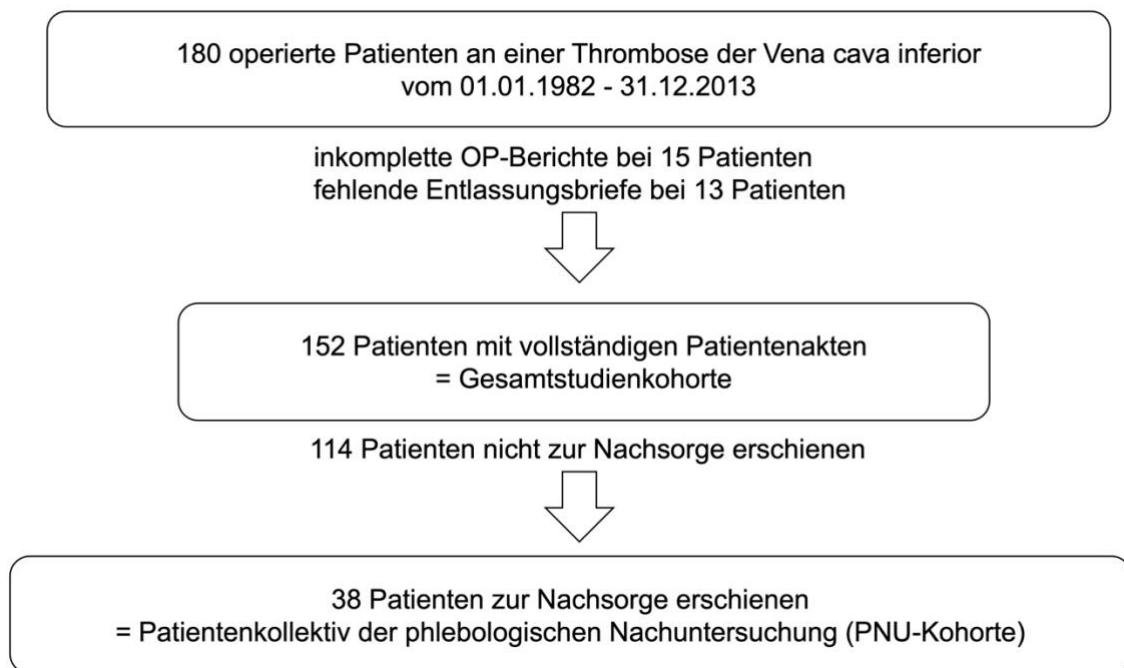


Abb. 9: Patientenrekrutierung und Demographie

Dargestellt sind die beiden untersuchten Patientenkollektive der Gesamtstudienkohorte (n =152) und der Kohorte der phlebologischen Nachuntersuchung (n =38) aus den initial 180 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1982-31.12.2013 in der Klinik für Gefäß -und Endovaskularchirurgie der Universitätsklinikum Düsseldorf an einer *Vena cava inferior* Thrombose operiert worden sind. Selbst erstellte Abbildung aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.

Der Statistikauswertung zur Folge lag der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum der Gesamtstudienkohorte (GSK) bei $98,1 \pm 8,5$ Monate und der Patienten des PNU-Kollektivs bei $145,3 \pm 15$ Monate. Insgesamt unterlagen von 152 Patienten mit vollständigen Patientenakten 73 Personen einer iTFVT (48 %) und 35 Personen einer dOVT (23 %). Bei Patienten mit unvollständiger Thrombusentfernung geprüft durch den fehlenden venösen Rückfluss intraoperativ oder bei Verdacht auf Restthrombus wurden beide Therapieverfahren kombiniert. Demnach war bei unseren Studienteilnehmern bei 44 Patienten (29 %) eine Kombinationstherapie (KT) notwendig. Eine Konversion von iTFVT zu dOVT war bei 35 Patienten notwendig. Dies macht 23 % der GSK und 48 % der durch iTFVT operierten Patienten aus. Eine Konversion von dOVT zu iTFVT war bei 9 Patienten notwendig. Dies macht 6 % der GSK und 26 % der durch dOVT operierten Patienten aus.

Die Charakteristika der Patienten der GSK, unterteilt in Subgruppen und der PNU-Kohorte wurden in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Basischarakteristika der Patienten

Basischarakteristika	Gesamtstudienkohorte (n = 152)			Patienten mit PNU (n = 38)
	iTFVT (n = 73)	dOVT (n = 35)	KT (n = 44)	
Alter (Jahre)	42,4 ± 1,4			42,9 ± 2,8
	44,8 ± 2,1	44,8 ± 3	36,5 ± 2,3	
Dauer des stationären Aufenthalts (Tage)	12,8 ± 1			10,4 ± 0,7
	12,1 ± 1,7	15,8 ± 2,3	11,8 ± 0,9	
Geschlecht (m/w)	m: (76/152) 50 % / (76/152) w: 50 %			m: (19/38)
	m: (33/73) 45,2 % w: (40/73) 54,8 %	m: (19/35) 54,3 % w: (16/35) 45,7 %	m: (24/44) 54,5 % w: (20/44) 45,5 %	50 % w: (19/38) 50 %
begleitende Lungenembolie präoperativ	(59/152) 38,8 %			(17/38)
	(22/73) 30,1 %	(14/35) 40 %	(23/44) 52,3 %	44,7 %
begleitende Beinvenenthrombose rechts/links/beidseitig	r: (36/152) 23,7 % l: (66/152) 43,4 % b: (50/152) 32,9 %			r: (9/38)
	r: (19/73) 26 % l: (38/73) 52 % b: (16/73) 22 %	r: (9/35) 25,7 % l: (14/35) 40 % b: (11/35) 31,4 %	r: (8/44) 18,2 % l: (13/44) 29,5 % b: (23/44) 52,3 %	23,7 % l: (20/38) 52,6 % b: (9/38) 23,7 %
Arteriovenöse Fistel Anlage	es: (110/152) 72,4 % bs: (42/152) 27,6 %			es: (27/38)
	es: (62/73) 84,9 % bs: (11/73) 15,1 %	es: (23/35) 65,7 % bs: (12/35) 34,3 %	es: (25/44) 56,8 % bs: (19/44) 43,2 %	71,1 % bs: (11/38) 28,9 %
Antikoagulation Therapie (Monate)	37,7 ± 6,1			48,2 ± 11,9
	69,4 ± 8,1	32,7 ± 11,6	50 ± 13,6	

Die Basischarakteristika der Patienten werden für die gesamte Studienkohorte (n = 152) mit Unterteilung in chirurgische Subgruppen, die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFTV), direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT), Kombination aus iTFTV und dOVT (KT), und die Kohorte der phlebologischen Nachuntersuchung (n = 38) getrennt dargestellt. Die Daten sind als Mittelwert $\pm$ Standardfehler oder Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen angegeben. m = männlich; w = weiblich; r = rechts; l = links; b = beidseitig; es = einseitig. Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].

Das Durchschnittsalter der Kohortenstudie mit vollständigen Patientenakten (n = 152) lag bei $42,4 \pm 1,4$ Jahre, bezogen auf die Patienten mit iTFTV bei $44,8 \pm 2,1$ Jahre, bezogen auf die Patienten mit dOVT bei $44,8 \pm 3$ Jahre und bezogen auf die KT bei $36,5 \pm 2,3$ Jahre. Das Durchschnittsalter der Patienten bei dem PNU-Kollektiv lag bei $42,9 \pm 2,8$ Jahre. Die Länge des stationären Aufenthalts lag bei der GSK bei $12,8 \pm 1$ Tagen, gesondert bei iTFTV-Patienten bei $12,1 \pm 1,7$ Tagen, bei dOVT-Patienten bei $15,8 \pm 2,3$ Tagen und für Patienten mit KT bei $11,8 \pm 0,9$ Tagen. Die Länge des stationären Aufenthalts der Patienten bei dem PNU-Kollektiv lag bei $10,4 \pm 0,7$ Tagen. In unseren beiden Patientenkollektiven konnten keine geschlechtsspezifischen Häufungen festgestellt werden. Das weibliche und männliche Geschlecht war jeweils gleichermaßen verteilt (n = 76, 50 %) bei der GSK und jeweils gleichermaßen (n = 19, 50 %) bei der PNU-Kohorte. Dem iTFTV-Verfahren unterlagen 45,2 %, dem dOVT-Verfahren 54,3 % und der KT 54,5 % Patienten der GSK. Eine begleitende LE vor dem chirurgischen Eingriff aus der gesamten Kohortenstudie zeigte sich insgesamt bei 38,8 % der Patienten. Davon wurde bei 30,1 % der Patienten eine iTFTV, bei 40 % der Patienten eine dOVT und bei 52,3 % der Patienten eine KT der beiden Eingriffe durchgeführt. Eine assoziierte LE vor dem chirurgischen Eingriff in der PNU-Kohorte zeigte sich bei 44,7 % der Patienten. Eine zusätzliche tiefe Beinvenenthrombose lag bei allen Patienten vor. Anteilig lag bei der GSK bei 23,7 % der Patienten rechtsseitig, bei 43,4 % linksseitig und bei 32,9 % beidseitig eine tiefe Beinvenenthrombose vor. Bei dem PNU-Kollektiv traten zusätzlich eine TVT der unteren Extremität bei 23,7 % rechtsseitig, bei 52,6 % linksseitig und bei 23,7 % beidseitig auf. In der GSK konnte eine assoziierte Beinvenenthrombose zu 99,3 % in den iliacalen Venen, zu 77,63 % in den femoralen Venen und zu 33,55 % in den poplitealen Venen nachgewiesen werden.

Ein gehäuftes Auftreten der TVT der unteren Extremität bei VCIT konnte vor allem linksseitig und in der venösen iliacalen Strombahn nachgewiesen werden.

Insgesamt konnten bei vier Patienten präoperativ durch die CTA ein May-Thurner-Syndrom festgestellt werden. Bei diesen vier Patienten war eine operative Stent-

Implantation der *Vena iliaca communis sinistra* erforderlich. Die Nachuntersuchung erfolgte bei diesen vier Patienten jeweils nach 7, 35, 52 und 112 Monaten. Eine postoperative Komplikation oder chirurgischer Revisionsbedarf bei diesen Patienten konnte bis zum jeweiligen Nachbeobachtungszeitraum nicht beobachtet werden. Eine temporäre AVF wurde bei Patienten mit zusätzlicher TVT der venösen iliacalen Strombahn der betroffenen Seite angelegt. Bezogen auf die GSK wurde bei 72,4 % eine einseitige AVF und bei 27,6 % eine beidseitige AVF angelegt. Gesondert betrachtet wurde bei den iTFVT-Patienten bei 84,9 % eine einseitige AVF und bei 15,1 % beidseitige AVF angelegt, bei den dOVT-Patienten bei 65,7 % eine einseitige AVF und bei 34,3 % beidseitige AVF angelegt. Bei den Patienten mit KT wurde bei 56,8 % einseitig und bei 43,2 % beidseitige AVF angelegt. Bezogen auf die PNU-Kohorte wurde bei 71,1 % eine einseitige AVF und bei 28,9 % beidseitige AVF angelegt. Eine AK wurde bei der GSK über $37,7 \pm 6,1$ Monate und bei dem PNU-Kollektiv über $48,2 \pm 11,9$ Monate durchgeführt. Bei den Patienten mit iTFVT war eine AK deutlich länger und zwar über $69,4 \pm 8,1$ Monate erforderlich und bei der dOVT über $32,7 \pm 11,6$ Monate erforderlich. Bei der KT wurde eine AK über $50 \pm 13,6$ Monate durchgeführt. In beiden Studienkohorten wurden die Risikofaktoren retrospektiv analysiert und als häufigste Risikofaktoren die Immobilisation, Adipositas, Nikotinabusus und das Vorliegen einer Tumorerkrankung identifiziert (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Risikofaktoren der Patienten

Risiko-faktoren	Gesamtstudienkohorte (n = 152)					Patienten mit PNU (n = 38)
	iTfVT (n = 73)	dOVT (n = 35)	KT (n = 44)	Log regression		
				Mortalität	Durch-gängigkeit	
Immobilisation	(97/152) 63,8 %					(23/38) 60,5 %
	(48/73) 65,8 %	(21/35) 60 %	(28/44) 63,6 %	0,75	0,43	
Adipositas	(19/152) 12,5%					(6/38) 15,8 %
	(8/73) 11 %	(4/35) 11,4 %	(7/44) 15,9 %	0,92	0,39	
Nikotinabusus	(30/152) 19,7 %					(10/38) 26,3 %
	(16/73) 21,9 %	(4/35) 11,4 %	(10/44) 22,7 %	0,51	0,17	

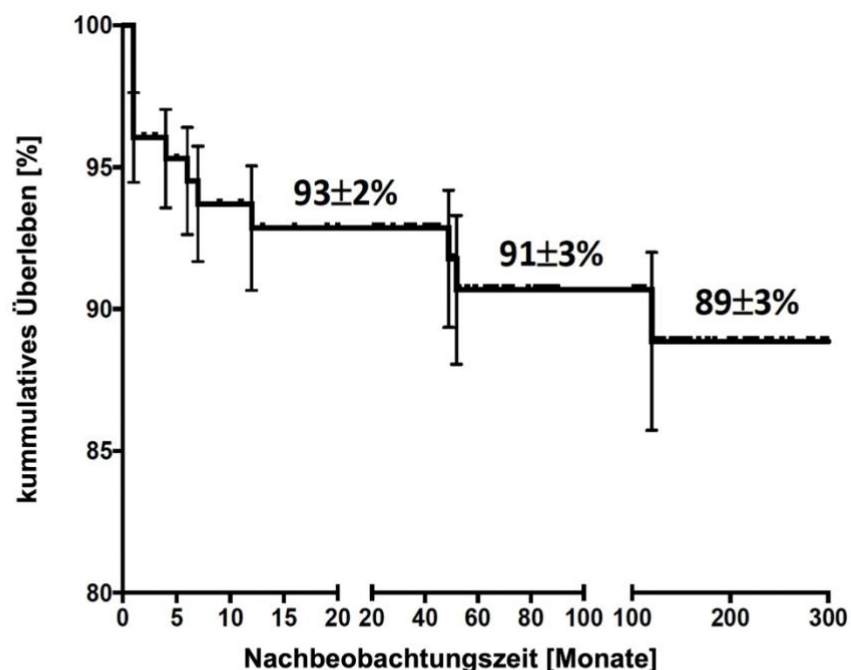
Karzinom	(23/152) 15,1 %					(3/38) 7,9 %
	(11/73) 15,1 %	(7/35) 20 %	(5/44) 11,4 %	0,58	0,41	

Die Risikofaktoren der Patienten werden für die Gesamtstudienkohorte (n = 152) mit Unterteilung in chirurgische Subgruppen, die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFTV), direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT), Kombination aus iTFTV und dOVT (KT), und die Kohorte der phlebologischen Nachuntersuchung (PNU) (n = 38) getrennt dargestellt. Die Daten sind in Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen angegeben. Eine logistische Regressionsanalyse mit Hilfe des Hosmer-Lemeshow-Tests wurde angewendet, um zu analysieren, ob Risikofaktoren für eine Thrombose der unteren Hohlvene (n = 152) mit Patientensterblichkeit und Durchgängigkeit assoziiert sind. Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].

In der GSK lag eine vorherige Immobilisation bei 63,8 % vor, gesondert betrachtet bei den iTFTV-Patienten bei 65,8 %, bei den dOVT-Patienten bei 60 und bei den KT-Patienten bei 63,6 %. Bei der PNU-Kohorte lag eine Immobilisation bei 60,5 % der Patienten vor. In der GSK lag eine Adipositas bei 12,5 % vor, gesondert betrachtet bei den iTFTV-Patienten bei 65,8 %, bei den dOVT-Patienten bei 60 % und bei den KT-Patienten bei 52,6 %. Bei der PNU-Kohorte lag eine Immobilisation bei 60,5 % vor. In der GSK lag ein Nikotinabusus bei 19,7 %, gesondert betrachtet bei den iTFTV-Patienten bei 21,9 %, bei den dOVT-Patienten bei 11,4 % und bei den KT-Patienten bei 22,7 %. Bei der PNU-Kohorte lag ein Nikotinabusus bei 26,3 % vor. In der GSK lag ein Karzinom bei 15,1 % vor, gesondert betrachtet bei den iTFTV-Patienten bei 15,1 %, bei den dOVT-Patienten bei 20 % und bei den KT-Patienten bei 11,4 %. Bei der PNU-Kohorte lag ein Karzinom bei 7,9 % vor. Den höchsten Risikofaktor einer VCI in allen untersuchten Gruppen stellte die Immobilisation mit einer auf das drei- bis fünffachen Erhöhung dar. Über die logistische Regressionsanalyse konnte bestätigt werden, dass kein Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren mit der Mortalität oder Venendurchgängigkeit nach offener chirurgischer venöser Thrombektomie bestand. Zusammenfassend konnte festgestellt werden, dass die Verteilung der Patientencharakteristika und Risikofaktoren der chirurgischen Untergruppen verglichen mit der GSK ähnlich ausfielen (siehe Tabelle 4 und 5). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den chirurgischen Subgruppen.

3.2 Überlebensrate

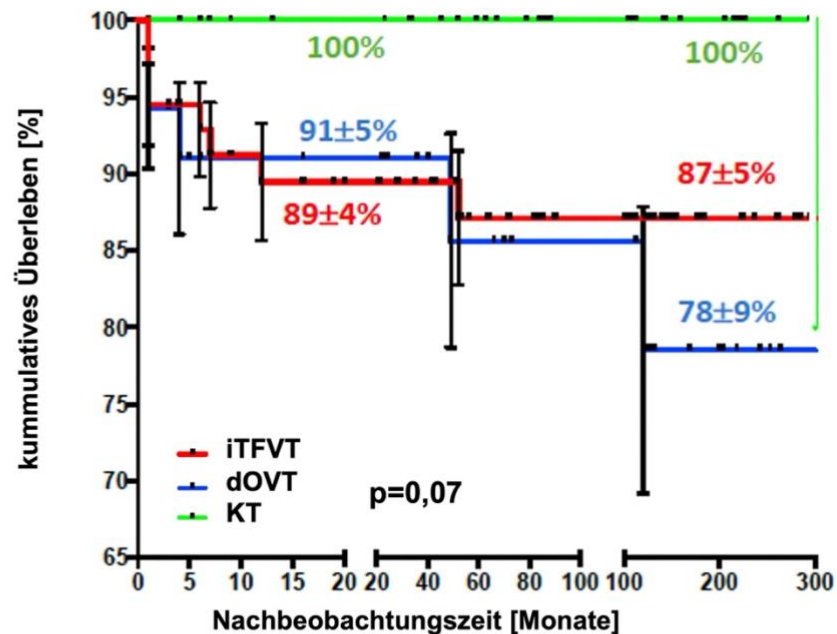
Die Analyse der Patientenmortalität wurde anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen durchgeführt. Während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes konnten 15 Todesfälle gelistet werden. Keiner der Todesfälle stand im Zusammenhang mit der Operation der VCIT. Sechs Patienten starben an einem Herzinfarkt, drei Patienten an einem Lungenkarzinom, zwei Patienten an einem Kolonkarzinom, drei Patienten an einer Pneumonie und ein Patient an einer Leberzirrhose mit viszerale Blutungen. Die 1-Jahr Überlebensrate nach offener chirurgischer venöser Thrombektomie bei VCIT betrug $93 \pm 2 \%$, die 5-Jahre Überlebensrate $91 \pm 3 \%$ und die 25-Jahre Überlebensrate $89 \pm 3 \%$ (siehe Abb. 10). Bei der untergruppenspezifischen Verteilung der Patientenmortalität konnten ähnliche Ergebnisse in der 1-Jahr und 5-Jahre Überlebensrate eruiert werden (siehe Abb. 11). Nach iTFVT betrug die 1-Jahr Überlebensrate $89 \pm 4 \%$, die 5-Jahre Überlebensrate $87 \pm 5 \%$. Nach dOVT betrug die 1-Jahr Überlebensrate $91 \pm 5 \%$, die 5-Jahre Überlebensrate $86 \pm 5 \%$. Die 25-Jahre Überlebensrate betrug nach iTFVT $87 \pm 5 \%$ und nach dOVT im Vergleich etwas geringer bei $78 \pm 9 \%$. Bei der KT betrug die 1-Jahr-, 5-Jahre- und die 25-Jahre Überlebensrate durchgehend 100 %.



Nachbeobachtungszeit in Monaten	0	12	24	60	120	180	300
Anzahl gefährdeter Patienten	152	109	101	78	60	30	10

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzungen des Patientenüberlebens der Gesamtstudienkohorte

1-Jahr, 5- und 25-Jahre-Überlebensraten der Patienten sind für die Gesamtstudienkohorte dargestellt. Die Daten sind in Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen als $\pm$ Standardfehler angegeben. Die Daten für die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFTV) sind rot, für die direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT) blau und für die Kombinationstherapie (KT) aus iTFTV und dOVT grün dargestellt. Selbst erstellte Abbildung aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].



Nachbeobachtungszeit in Monaten		0	12	24	60	120	180	300
Anzahl gefährdeter Patienten	iTFTV	73	52	46	34	48	12	4
	dOVT	35	23	22	17	14	8	3
	KT	44	37	36	30	21	13	6

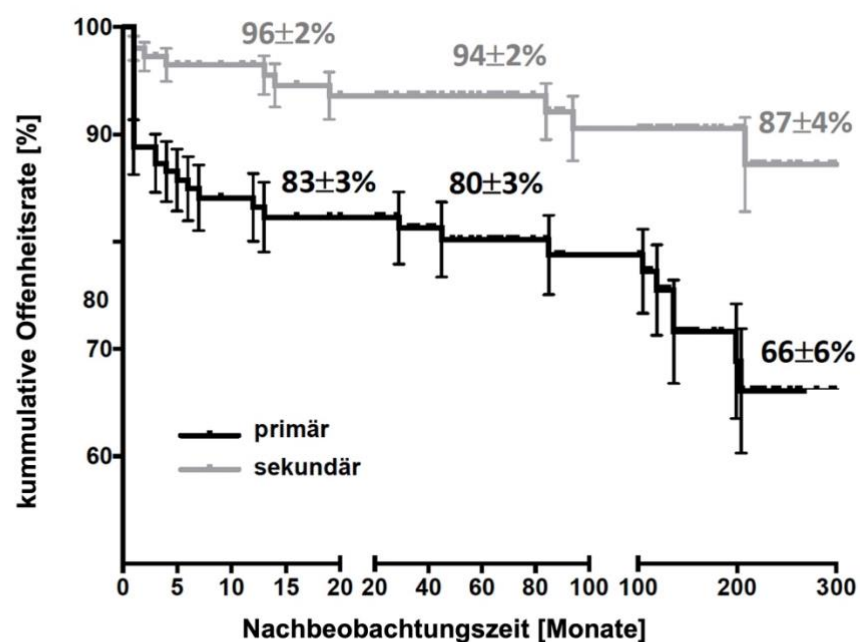
Abbildung 11: Untergruppenspezifische Kaplan-Meier-Schätzungen des Patientenüberlebens

1-Jahr, 5- und 25-Jahre-Überlebensraten der Patienten sind für jede chirurgische Untergruppe einzeln dargestellt. Die Daten sind in Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen als $\pm$ Standardfehler angegeben. Die Daten für die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFTV) sind rot, für die direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT) blau und für die Kombinationstherapie (KT) aus iTFTV und dOVT grün dargestellt. Selbst erstellte Abbildung aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].

3.3 Offenheitsrate

Bei allen Studienpatienten wurden die OR des tiefen und oberflächlichen Venensystems per KDS postoperativ nach offen chirurgischer Thrombektomie einer VCIT untersucht. Die postoperative primäre und sekundäre OR (siehe Abb. 12) und die untergruppenspezifische primäre OR (siehe Abb. 13) wurden statistisch über Kaplan-

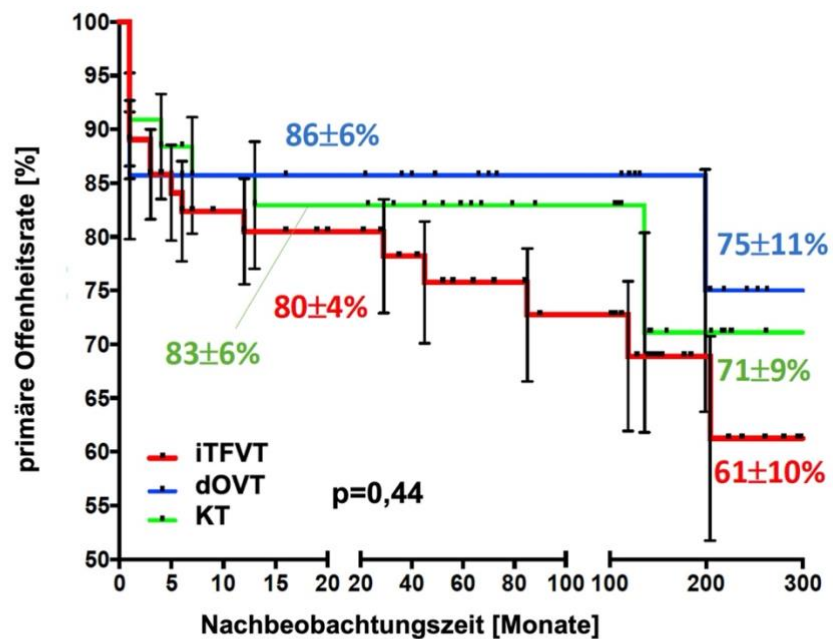
Meier-Schätzungen dargestellt. Die primäre OR betrug nach einem Jahr $83 \pm 3 \%$, nach 5 Jahren $80 \pm 3 \%$ und nach 25 Jahren $66 \pm 6 \%$. Die sekundäre OR betrug nach einem Jahr $96 \pm 2 \%$, nach 5 Jahren $94 \pm 2 \%$ und nach 25 Jahren $87 \pm 4 \%$. Die untergruppenspezifische Verteilung der primären OR ergab, dass die 1-Jahre OR nach iTFVT $80 \pm 4 \%$, nach dOVT $86 \pm 6 \%$ und nach KT $83 \pm 6 \%$ betrug. Die 5-Jahre OR betrug nach iTFVT $75 \pm 11 \%$, nach dOVT $86 \pm 6 \%$ und nach KT $83 \pm 6 \%$. Die 25-Jahre OR betrug nach iTFVT dOVT $61 \pm 10 \%$, nach dOVT $75 \pm 11 \%$ und nach KT $71 \pm 9 \%$. Somit konnte das dOVT-Verfahren bezogen auf die primäre OR in der gesamten Nachbeobachtungszeit das höchste Ergebnis erzielen.



Nachbeobachtungszeit in Monaten		0	12	24	60	120	180	300
Anzahl gefährdeter Patienten	primär	152	95	87	68	53	25	8
	sekundär	152	105	94	74	57	29	10

Abb. 12: Kaplan-Meier-Schätzungen der primären und sekundären Offenheitsrate der Gesamtstudienkohorte

Rezidivierende Thrombosen nach primärer Operation wurden mittels Kompressions-Duplex-Sonographie oder computertomographisch diagnostiziert. Primäre und sekundäre Offenheitsraten nach einem Jahr, 5 und 25 Jahren werden dargestellt. Die Daten sind in Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen als $\pm$ Standardfehler angegeben. Die Daten für die primären Offenheitsraten sind schwarz, für die sekundären Offenheitsraten grau dargestellt. Selbst erstellte Abbildung aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].



Nachbeobachtungszeit in Monaten		0	12	24	60	120	180	300
Anzahl gefährdeter Patienten	iTFVT	73	44	39	29	25	10	3
	dOVT	35	21	20	16	13	8	3
	KT	44	33	31	25	19	10	4

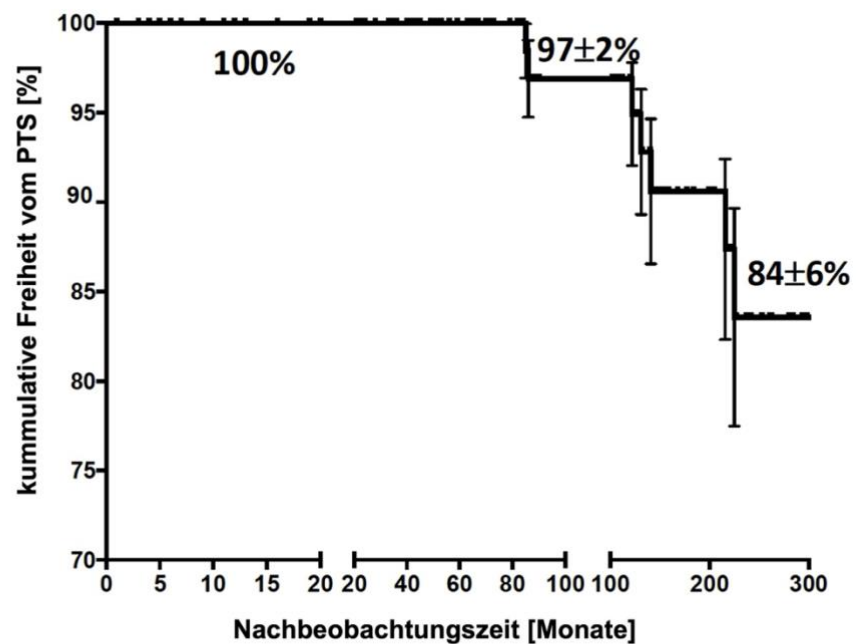
Abb. 13: Untergruppenspezifische Kaplan-Meier-Schätzungen der primären Offenheitsrate

1-Jahr, 5- und 25-Jahre Offenheitsraten sind für jede chirurgische Untergruppe einzeln dargestellt. Die Daten sind in Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen als $\pm$ Standardfehler angegeben. Die Daten für die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFT) sind rot, für die direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT) blau und für die Kombinationstherapie (KT) aus iTFT und dOVT grün dargestellt. Selbst erstellte Abbildung aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].

3.4 PTS-Freiheit

Die Ausprägung des PTS wurde bei der GSK aus vorliegenden Befunden erhoben und bei der PNU-Kohorte gesondert untersucht. Die Ausprägung des PTS für die GSK wurde dabei uneinheitlich aus Patientenakten erhoben. Es wurden Daten bezüglich der PTS-Diagnosen der letzten archivierten erhobenen Befunde oder aus den aktuellsten Untersuchungsbefunden aus unserer gefäßchirurgischen Ambulanz miteinbezogen. Alle Patienten der PNU wurden mittels KDS einheitlich untersucht und bei einem Villalta-Score >5 als PTS eingestuft. Die 1-Jahr und 5-Jahre PTS-Freiheit nach offener chirurgischer venöser Thrombektomie bei VCIT betrug 100 %, ab 9 Jahren betrug die PTS-Freiheit 97 ± 2 % und die 25-Jahre PTS-Freiheit 84 ± 6 % (siehe Abb. 14). Bei der

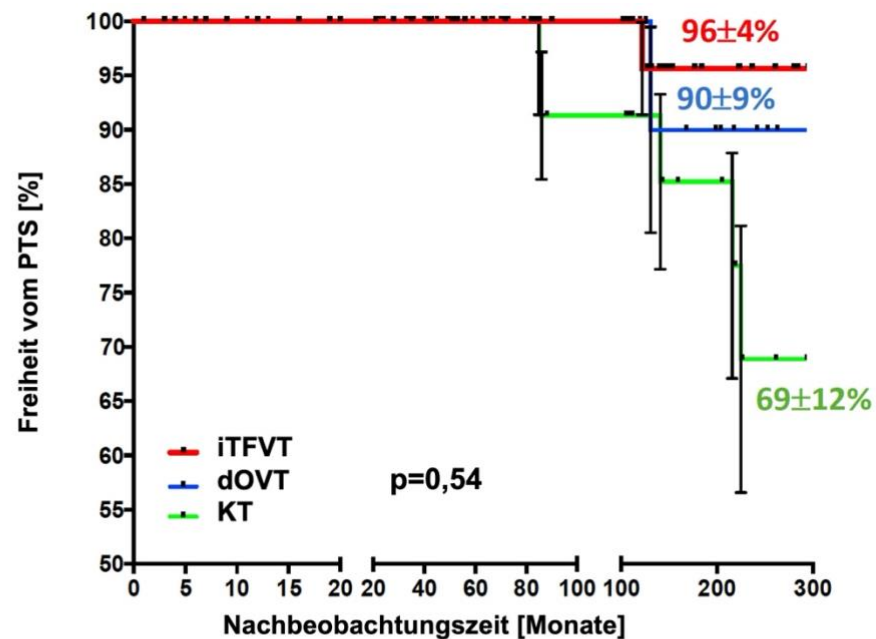
untergruppenspezifischen Verteilung der PTS-Freiheit zeigte sich nach iTFVT, dOVT und KT eine 1-Jahr PTS-Freiheit von 100 % (siehe Abb. 15). Die 25-Jahre PTS-Freiheit nach iTFVT lag bei 96 ± 4 %, nach dOVT bei 90 ± 9 % und nach KT bei 69 ± 12 %. Die PTS-Freiheit konnte somit durchgehend in allen Jahren am höchsten durch das iTFVT Verfahren erzielt werden.



Nachbeobachtungszeit in Monaten	0	12	24	60	120	180	300
Anzahl gefährdeter Patienten	152	110	102	77	61	31	10

Abb. 14: Kaplan-Meier-Schätzungen der Freiheit vom postthrombotischen Syndrom.

1-Jahr, 5 -und 25-Jahre-Freiheiten vom postthrombotischen Syndrom der Patienten sind dargestellt. Die Daten sind in Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen als $\pm$ Standardfehler angegeben. Selbst erstellte Abbildung aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].



Nachbeobachtungszeit in Monaten		0	12	24	60	120	180	300
Anzahl gefährdeter Patienten	iTFVT	73	52	46	34	28	12	4
	dOVT	35	23	22	17	14	8	3
	KT	44	37	36	31	21	13	6

Abb. 15: Untergruppenspezifische Kaplan-Meier-Schätzungen für die Freiheit vom postthrombotischen Syndrom.

1-Jahr, 5- und 25-Jahre Freiheiten vom postthrombotischen Syndrom sind für jede chirurgische Untergruppe einzeln dargestellt. Die Daten sind in Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen als $\pm$ Standardfehler angegeben. Die Daten für die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFVT) sind rot, für die direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT) blau und für die Kombinationstherapie (KT) aus iTFVT und dOVT grün dargestellt. Selbst erstellte Abbildung aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].

3.5 Postoperative Komplikation

Die postoperativen Komplikationen wurden für die GSK mit Unterteilung in chirurgische Subgruppen, die iTFVT, dOVT und KT, und gesondert für die PNU-Kohorte nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingestuft und analysiert (siehe Tabelle 6). Bezogen auf die GSK traten bei insgesamt 46 Patienten (30,2 %) eine postoperative Komplikation auf. Bezogen auf die PNU-Kohorte traten bei insgesamt 13 Patienten (34,2 %) eine postoperative Komplikation auf. Somit verliefen in Umkehr dessen 69,8 % der Eingriffe der GSK und 65,8 % der PNU-Kohorte postoperativ komplikationsfrei.

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation

Grad	Gesamtstudienkohorte (n = 152)			Patienten bei PNU (n = 38)
	iTFVT (n = 73)	dOVT (n = 35)	KT (n = 44)	
0	(106/152) 69,7 %			(25/38) 65,8 %
	(55/73) 75,3 %	(22/35) 62,9 %	(30/44) 68,2 %	
I	(8/152) 5,3 %			(4/38) 10,5 %
	(4/73) 5,5%	(3/35) 8,6%	(1/44) 2,3%	
II	(10/152) 6,6%			(3/38) 7,9 %
	(3/73) 4,1 %	(2/35) 5,7 %	(5/44) 11,4 %	
IIIa	(2/152) 1,3 %			(0/38) 0 %
	(0/73) 0 %	(0/35) 0 %	(2/44) 4,5 %	
IIIb	(20/152) 13,2 %			(6/38) 15,8 %
	(7/73) 9,6 %	(6/35) 17,1 %	(6/44) 13,6 %	
IVa	(1/152) 0,7 %			(0/38) 0 %
	(1/73) 1,4 %	(0/35) 0 %	(0/44) 0 %	
IVb	(0/152) 0 %			(0/38) 0 %
	(0/73) 0 %	(0/35) 0 %	(0/44) 0%	
V	(5/152) 3,3 %			(0/38) 0 %
	(3/73) 4,1 %	(2/35) 5,7 %	(0/44) 0 %	

Die postoperativen Komplikationen der Patienten werden für die Gesamtstudienkohorte mit Unterteilung in chirurgische Subgruppen, die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFVT), direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT), Kombination aus iTFVT und dOVT (KT), und die Kohorte der phlebologischen Nachuntersuchung getrennt dargestellt und nach der Clavien-Dindo-Klassifikation eingeteilt. Die Daten sind als Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen angegeben. Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1].

In Betrachtung der chirurgischen Subgruppen lieferte das höchste komplikationsfreie Ergebnis die iTFVT mit 75,3 %, gefolgt von der KT mit 68,2 % und der dOVT mit 62,9 %. Den ersten Grad der postoperativen Komplikationen mit geringgradigen Komplikationen ohne eine Interventions-Notwendigkeit zeigte sich bei 5,3 % der GSK und bei 10,5 % der PNU-Kohorte. In den chirurgischen Subgruppen der GSK ist auffällig, dass die höchste Verteilung beim ersten Grad mit 8,6 % nach der dOVT auftrat.

Der zweite Grad an postoperativen Komplikationen, diese umfassen Komplikationen mit Notwendigkeit einer pharmakologischen Intervention, lag bei 6,6 % der GSK und bei 7,9 % der PNU-Kohorte vor. In den chirurgischen Subgruppen der GSK ist auffällig, dass die höchste Verteilung beim zweiten Grad mit 11,4 % nach der KT auftrat mit einem ca. zwei bis dreifach höherem Auftreten als nach dOVT und iTFVT allein. Der dritte Grad der postoperativen Komplikationen, diese umfassen Komplikationen mit Notwendigkeit einer chirurgischen/endoskopischen/radiologischen Intervention, lag bei 14,5 % der GSK und bei 15,8 % der PNU-Kohorte vor. Dabei zeigte sich die höchste Verteilung an postoperativen Komplikationen mit einem Interventionsbedarf in Vollnarkose, den Grad 3b, bei 13,2 % der GSK und 15,8 % der PNU-Kohorte. Keiner der Patienten der KT-Patienten oder der PNU-Kohorte erlitt postoperative Komplikationen des vierten oder fünften Grades. Den Grad IVb an postoperativen Komplikationen wie Organ/Multiorganversagen trat auch bei den Patienten der GSK nicht auf. Den fünften Grad an postoperativen Komplikationen, das Versterben der Patienten, trat bei 3,3 % der GSK auf, gesondert betrachtet in den chirurgischen Subgruppen bei 4,1 % nach iTFVT und bei 5,7 % nach dOVT.

Die genaue Verteilung der postoperativen Komplikationen wurde gesondert untersucht und nach den häufigsten Komplikationen, wie notwendige Bluttransfusion, das Auftreten von Hämatomen, AVF-Okklusionen, Wundheilungsstörungen, Peritonitis, oder intestinalen Obstruktionen und essentiellerweise das Auftreten einer rezidivierenden Thrombose gelistet (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Häufigste postoperative Komplikationen der Gesamtstudienkohorte

Postoperative Komplikation	Gesamtstudienkohorte (n = 152)		
	iTFVT (n = 73)	dOVT (n = 35)	KT (n = 44)
Anämie mit Bluttransfusionsbedarf	(18/152) 11,8 %		
	(8/73) 11 %	(4/35) 11,4 %	(5/44) 11,4 %

Hämatome	(8/152) 5,3 %		
	(2/73) 2,7 %	(4/35) 11,4 %	(2/44) 4,5 %
AVF-Okklusion	(6/152) 3,9%		
	(2/73) 2,7 %	(1/35) 2,9 %	(3/44) 6,8 %
Wundheilungsstörung	(2/152) 1,3 %		
	(1/73) 1,4 %	(0/35)	(1/44) 2,3 %
Peritonitis	(1/152) 0,7 %		
	(0/73) 0 %	(1/35) 2,9 %	(0/44) 0 %
Intestinale Obstruktion	(61/152) 0,7 %		
	(0/73) 0 %	(0/35) 0 %	(1/44) 2,3 %
Rezidivierende Thrombose	(36/152) 23,7 %		
	(20/73) 27,4 %	(6/35) 17,1 %	(10/44) 22,7 %

Die postoperativen Komplikationen der Patienten werden für die Gesamtstudienkohorte (n = 152) mit Unterteilung in chirurgische Subgruppen, die indirekte transfemorale venöse Thrombektomie (iTFTV), die direkte offene venöse Thrombektomie (dOVT) und die Kombination aus iTFTV und dOVT (KT) getrennt dargestellt. Die Daten sind als Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen angegeben. Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.

Als häufigste postoperative Komplikation nach offen chirurgischer Thrombektomie zeigte sich das Auftreten einer rezidivierenden Thrombose bei 36 Patienten (23,7 %) der GSK. Dieser Wert ist besonders wichtig, da eine rezidivierende Thrombose den größten Risikofaktor zur Entwicklung eines PTS darstellt.

Als zweit häufigste postoperative Komplikation konnte die Notwendigkeit von Bluttransfusion bei 18 Personen (11,8 %) der GSK eruiert werden. Bei 8 Patienten (5,3 %) traten postoperativ Hämatome auf, untergruppenspezifisch bei 2 Patienten nach iTFTV, bei 4 Patienten nach dOVT und bei zwei Patienten nach KT. Bei 6 Patienten (3,9 %) traten postoperativ ein spontaner Verschluss der AVF auf, untergruppenspezifisch bei 2 Patienten nach iTFTV, bei einem Patienten nach dOVT und bei 3 Patienten nach KT. Bei 2 Patienten (1,3 %) traten postoperativ eine Wundheilungsstörung auf, untergruppenspezifisch bei einem Patienten nach dOVT und bei einem Patienten nach KT. Bei einem Patienten (0,7 %), der eine dOVT erhielt, trat eine Peritonitis auf. Bei

einem Patienten (0,7 %), der eine KT erhielt, trat eine intestinale Obstruktion auf. Eine kompressionssonographisch oder computertomographisch nachgewiesene rezidivierende Thrombose trat bei 36 Patienten (23,7 %) auf, untergruppenspezifisch bei 20 Patienten nach iTFVT, bei 6 Patienten nach dOVT und bei 10 Patienten nach KT. Bezogen auf alle Patienten, die eine iTFVT erhalten haben entspricht die rezidivierende Thromboserate 27,4%. Bezogen auf alle Patienten, die eine dOVT erhalten haben (n = 35), entspricht die rezidivierende Thromboserate 17,1 %. Bezogen auf alle Patienten, die eine KT erhalten haben entspricht die rezidivierende Thromboserate 22,7 %. Somit hat das dOVT-Verfahren die niedrigste rezidivierende Thromboserate erzielt.

Bei den insgesamt 36 Patienten mit nachgewiesenen rezidivierenden Thrombosen der GSK lag bei 33 (91,7 %) eine rezidivierende Thrombose in der venösen iliacalen Strombahn vor (siehe Tabelle 8). Bei 23 (69,7 %) dieser Patienten trat zusätzlich eine Thrombose der femoralen Vene und bei 6 (18,2 %) dieser Patienten trat zusätzlich eine Thrombose der poplitealen Venen auf. Eine isolierte Thrombose der femoralen oder poplitealen Venen trat nicht auf. Bei vier Patienten trat eine isolierte VCIT als Rezidiv auf, entspricht 11,1 % der 36 notierten rezidivierenden Thrombose-Patienten. Eine Reoperation wurde bei hoch-symptomatischen und ausgedehnten rezidivierenden Thrombosen (n = 36) bei 19 Patienten mittels iTFVT, entspricht 52,8 %, und bei 8 Patienten mittels dOVT, entspricht 22,2 %, durchgeführt. Bei 9 Patienten mit rezidivierender Thrombose und milder Symptomatik, entspricht 25 %, war eine konservative Therapie mit AK ausreichend. Eine sekundäre rezidivierende Thrombose trat anschließend bei 11 Patienten auf, entspricht 30,6 % aller Patienten mit rezidivierender Thrombose (n = 36). Von diesen Patienten (n = 11) erhielten vier Patienten eine iTFVT, entspricht 36,4 %, und ein Patient eine dOVT, entspricht 9,1 %, und bei 6 Patienten war eine konservative Therapie mit Antikoagulanzen ausreichend, entspricht 54,5 %.

Tabelle 8: Betroffene venöse Strombahn bei Rezidivthrombose

thrombosierte venöse Strombahn	Gesamtstudienkohorte mit Rezidivthrombosen (n = 36)
isoliert caval	4 (11,1 %)

Iliacal	33 (91,7 %)
a) isoliert iliacal	4 (11,1 %) (12,1 % der iliacalen Rezidivthrombosen)
b) zusätzlich femoral	23 (63,9 %) (69,7 % der iliacalen Rezidivthrombosen)
c) zusätzlich popliteal	6 (16,7 %) (18,2 % der iliacalen Rezidivthrombosen)

Die betroffenen venösen Strombahnen der Patienten mit nachgewiesenen Rezidivthrombosen für der Gesamtstudienkohorte sind dargestellt. Die Daten sind als Häufigkeitsverteilung mit Prozentanteilen angegeben. Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit.

3.7 Lebensqualität und phlebologische Nachuntersuchung

Von insgesamt 180 Patienten waren 90 Patienten (50 %) aller an VCIT operierten Patienten am UKD in unserem Studienzeitraum von 01. Januar 1982 bis 31. Dezember 2013 kontaktierbar. Diese Patienten wurden im Rahmen ihrer Heilbehandlung zu einer PNU eingeladen und gebeten einen SF-36-Fragebogen auszufüllen zur Eruiierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insgesamt erreichten uns 48 ausgefüllte Fragebögen, dies entspricht einer Antwortquote von 53 %. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für 48 Patienten ausgewertet (siehe Tabelle 9). Die körperliche und soziale Funktionsfähigkeit wurde im Vergleich zu Normdaten der deutschen Allgemeinbevölkerung schlechter eingeschätzt. Es zeigte sich bei diesen beiden Variablen ein signifikant niedrigeres Ergebnis. Zusammenfassend ließ sich in der Gesamteinschätzung der Summenskala der körperlichen und psychischen Komponente der PNU-Patienten im Vergleich zu Normdaten der deutschen Allgemeinbevölkerung kein signifikanter Unterschied eruieren.

Tabelle 9: Short-Form-36 Punkteausswertung für die Patienten der phlebologischen Nachuntersuchung

Short-Form-36 Punkteausswertung		8 Punkte-Skala								Summenskala	
		KF	KRF	SZ	AG	V	SF	EF	PW	KS	PS
VCIT	MW	74,1	79,5	71,9	62,3	58,1	80,5	83,3	72,8	46,7	48,1
	SEM	4,0	5,0	4,2	3,0	2,9	3,2	4,5	2,7	5,0	1,7
DN	MW	83,6	80,3	77,2	66,0	61,8	87,7	87,7	72,8	49,3	49,4

	U MW	9,5	0,8	5,3	3,7	3,7	7,2	4,4	0	2,6	1,3
Analyse	L-Test	0,16	0,97	0,84	0,77	0,42	<,05	0,11	0,31	0,78	0,13
	p-Wert t-test	*<0,05	0,84	0,21	0,22	0,22	*<0,05	0,34	0,99	0,58	0,66

8 Punkteskalen des Short-Form Gesundheitsfragebogens und 2 Summenskalen für körperliche und psychische Komponenten für Patienten mit *Vena cava inferior* Thrombosen nach indirekter transfemoraler und direkter offener venöser Thrombektomie mit temporärer Anlage einer arteriovenösen Fistel bei der phlebologischen Nachuntersuchung. Die Daten sind als Mittelwert (MW) und Mittelwert $\pm$ Standardfehler (SEM) angegeben. Die Daten wurden auf Varianzhomogenität analysiert (Levene-Test = L-Test) und der Student's/Welch t-Test wurde angewendet. * p-Wert <0,05 VCIT-Patienten (VCIT) gegen Deutsche Normdaten (DN) U = Unterschied; L-Test = Levene-Test; KF = Körperliche Funktionsfähigkeit; KFR = Körperliche Rollenfunktion; SZ = Schmerz; AG = Allgemeine Gesundheitswahrnehmung; V = Vitalität; SF = Soziale Funktionsfähigkeit; EF = Emotionale Funktionsfähigkeit; PW = Psychisches Wohlempfinden; KS = Körperliche Summenskala; PS = Psychische Summenskala

Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al[1]

Zur PNU im Rahmen der allgemeinen Heilbehandlung erschienen 38 Patienten, dies entspricht einem Anteil von 21 % bezogen auf das gesamte untersuchte Patientenkollektiv und einem Anteil von 25% bezogen auf die GSK mit vollständigen Patientenakten. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum lag bei $145,3 \pm 15$ Monate. Alle relevanten Venen beider Beine wurden sonographisch per KDS auf Durchgängigkeit untersucht, Reflux und Okklusion einer Vene bezogen auf die PNU-Kohorte notiert (siehe Anhang und Tabelle 10).

Tabelle 10: Auswertung der Kompressions-Duplex-Sonographie

	Betroffenes Bein (R/G)	Kontralaterales Bein (R/G)	Betroffenes Bein (O/G)	Kontralaterales Bein (O/G)
IFS	(7/38) 18,4 %	(2/38) 5,3 %	(5/38) 13,2 %	(3/38) 7,9 %
VF	(2/38) 5,3 %	(1/38) 2,6 %	(1/38) 2,6 %	(3/38) 7,9 %
VFP	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %
VP	(4/38) 10,5 %	(3/38) 7,9 %	(1/38) 2,6 %	(1/38) 2,6 %
VTP	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %
ATV	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %
Vf	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %

VSM	(10/38) 26,3 %	(8/38) 21,1 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %
SSV	(2/38) 5,3 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %	(0/38) 0 %

In der Tabelle sind die Untersuchungsergebnisse der Kompressions-Duplex-Sonographie der phlebologischen Nachuntersuchung gelistet. Die Daten werden als Häufigkeitsverteilung mit Prozentangaben dargestellt. Alle relevanten Venen wurden auf Reflux und Okklusion beurteilt (n = 38). R = Reflux; O = Okklusion; G = Gesamt; IFS = Iliacofemorale Stamm mit *Vena femoralis communis* und Iliacalvenen; VF = *Vena femoralis*; VFP = *Vena femoralis profunda*; VP = *Vena poplitea*, VTP = *Vena tibialis posterior*, VTA = *Vena tibialis anterior*, Vf = *Vena fibularis*, VSM = *Vena saphena magna*; VSP = *Vena saphena parva*;
Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1]

In den oberflächlichen Venen des Beines zeigte sich bei der *Vena saphena magna* die höchste Häufung bei 26,3 % der Patienten mit Reflux am betroffenen Bein und bei 21,1 % der Patienten mit Reflux am kontralateralen Bein. In der *Vena saphena parva* zeigte sich bei 5,3 % der Patienten ein Reflux am betroffenen Bein.

Bezogen auf das tiefe Venensystem war der iliacofemorale Stamm am stärksten betroffen. In dem iliacofemorale Stamm konnte bei 18,4 % der Patienten ein Reflux am betroffenen Bein und bei 5,3 % der Patienten ein Reflux am kontralateralen Bein gesichtet werden. In dem iliacofemoralem Stamm zeigte sich bei 13,2 % der Patienten eine Okklusion am betroffenen Bein und bei 7,9 % der Patienten eine Okklusion am kontralateralen Bein. In der *Vena femoralis* zeigte sich bei 5,3 % der Patienten ein Reflux am betroffenen Bein, bei jeweils 2,6 % der Patienten ein Reflux am kontralateralen Bein oder eine Okklusion am betroffenen Bein. Eine Okklusion am kontralateralen Bein konnte bei 7,9 % der Patienten in der *Vena femoralis* gesichtet werden. Im Bereich der *Vena poplitea* zeigte sich bei 10,5 % der Patienten ein Reflux am betroffenen Bein und bei 7,9 % der Patienten ein Reflux am kontralateralen Bein. Eine Okklusion in der *Vena poplitea* konnte bei jeweils 2,6 % der Patienten am betroffenen oder kontralateralen Bein gesichtet werden. Insgesamt betrachtet gab es deutlich mehr refluxive als okkludierte Venen. Bei keinem der Patienten konnte ein Reflux oder eine Okklusion in der *Vena femoralis profunda* oder den tiefen Venen des Unterschenkels, der *Vena tibialis posterior* und *anterior* oder *Vena fibularis*, gesichtet werden.

Alle Patienten der PNU wurden auf vorhandene Gerinnungsstörungen untersucht (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Gerinnungsstörungen bei den Patienten der phlebologischen Nachuntersuchung

Gerinnungsstörung (15/38) 39,5 %				
	Häufigkeits- verteilung	Prozent	Assoziation mit Durchgängigkeit p-Wert	Assoziation mit PTS p-Wert
APC-Resistenz	2/38	5,3 %	0,78	0,11
Prothrombin-Mutation	1/38	2,6 %	0,74	0,59
ATIII-Mangel	3/38	7,9 %	0,55	0,69
MTHFR-Mutation	1/38	2,6 %	0,74	0,59
Antiphospholipid- Antikörper	0/38	0 %	-	-
Protein C-Mangel	2/38	5,3 %	0,53	0,97
Protein S-Mangel	2/38	5,3 %	0,78	0,97
Faktor-VII-Mangel	0/38	0 %	-	-
Faktor-V-Leiden- Mutation	2/38	5,3 %	0,78	0,97
erhöhter Faktor VIII Spiegel	0/38	0 %	-	-
Hyperfibrinogenämie	2/38	5,3 %	0,78	0,97
Homocysteinämie	0/38	0 %	-	-

Die Ergebnisse werden als Häufigkeitsverteilung mit Prozentangaben dargestellt. Mittels Chi-Quadrat-Testung mit Yates-Kontinuitätskorrektur wurde die Assoziation von Antikoagulationsstörungen mit Durchgängigkeit oder postthrombotischem Syndrom (PTS) langfristig bestimmt. APC = Aktiviertes Protein C; ATIII = Antithrombin III; PTS = Postthrombotisches Syndrom; MTHFR = Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase-Mutation. Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al [1]

Insgesamt konnten bei 15 von 38 Patienten (39,5 %) eine Gerinnungsstörung festgestellt werden. Als häufigste Gerinnungsstörungen zeichnete sich der Antithrombin III Mangel aus. Bei 3 Patienten (7,9 %) zeigte sich ein Antithrombin III Mangel. Bei jeweils 2 Patienten (5,3 %) zeigte sich eine APC-Resistenz, ein Protein C und S Mangel, oder eine Faktor V Leiden Mutation. Bei jeweils einem Patienten (2,6 %) zeigte sich eine Prothrombin-Mutation oder MTHFR-Mutation. Bei keinem der Patienten lag ein

Antiphospholid-Antikörper, Faktor-VII-Mangel, erhöhter Faktor VIII-Spiegel oder eine Homozysteinämie vor. Eine Assoziation zwischen einer Gerinnungsstörung mit der nachuntersuchten Venendurchgängigkeit oder dem Vorkommen eines PTS konnte nicht eruiert werden.

Alle Patienten der PNU wurden auf Basis der jeweiligen klinischen Ausprägung gemäß dem Villalta-Score und der CEAP-Klassifikation eingeteilt (siehe Anhang und Tabelle 12 und 13).

Tabelle 12: Ergebnisse der phlebologischen Nachuntersuchung gemäß dem Villalta-Score

Villalta-Score		
Punktauswertung	Häufigkeitsverteilung (n = 38)	Prozentzahl
keine (≤ 5)	28/38	73,7 %
milde PTS (5-9)	4/38	10,5 %
moderate PTS (10-14)	4/38	10,5 %
schwere PTS (≥ 15 oder Ulcus cruris)	2/38	5,3 %

Bei der phlebologischen Nachuntersuchung wurden die Patienten gemäß dem Villalta-Score kategorisiert und bewertet. Die Daten werden als Häufigkeitsverteilung mit Prozentangaben dargestellt. PTS= Postthrombotisches Syndrom. Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al[1]

Tabelle 13: Einteilung der chronisch venösen Insuffizienz nach CEAP-Klassifikation bei den Patienten der phlebologischen Nachuntersuchung

Klasse	Häufigkeitsverteilung (n = 38)	Prozentzahl
C ₀	11/38	29 %
C ₁	7/38	18,4 %
C ₂	5/38	13,2 %
C ₃	7/38	18,4 %
C _{4a}	5/38	13,2 %
C _{4b}	1/38	2,6 %

C ₅	2/38	5,3 %
C ₆	0/38	0 %

Bei der phlebologischen Nachuntersuchung (PNU) wurden die Patienten gemäß der CEAP-Klassifikation kategorisiert und bewertet. Die Daten werden als Häufigkeitsverteilung mit Prozentangaben dargestellt. Selbst erstellte Tabelle aus dem Datensatz der vorliegenden Promotionsarbeit modifiziert nach Wagenhäuser et al[1]

Eine klinische Ausprägung mit mehr als 5 Punkten gemäß dem Villalta-Score zeigte sich bei insgesamt 10 Patienten (26 %). Weniger als 5 Punkte gemäß dem Villalta-Score mit Freiheit eines PTS konnte bei 28 Patienten (73,7 %) eruiert werden. Eine milde und moderate Erkrankung zeigte sich jeweils bei 4 Patienten (10,5 %). Eine schwere Erkrankung mit einer Punktauswertung von über 15 konnte nur bei 2 Patienten (5,3 %) eruiert werden. Gemäß der CEAP-Klassifikation zeigte sich bei insgesamt 15 Patienten (39 %) eine höhere und somit schwerwiegendere Klasseneinteilung C3-C6. Die häufigste Verteilung zeigte sich mit 11 Patienten (29 %) bei der Klasse C0 ohne sichtbare oder palpable Zeichen einer venösen Erkrankung. Die Klasse C1 mit Teleangiektasien oder retikuläre Venen konnte bei 7 Patienten (8,4 %) festgestellt werden. Varizen (Klasse C2) oder eine Lipodermatosklerose oder Atrophie *blanche* (Klasse C4a) zeigte sich jeweils bei 5 Patienten (13,2 %). Ödeme (Klasse C3) konnten bei 7 Patienten (18,4 %) gesichtet werden. Eine *Corona phlebatica paraplantaris* zeigte sich bei nur einem Patienten, entspricht 2,6%. Ein abgeheiltes Ulcus konnte bei 2 Patienten (5,3 %) gesichtet werden, ein aktives Ulcus zeigte sich bei keinem der Patienten.

4 Diskussion

4.1 VCI-Filter

Die VCIT ist eine sehr seltene und in der Literatur eher wenig erforschte Erkrankung. Vergleichende Studien zu klinischen Ergebnissen nach offen chirurgischer Thrombektomie bei VCIT sind eine Rarität. In den letzten Jahrzehnten wird in der Literatur vor allem über die Vor- und Nachteile von VCI-Filtern debattiert. Dabei unterscheidet man zwischen permanenten und temporären VCI-Filtern. Permanente Filter werden als nicht essentiell gewertet und temporäre Filter bevorzugt [62]. In den Vereinigten Staaten wird das Einsetzen von VCI-Filtern 25-mal häufiger als in europäischen Staaten angewendet, sodass diesbezüglich ein enormer Unterschied in der fachlichen Expertise besteht [63, 64]. Beim Einsetzen oder Entfernen eines VCI-

Filters sowie auch bei unzureichender Funktionsfähigkeit eines VCI-Filters oder Filter-Migration ist das Risiko einer Komplikation hoch [65, 66]. Die Komplikationsrate beim Einsetzen eines VCI-Filters wird zwischen 4 - 11 % angegeben [66]. Die Komplikationsrate an Blutungen im Bereich des Zugangsweges wird zwischen 6 - 15 % angegeben [67]. Die Komplikationsrate an einer Thromboseentwicklung im Bereich des Zugangsweges wird zwischen 2 - 35 % angegeben [68] mit erhöhtem Risiko bei Patienten mit zusätzlich vorliegender Gerinnungsstörung. Die Komplikationsrate an Verursachung einer iatrogen AVF wird bei 0,02 % angegeben [69]. Die Filtermigration war nach Neueta-blierung der VCI-Filter in den 90er Jahren mit mehreren Todesfällen hoch [69]. Nach anschließender Modernisierung der VCI-Filter konnten Filtermigrationsraten von unter 1 Prozent erreicht werden [70]. Die Komplikationsrate an unzureichender Funktionsfähigkeit eines VCI-Filters wie eine unvollständige Filteröffnung wird zwischen 0,7- 13,9 % angegeben [67]. Eine Perforation des VCI-Filters gehört zu den lebensbedrohlichen Komplikationen und wird zwischen 20 - 43 % je nach Filterart geschätzt [65]. Daher bleibt das Einsetzen von VCI-Filter Einzelfällen wie Patienten mit hohem LE-Risiko vorbehalten [62]. Unter Berücksichtigung peri- und postoperativ möglicher Komplikationen haben wir bewusst bei unseren mit iTFVT behandelten VCIT-Patienten auf einen temporären VCI-Filter verzichtet. Stattdessen wurden zur Prävention einer LE ein vorübergehender Okklusionskatheter über die Nierenvenen eingesetzt. Dieser Vorgang wurde mit einer vorübergehenden Erhöhung des positiven endexpiratorischen Drucks und einer Anti-Trendelenburg-Position in Kopf-Hoch- und Rückenlage kombiniert. Die LE-Rate bei den Patienten dieser Studienkohorte lag bei 2,6 %. Die geringe Rate lässt auf eine gute Wirksamkeit unseres Therapiekonzepts schließen.

4.2 Thrombolyse, Katheterlyse und Absaugsysteme

In der Therapie der VCIT kommen neben dem offen chirurgischen Verfahren rein konservative Verfahren wie die AK und KT und invasive Verfahren wie die systemische Thrombolyse oder die kathetergestützte Thrombolyse mit oder ohne *Stent*-Anlage sowie neuere Verfahren wie Thrombektomie-Absaugsysteme zur Anwendung. Modernere und weniger invasive Ansätze wie die pharmokomechanische Katheterlyse oder die pharmakomechanische Thrombektomie werden in den letzten Jahrzehnten häufiger angewandt und haben sich als sicher und wirksam erwiesen [71]. Ein Konsens über die jeweils besser geeignete rekanalisierende Maßnahme oder eine Leitlinien-Empfehlung einer VCIT existiert nicht. Vergleichende Studien gibt es diesbezüglich kaum. Bei der

Katheterlyse werden Thrombolytika direkt lokal in den Thrombus verabreicht. Allerdings sind diese Verfahren in Kombination mit einer AK zwar für iliofemorale Thrombosen in Bezug auf Reduzierung von PTS sicher, für VCIT jedoch sehr risikoreich. In einigen früheren Studien wurde das systemische Thrombolyse-Verfahren mit der alleinigen AK und dem offen chirurgischen Thrombektomie-Verfahren verglichen und ergab ähnlich gute Ergebnisse in der PTS-Freiheit [1]. Allerdings sind Vergleiche der operativen Therapie der idiopathischen VCIT mit der systemischen Lyse in der Literatur nicht vorzufinden. Viele Studien beziehen sich auf Schwangerschafts-assoziierte Behandlungsoptionen oder sind auf ilacofemorale TVT beschränkt [46, 72]. Aufgrund der multiplen Kontraindikationen und der hohen hämorrhagischen Komplikationsraten bei einer systemische Thrombolyse kommt diese Therapieoption nur für wenige Patienten in Frage [73].

Die Nachteile der systemischen Thrombolyse wurden durch eine Erweiterung des endovaskulären Verfahrens der Katheterlyse mit pharmakomechanischer Thrombektomie teilweise behoben und verbessert. Die Dosis des verwendeten Thrombolytikums wird bei diesem Verfahren reduziert und somit auch die Länge der intensivmedizinischen Überwachung und die Verfahrenskosten minimiert. Ein neues Verfahren der Saugthrombektomie mit dem sogenannten veno-venösem Bypass-System AngioVac® wird bei Patienten mit hoher Thrombosebelastung angewandt [74]. Es gibt jedoch kaum Studien über die Anwendung dieser Verfahren bei der VCIT, und daher bleiben auch diese Verfahren extrapolativ [63]. Die meisten Autoren konzentrieren sich in der Literatur eher auf das iliofemorale Verfahren, die iTFVT. Bei diesem Verfahren wird zur Thrombusentfernung ein Thrombektomie-Katheter über eine inguinale Venotomie eingeführt. Bei einer ausgedehnten VCIT ist bei diesem Verfahren jedoch das Risiko einer inkompletten Thrombusentfernung sehr hoch. Daher sollte dieses Verfahren nur nach dem Einsetzen eines Okklusionskatheters oberhalb der VCIT über die kontralaterale Seite erfolgen. Die dOVT ist durch die Laparotomie deutlich invasiver und risikoreicher. Beide Verfahren sollten immer mit der Anlage einer AVF kombiniert werden [75, 76]. Die inkomplette Thrombusentfernung und somit verbleibende Thrombusbelastung hat einen großen Einfluss auf die Entwicklung eines PTS [77]. Intraoperativ werden häufig Venographien durchgeführt, um Rest-Thromben darzustellen. Aber auch die intraoperative Venographie bietet keinen komplett verlässlichen Ausschluss von Rest-Thromben und ist zugleich mit einer hohen Strahlendosis für die Patienten behaftet. Eine postoperative routinemäßige CT-Darstellung erscheint im Hinblick auf die heutzutage deutlich reduzierte Strahlendosis in der Anwendung der CT ein verlässlicher Ausschluss von Restthromben zu sein [1]. In

dieser Studienkohorte wurde eine postoperative routinemäßige CT nicht durchgeführt. Zur Auswahl des besten Verfahrens sollten nicht nur die jeweils eingriffsbedingten Komplikationen, sondern auch die erzielten ÜR, OR sowie die PTS-Freiheit diskutiert werden.

4.3 Überlebens- und Komplikationsraten

In dieser Studie konnte eine ÜR von 91 % nach 5 Jahren festgestellt werden, nach 25 Jahren betrug die ÜR 89 %. In Kombination beider Verfahren konnte sogar eine ÜR nach 1, 5 und 25 Jahren von 100 % erzielt werden. Das Risiko eine Gewebsschädigung im Bereich des Zuganges zu verursachen und das Risiko eines hohen Blutverlustes ist bei minimalinvasiven Methoden deutlich geringer [78]. Sicherlich werden viele Patienten weiterhin die endovaskulären minimalinvasiven Methoden bevorzugen, da diese insgesamt weniger risikoreich sind. In dieser Studie betrug die Notwendigkeitsrate einer Bluttransfusion 11,8 %, wohingegen nach pharmakomechanischer Thrombektomie die Notwendigkeitsrate einer Bluttransfusion in einer Studie von Ye et al bei nur 1,9 % lag [79]. Der Trend geht heutzutage in Richtung minimal invasiver Methoden. Durch die steigende Anzahl an verfügbaren Geräten für minimalinvasive endovaskuläre Methoden und Einführen dieser Methoden in weiteren Kliniken, könnte die fachliche Kompetenz in dem Gebiet in den nächsten Jahren zunehmen. Somit könnten sich mehr Fallzahlen in den nächsten Jahren generieren, Forschungen auf dem Gebiet steigen und sich die Patientenergebnisse möglicherweise verbessern. Belege in der Literatur hinsichtlich der Überlegenheit der endovaskulären Methoden in der Behandlung von VCIT liegen bislang nicht vor. Schlussfolgernd ist bei der Behandlung der VCIT die heutzutage angestrebte evidenzbasierte Medizin zur Sicherung der hohen medizinischen Qualität nicht eindeutig geklärt [1] .

Alkhouli et al [71] berichten bei der Anwendung von Lysekathetern bei Patienten mit VCIT von einem deutlich erhöhten Risiko für LE, intrakranielle Blutung und akutes Nierenversagen. So wurden bei VCIT im Vergleich zwischen der alleinigen AK versus die Anwendung von Lysekathetern deutlich erhöhte Risikoraten erhoben: für LE 7,8% versus 12,1%, für intrakranielle Blutung 0,2 % versus 1,6 % und für akutes Nierenversagen 9,4 % versus 13,9 % [71]. Die Katheterlyse birgt außerdem den Nachteil eines längeren Krankenhausaufenthalts, da Patienten nach einer Katheterlyse auf Grund des hohen Blutungsrisikos intensivmedizinisch länger überwacht werden müssen [63]. Abgesehen von der Invasivität und dem verlängerten Krankenhausaufenthalt über 13 Tage bei dem offenen chirurgischen Verfahren sind schwere Komplikationen mit entsprechender Clavien-Dindo-Klassifikation höher als 3a bei iTFVT und dOVT seltener

[63]. Endovaskuläre Verfahren zur Therapie einer Thrombose wie die Katheterlyse haben sich zwar bewährt, sind jedoch bei VCIT umstritten wirksam, da die meisten Patienten sich erst wenige Tage nach dem Einsetzen der Symptome vorstellen und die Gerinnsel sich bereits organisiert haben und fibrosiert sind. Im Vergleich zum offenen chirurgischen Verfahren sind endovaskuläre Methoden außerdem deutlich kostenintensiver [63].

4.4 Offenheitsrate

In einer kontrollierten randomisierten Studie ist das iTFVT Verfahren mit AVF-Anlage mit der alleinigen AK bei TVT verglichen worden und ergab beim iFTVT ein deutlich besseres Ergebnis in der OF mit weniger Reflux und Okklusionen der Venen und deutlich weniger PTS [46, 80]. Die iFTVT lieferte eine 10-Jahre-OR von 83 %, wohingegen nach alleiniger AK nur eine 10-Jahre-OR von 41 % erreicht werden konnte. In dieser Studie konnte eine primäre und sekundäre OR von 80 % und 94 % nach 5 Jahren festgestellt werden. Nach 25 Jahren betrug die primäre und sekundäre OR 66 % und 87 %. In einer Studie von Ye et al [79] konnte eine primäre und sekundäre OR nach 3 Jahren von 63 % und 83% bei pharmakomechanischer Thrombolyse behandelter VCIT ermittelt werden. Die Daten der OR nach 5 oder 25 Jahren konnte bei diesem neuen Verfahren noch nicht untersucht werden. Da man jedoch statistisch gesehen davon ausgehen kann, dass die OR sich im Verlaufe der Jahre verringert, ist vergleichsweise die OR bei dem offenen chirurgischen Verfahren größer.

4.5 PTS

Die PTS-Freiheit betrug nach pharmakomechanischem Thrombolyse-Verfahren nach 26 Monaten 87% und nach einer Katheterlyse sogar nur 59% [79]. Die PTS-Freiheit in dieser Studie betrug in der GSK nach Kaplan-Meier-Schätzungen sogar nach 5 Jahren noch 97 %, nach 25 Jahren 84%. In der PNU-Kohorte konnte nach 12 Jahren eine PTS-Freiheit von 73,7% ermittelt werden. Die schwerste Langzeitkomplikation nach einer VCIT ist die Entwicklung eines PTS mit drohenden venösen irreversiblen Ulzerationen, dies beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten drastisch. Daher ist es wichtig, die PTS-Freiheit berechnet als Grundlage und Vergleichskriterium in den einzelnen Behandlungsoptionen zu sehen. Standardmäßig wird das PTS nach Empfehlungen des *Subcommittee on Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Hemostasis* über den Villalta-Score eingestuft [81]. Vor allem im Bereich der PTS-Freiheit wurde somit im Vergleich all dieser Studien bewiesen, dass das offene

chirurgische Thrombektomieverfahren einen klaren Vorteil zur langfristigen Prävention von PTS und somit auch zur verbesserten Lebensqualität der Patienten bietet.

4.6 Lebensqualität

Die Akzeptanz und Relevanz neuer Therapiekonzepte ist am stärksten von der Patientenzufriedenheit abhängig. Durch Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den im deutschsprachigen Raum etablierten SF-36 kann die Patientenzufriedenheit objektiv analysiert werden. So zeigte sich in dieser Studie, dass die soziale und körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten im Vergleich zu Normdaten der deutschen Allgemeinbevölkerung beeinträchtigt sind, wohingegen kein signifikanter Unterschied in der körperlichen und psychischen Summenskala eruiert wurde. Die Messungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität korrelieren mit der objektiven klinischen Beurteilung eines PTS durch erfahrene Ärzte [82]. Der sich auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität am negativsten auswirkende Faktor ist vor allem der Reflux und die Okklusion der venösen Gefäße bei der iliofemorale TVT [83]. Die starke Beeinträchtigung der sozialen Funktion in unserem Patientenkollektiv kann mit der erhöhten Angst um soziale Stigmatisierung bei sichtbaren Ulzerationen erklärt werden. Außerdem sind Langzeitkomplikationen nach TVT allgemein gut bekannt und weit verbreitet.

4.7 Antikoagulation

Das Auftreten eines PTS ist abgesehen vom operativen Ergebnis stark abhängig von der korrekten Durchführung der antikoagulativen Initial- und Erhaltungstherapie. Daher nimmt die AK zur Untersuchung von PTS nach dOVT und iFVT eine große Rolle in dieser Studie ein. In der Literatur gibt es keine klaren Empfehlungen bezüglich der Dauer einer Langzeit-AK bei der VCIT. Die *American Society of Hematology (ASH)* [84] und das *American College of Chest Physicians* [85, 86] legen sich auf folgende Zeitfenster der AK nach Diagnosestellung fest: 1. Initialtherapie über 5 - 21 Tage, 2. primäre Erhaltungstherapie über 3 - 6 Monate und 3. individuell von Risikofaktoren abzuwägende sekundär-präventive Erhaltungstherapie im Anschluss über 6 - 12 Monate. In den deutschen Leitlinien wird beschrieben, dass eine Erhaltungstherapie von 3 - 6 Monate ausreichend sei, eine kürzere Dauer der AK provoziere eine rezidivierende VTE [36, 87]. Amerikanische Autoren und auch die aktuellsten deutschen Leitlinien sind sich einig, dass vor allem nach offen chirurgischer Thrombektomie eine prolongierte AK für mindestens 12 Monate durchgeführt werden soll. Dieser Empfehlung liegt die zusätzlich mögliche

iatrogen verursachte Venenklappenschädigung zugrunde [86]. Da die Studienpatienten im Zeitraum der 80er und 90er Jahre eine deutlich längere AK erhalten haben, könnte es zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen sein. Denn diese Patienten profitieren von einem geringeren Risiko der Entwicklung einer rezidivierenden VTE und von einer besseren Venendurchgängigkeit. Die GSK erhielt durchschnittlich $37,7 \pm 6,1$ Monate eine AK. Eine rezidivierende VTE nach einer Thrombektomie ist einer der größten Risikofaktoren zur Entwicklung eines PTS. Im Rahmen der REVERSE-Studie (*Recurrent Venousthromboembolism Risc Stratification Evaluation*) wurde die Langzeit-AK nach VTE untersucht [88, 89]. Es konnte bewiesen werden, dass die AK für die Reduzierung rezidivierender VTE und die Entwicklung eines PTS essentiell von Bedeutung ist. In einer erweiterten multinationalen multizentrischen Studie im Rahmen der REVERSE-Studie, konnte bewiesen werden, dass bei Patienten mit einer subtherapeutischen AK mit Warfarin diese mit dem Auftreten eines PTS in Zusammenhang steht [89]. Die Wirksamkeit von Warfarin oder die der direkten oralen Antikogulanzen nach VCIT ergab in einer kontrollierten Studie keine Unterschiede [90]. Die AK nach Thrombose wurde standardmäßig für 5 - 7 Monate und gemessen an der INR durchgeführt. Als subtherapeutische AK galt ein INR-Wert von 2 in mehr als 20% des Zeitraums [89]. Ob die Dauer der AK abhängig von dem Auftreten per Ultraschall geprüfter venöser Obstruktionen bestimmt werden kann, konnte in der Studie nicht sicher in Zusammenhang gebracht werden [88]. In einer erweiterten Studie unter Einbeziehung der REVERSE-Studie wurde bewiesen, dass nach Absetzen der AK an der Höhe des seriellen D-Dimer-Spiegels gesteuert werden kann, ob das Risiko einer Rezidiv-Thrombose besteht. Geringe serielle D-Dimer-Spiegel stellen ein niedrigeres Risiko für rezidivierende TE dar [91]. In einer kontrollierten randomisierten Studie ist das iFTVT Verfahren mit AVF-Anlage mit der alleinigen AK bei TVT verglichen worden und ergab beim iFTVT ein deutlich besseres Ergebnis in der OF mit weniger Reflux und Okklusionen der Venen und deutlich weniger PTS [46, 80]. Die iFTVT lieferte eine 10-Jahre-OR von 83 %, wohingegen nach alleiniger AK nur eine 10-Jahre-OR von 41 % erreicht werden konnte.

4.8 Limitation der Studie

Diese Studie birgt vielerlei Limitationen in sich. Die retrospektive Datenerfassung könnte womöglich die berichteten Ergebnisse deutlich verzerren. Da diese Studie über einen sehr langen Zeitraum durchgeführt wurde - den ersten eingeschlossenen Patienten aus dem Jahre 1982 und dem letzten eingeschlossenen Patienten aus dem Jahre 2013 - besteht eine extreme Altersverschiebung und Verzerrung der klinischen Ergebnisse

durch mit dem Alter entstehende Komorbiditäten. Von initial 180 eingeschlossenen Patienten konnten aufgrund fehlender Patientenakten, fehlender OP-Berichte oder Entlassbriefe nur 152 Patienten eingeschlossen werden, was zusätzlich zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt. Die Kontaktdaten der jeweiligen Patienten wurden nicht konsequent aktualisiert, daher bestand diesbezüglich eine große Einschränkung in der Kontaktierbarkeit und letztlich der Aussagekraft der Studie. Die objektive Datenerhebung über den Villalta-Score war bei 38 Patienten möglich. Der Anteil entspricht 25 % der Patienten mit vollständigen Patientenakten und 21 % der potenziell möglichen gesamten VCIT-Kohorte unseres Studienzeitraumes. Die Angabe des PTS wurde aus den Patientenakten erhoben. Auch dies stellt eine enorme Einschränkung in der Aussagekraft dar. Eine objektive einheitliche Datenerhebung über den Villalta-Score erfolgte für die Patienten der PNU. Allerdings wurden das Auftreten von PTS-Symptomen in der PNU-Kohorte nach aktuellen Symptomen zur Zeit der PNU im Jahre 2013 bewertet. Des Weiteren stellt die AK eine große Einschränkung dieser Studie dar, da sie individuell von vielerlei Faktoren abhängig ist. So kann eine verminderte *Compliance* des Patienten zur Einnahme der AK oder auch die verminderte iatrogene Überprüfung durchaus den Therapieerfolg beeinflussen und verzerren.

4.9 Zusammenfassender Vergleich

Bei den mit akuter VCIT diagnostizierten Patienten aus dieser Studienkohorte wurde abhängig von der Ausdehnung der VCIT und der individuellen Kosten-Nutzen-Abschätzung eines der chirurgischen Thrombektomie-Verfahren (iTFVT oder dOVT) oder beide Verfahren in Kombination und mit Anlage einer AVF angewandt und analysiert. Unsere Studie basiert auf einer in einem Zeitraum von über 32 Jahren gesammelten Kohorte von über 152 Patienten mit offen operativ behandelter akuter VCIT am UKD. Die 5-Jahre-ÜR betrug 91 ± 3 % und die 5-Jahre-sekundäre-OR sogar 94 %. Die PTS-Freiheit nach 25-Jahren lag bei 84 ± 6 %. Diese Ergebnisse sind sehr hoch. Wir konnten in Bezug auf die ÜR, OR oder PTS-Freiheit keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden offen chirurgischen Thrombektomie-Verfahren eruieren. Daher sollten bei fast identischem *Outcome* die zuständigen Ärzte abhängig von der eigenen fachlichen Expertise und der individuellen Indikationen das jeweilige operative Verfahren auswählen. Trotz der steigenden Zahl an minimal-invasiven Behandlungsmethoden, die in den letzten Jahrzehnten immer mehr durchgeführt und bevorzugt werden, bleibt die offen operative venöse Thrombektomie eine mögliche Alternative mit einem nachweisbar guten *Outcome* [72]. Essentiell ist die offen operative

venöse Thrombektomie vor allem dann, wenn endovaskuläre Methoden aus medizinischen Gründen nicht durchgeführt werden dürfen. Allerdings ist eine offene chirurgische venöse Thrombektomie mit Anlage einer AVF eine potentiell komplikationsreiche Herausforderung, da iatrogene Faktoren zu einer potenziell tödlichen LE führen können [63]. Im Vordergrund steht hier daher die fachliche Kompetenz der Ärzte. Mit dieser Studie konnte bewiesen werden, dass die offene chirurgische venöse Thrombektomie bei der VCIT die Möglichkeit einer vollständigen Thrombusentfernung bietet und die Entwicklung eines PTS langfristig und signifikant reduzieren kann. In der gesamten Literatur ist die VCIT eine Rarität. Daher kann auf evidenzbasierte Medizin, welche die Grundlage der heutigen Medizin darstellt, in der Behandlung der VCIT nicht zurückgegriffen werden. Die Forschungsergebnisse in der gesamten Literatur bezüglich der Therapieoptionen einer VCIT basieren auf einem Nachbeobachtungszeitraum von weniger als einem Jahrzehnt. In der gesamten Literatur bietet diese Studie auf dem Gebiet der Therapie der VCIT die längste Nachbeobachtungszeit, vergleichbar deutlich besserem *Outcome* mit einer geringen Mortalität, hoher OR und geringerem Prozentsatz an Kurz- und Langzeit-PTS als in Studien mit minimal-invasiven endovaskulärer Therapie einer VCIT [1] .

4.10 Schlussfolgerungen

Schlussfolgernd ist im Vergleich der ÜR, OR und PTS-Freiheit das offene chirurgische Verfahren dem endovaskulären Verfahren weit überlegen. Da die VCIT ohne VCI-Anomalie jedoch eine sehr seltene Erkrankung ist, und endovaskuläre Verfahren erst in den letzten Jahrzehnten durchgeführt werden, sind die Fallzahlen und die Nachbeobachtungszeiträume eher gering, die Forschungen auf diesem Gebiet rar und somit schwierig zu vergleichen. Ob in der Zukunft endovaskuläre Methoden eine vergleichbar hohe, langfristige und signifikante Reduktion der Entwicklung eines PTS bieten werden, bleibt zum aktuellen Zeitpunkt ungeklärt. Diese Studie bietet mit einem Zeitraum von 25 Jahren den bisher längsten Nachbeobachtungszeitraum in der gesamten Literatur über die chirurgische Therapie von VCIT. Angesichts der Überlegenheit im *Outcome*, in der ÜR, OR und PTS-Freiheit, beim offenen chirurgischen Verfahren gegenüber den endovaskulären Methoden könnte durch diese Studie die offene chirurgische Therapie der VCIT einen neuen Wert in der chirurgischen Medizin gewinnen und sich durchaus in der Therapie der VCIT neu etablieren.

5 Literatur-und Quellenverzeichnis

1. Wagenhauser, M.U., et al., *Clinical outcomes after direct and indirect surgical venous thrombectomy for inferior vena cava thrombosis*. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2019. 7(3): p. 333-343 e2.
2. Shin, D.S., et al., *The inferior vena cava: a pictorial review of embryology, anatomy, pathology, and interventions*. Abdom Radiol (NY), 2019. 44(7): p. 2511-2527.
3. Gonzalez, J., et al., *Inferior Vena Cava System Anomalies: Surgical Implications*. Curr Urol Rep, 2017. 18(2): p. 10.
4. Bagot, C.N. and R. Arya, *Virchow and his triad: a question of attribution*. Br J Haematol, 2008. 143(2): p. 180-90.
5. Maharaj, D., et al., *Nutcracker syndrome: a case-based review*. Ann R Coll Surg Engl, 2023.
6. Gollamudi, J., et al., *Thrombosis and thromboembolism: Brighton collaboration case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data*. Vaccine, 2022. 40(44): p. 6431-6444.
7. Müller, O.J., *Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT)*. Vasa, 2016. 45 Suppl 90: p. 8-26.
8. Wakefield, T.W., et al., *Venous thrombosis-associated inflammation and attenuation with neutralizing antibodies to cytokines and adhesion molecules*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995. 15(2): p. 258-68.
9. Kumar, D.R., et al., *Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology*. Clin Med Res, 2010. 8(3-4): p. 168-72.
10. McAree, B.J., et al., *Inferior vena cava thrombosis: a review of current practice*. Vasc Med, 2013. 18(1): p. 32-43.
11. Chung, I. and G.Y. Lip, *Virchow's triad revisited: blood constituents*. Pathophysiol Haemost Thromb, 2003. 33(5-6): p. 449-54.
12. Cohen, O., et al., *Management strategies and clinical outcomes in patients with inferior vena cava thrombosis: Data from GARFIELD-VTE*. J Thromb Haemost, 2022. 20(2): p. 366-374.
13. Devis, P. and M.G. Knuttinen, *Deep venous thrombosis in pregnancy: incidence, pathogenesis and endovascular management*. Cardiovasc Diagn Ther, 2017. 7(Suppl 3): p. S309-S319.
14. Wu, O., et al., *Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study*. Thromb Haemost, 2005. 94(1): p. 17-25.
15. Shi, W. and J.D. Dowell, *Etiology and treatment of acute inferior vena cava thrombosis*. Thromb Res, 2017. 149: p. 9-16.
16. May, R. and J. Thurner, *The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins*. Angiology, 1957. 8(5): p. 419-27.
17. Giordano, P., et al., *Acute thrombosis of the inferior vena cava*. Am J Emerg Med, 2006. 24(5): p. 640-2.
18. White, R.H., *The epidemiology of venous thromboembolism*. Circulation, 2003. 107(23 Suppl 1): p. I4-8.
19. Prins, M.H., et al., *Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles*. Blood Adv, 2018. 2(7): p. 788-796.
20. Raskob, G.E., et al., *Thrombosis: a major contributor to global disease burden*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. 34(11): p. 2363-71.
21. Yasui, M., et al., *Risk factors for postoperative proximal deep vein thrombosis and pulmonary embolism after laparoscopic colorectal cancer surgery: analysis of a multicenter randomized controlled trial*. Surg Today, 2022. 52(6): p. 881-888.

22. Cohen, A.T., et al., *Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.* Thromb Haemost, 2007. 98(4): p. 756-64.
23. Haas, S., A. Encke, and I. Kopp, *German S3 guideline for the prevention of venous thromboembolism updated Comment on Vasa Supplement 92.* Vasa, 2016. 45(5): p. 347-8.
24. Rabe, E.B., R. M.; Pannier, F. ; List, S. M., *Venenerkrankungen der Beine*, G.d.B.H. 44, Editor. 2009, Robert Koch Institut.
25. Chinsakchai, K., et al., *Trends in management of phlegmasia cerulea dolens.* Vasc Endovascular Surg, 2011. 45(1): p. 5-14.
26. S2k-Leitlinie, Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2023. AWMF-Register Nr. 065/002. online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/065-002I_S2k_Venenthrombose-Lungenembolie_2023-03.pdf, gültig bis: 13.02.2028
27. Heit, J.A., *The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management.* J Thromb Thrombolysis, 2006. 21(1): p. 23-9.
28. Lucassen, W., et al., *Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis.* Ann Intern Med, 2011. 155(7): p. 448-60.
29. Chunilal, S.D., et al., *Does this patient have pulmonary embolism?* JAMA, 2003. 290(21): p. 2849-58.
30. Gibson, N.S., et al., *Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism.* Thromb Haemost, 2008. 99(1): p. 229-34.
31. Wells, P.S., et al., *Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management.* Lancet, 1997. 350(9094): p. 1795-8.
32. Cosmi, B., et al., *Thrombotic burden, D-dimer levels and complete compression ultrasound for diagnosis of acute symptomatic deep vein thrombosis of the lower limbs.* Thromb Res, 2022. 213: p. 163-169.
33. Khan, M., et al., *Age adjusted D-dimer cutoffs for pulmonary embolism in a geriatric population utilizing a D-dimer unit assay.* Am J Emerg Med, 2022. 51: p. 103-107.
34. Wells, P.S., et al., *Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis.* N Engl J Med, 2003. 349(13): p. 1227-35.
35. Cecatka, S., K. Klambauer, and D.A. Clevert, *[Compression ultrasound for suspected thrombosis].* MMW Fortschr Med, 2022. 164(19): p. 60-70.
36. S2k-Leitlinie, Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2015. AWMF-Register Nr. 065/002. online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/065-002I_S2k_VTE_2016-01.pdf, gültig bis: 09.10.2020
37. Mathis, G., *Ultrasound in pulmonary embolism: killing three birds with one stone.* Pneumologie, 2006. 60(10): p. 600-6.
38. Kearon, C., *Influence of hereditary or acquired thrombophilias on the treatment of venous thromboembolism.* Curr Opin Hematol, 2012. 19(5): p. 363-70.
39. Thieme, D., et al., *Compression Therapy in the Treatment of Acute Deep Venous Thrombosis of the Lower Limb and for the Prevention of Post-Thrombotic Syndrome-a Review Based on a Structured Literature Search.* Dtsch Arztebl Int, 2024; 121: p.188-94
40. Brandjes, D.P., et al., *Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis.* Lancet, 1997. 349(9054): p. 759-62.
41. Blattler, W. and S.E. Zimmet, *Compression therapy in venous disease.* Phlebology, 2008. 23(5): p. 203-5.

42. Vardi, M., E. Zittan, and H. Bitterman, *Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD006771.
43. Schulman, S., et al., *Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2013. 368(8): p. 709-18.
44. Kirschner, M., S. Koschmieder, and O. Grottke, *Therapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie*. 2016. 28: p. 123-129.
45. Wells, P.S., M.A. Forgie, and M.A. Rodger, *Treatment of venous thromboembolism*. JAMA, 2014. 311(7): p. 717-28.
46. Duran, M., et al., *Therapie der venösen Thrombose der unteren Extremität mit den Schwerpunkten Schwangerschaft und Puerperium*. Gefäßchirurgie, 2022. 27(7): p. 533-542.
47. Comerota, A.J., *The current role of operative venous thrombectomy in deep vein thrombosis*. Semin Vasc Surg, 2012. 25(1): p. 2-12.
48. Shah, N.G., et al., *Management of inferior vena cava thrombosis with the FlowTrieve and ClotTrieve systems*. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2021. 9(3): p. 615-620.
49. Heit, J.A., et al., *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study*. Arch Intern Med, 2000. 160(6): p. 809-15.
50. Janvier, A.L., H. Hamdan, and M. Malas, *Bilateral renal vein thrombosis and subsequent acute renal failure due to IVC filter migration and thrombosis*. Clin Nephrol, 2010. 73(5): p. 408-12.
51. Ferral, H., G. Behrens, and J. Lopera, *Budd-Chiari syndrome*. AJR Am J Roentgenol, 2012. 199(4): p. 737-45.
52. Stein, P.D., F. Matta, and A.Y. Yaekoub, *Incidence of vena cava thrombosis in the United States*. Am J Cardiol, 2008. 102(7): p. 927-9.
53. Agnelli, G., et al., *The MASTER registry on venous thromboembolism: description of the study cohort*. Thromb Res, 2008. 121(5): p. 605-10.
54. Sen, C.K., et al., *Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy*. Wound Repair Regen, 2009. 17(6): p. 763-71.
55. Sitwala, P.S., et al., *Inferior vena cava anomaly: a risk for deep vein thrombosis*. N Am J Med Sci, 2014. 6(11): p. 601-3.
56. Clavien, P.A., J.R. Sanabria, and S.M. Strasberg, *Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy*. Surgery, 1992. 111(5): p. 518-26.
57. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. 240(2): p. 205-13.
58. Lattimer, C.R., et al., *Validation of the Villalta scale in assessing post-thrombotic syndrome using clinical, duplex, and hemodynamic comparators*. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2014. 2(1): p. 8-14.
59. Zegarra, T.I. and P. Tadi, *CEAP Classification Of Venous Disorders*, in *StatPearls*. 2024: Treasure Island (FL).
60. Eklof, B., et al., *Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement*. J Vasc Surg, 2004. 40(6): p. 1248-52.
61. Acma, A., F. Carrat, and G. Hejblum, *Comparing SF-36 Scores Collected Through Web-Based Questionnaire Self-completions and Telephone Interviews: An Ancillary Study of the SENTIPAT Multicenter Randomized Controlled Trial*. J Med Internet Res, 2022. 24(3): p. e29009.
62. Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT). Vasa, 2016. 45 Suppl 90: p. 8-26. online verfügbar unter: <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000485>, veröffentlicht am:18.03.2016

63. Alkhouli, M., et al., *Inferior Vena Cava Thrombosis*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. 9(7): p. 629-43.
64. Alkhouli, M. and R. Bashir, *Inferior vena cava filters in the United States: less is more*. Int J Cardiol, 2014. 177(3): p. 742-3.
65. Grewal, S., M.R. Chamarthy, and S.P. Kalva, *Complications of inferior vena cava filters*. Cardiovasc Diagn Ther, 2016. 6(6): p. 632-641.
66. Kinney, T.B., *Update on inferior vena cava filters*. J Vasc Interv Radiol, 2003. 14(4): p. 425-40.
67. Joels, C.S., R.F. Sing, and B.T. Heniford, *Complications of inferior vena cava filters*. Am Surg, 2003. 69(8): p. 654-9.
68. Martin, M.J., et al., *Vena cava filters: current concepts and controversies for the surgeon*. Curr Probl Surg, 2010. 47(7): p. 524-618.
69. Hann, C.L. and M.B. Streiff, *The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism*. Blood Rev, 2005. 19(4): p. 179-202.
70. Angel, L.F., et al., *Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters*. J Vasc Interv Radiol, 2011. 22(11): p. 1522-1530 e3.
71. Alkhouli, M., et al., *Comparative outcomes of catheter-directed thrombolysis plus anticoagulation versus anticoagulation alone in the treatment of inferior vena caval thrombosis*. Circ Cardiovasc Interv, 2015. 8(2): p. e001882.
72. Dueppers, P., et al., *Surgical management of iliofemoral vein thrombosis during pregnancy and the puerperium*. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2016. 4(4): p. 392-9.
73. Lindhoff-Last, E., et al., *[Current management of thromboembolism in pregnancy and puerperium]*. Zentralbl Gynakol, 2000. 122(1): p. 4-17.
74. Wyss, T.R., et al., *Vacuum-assisted endovascular thrombectomy of massive inferior vena cava thrombosis*. Eur Heart J, 2015. 36(10): p. 632.
75. Neglen, P., et al., *Surgical removal of an inferior vena cava thrombus*. Eur J Vasc Surg, 1992. 6(1): p. 78-82.
76. Kniemeyer, H.W., et al., *Thrombectomy with arteriovenous fistula for embolizing deep venous thrombosis: an alternative therapy for prevention of recurrent pulmonary embolism*. Clin Investig, 1993. 72(1): p. 40-5.
77. Comerota, A.J., et al., *Postthrombotic morbidity correlates with residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis*. J Vasc Surg, 2012. 55(3): p. 768-73.
78. Martinez Trabal, J.L., et al., *The quantitative benefit of isolated, segmental, pharmacomechanical thrombolysis (ISPMT) for iliofemoral venous thrombosis*. J Vasc Surg, 2008. 48(6): p. 1532-7.
79. Ye, K., et al., *Outcomes of Pharmacomechanical Catheter-directed Thrombolysis for Acute and Subacute Inferior Vena Cava Thrombosis: A Retrospective Evaluation in a Single Institution*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2017. 54(4): p. 504-512.
80. Plate, G., et al., *Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis--10-year results of a prospective randomised study*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1997. 14(5): p. 367-74.
81. Kahn, S.R., *The post-thrombotic syndrome*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016. 2016(1): p. 413-418.
82. Kahn, S.R., A. Hirsch, and I. Shrier, *Effect of postthrombotic syndrome on health-related quality of life after deep venous thrombosis*. Arch Intern Med, 2002. 162(10): p. 1144-8.
83. Broholm, R., et al., *Postthrombotic syndrome and quality of life in patients with iliofemoral venous thrombosis treated with catheter-directed thrombolysis*. J Vasc Surg, 2011. 54(6 Suppl): p. 18S-25S.

84. Ortel, T.L., et al., *American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Blood Adv, 2020. 4(19): p. 4693-4738.
85. Douketis, J.D., et al., *Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline*. Chest, 2022. 162(5): p. e207-e243.
86. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. 141(2 Suppl): p. e419S-e496S.
87. Schulman, S., et al., *A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group*. N Engl J Med, 1995. 332(25): p. 1661-5.
88. G, L.E.G., et al., *Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode: data from the REVERSE cohort study*. J Thromb Haemost, 2011. 9(6): p. 1126-32.
89. Chitsike, R.S., et al., *Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study*. J Thromb Haemost, 2012. 10(10): p. 2039-44.
90. Mihm, A.E., et al., *Direct oral anticoagulants versus warfarin for the treatment of inferior vena cava thrombus*. Eur J Haematol, 2023. 111(6): p. 909-913.
91. Xu, Y., et al., *Serial D-dimers after anticoagulant cessation in unprovoked venous thromboembolism: Data from the REVERSE cohort study*. Thromb Res, 2023. 231: p. 32-38.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wells-Score zur klinischen Wahrscheinlichkeitsbewertung	8
Tabelle 2: Einteilung postoperativer Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation	17
Tabelle 3: Einteilung der CEAP-Kriterien der chronisch venösen Insuffizienz	18
Tabelle 4: Basischarakteristika der Patienten	29
Tabelle 5: Risikofaktoren der Patienten	31
Tabelle 6: Postoperative Komplikationen nach der Clavien-Dindo-Klassifikation	39
Tabelle 7: Häufigste postoperative Komplikationen der Gesamtstudienkohorte	40
Tabelle 8: Betroffene venöse Strombahn bei Rezidivthrombose	42
Tabelle 9: Short-Form-36 Punktauswertung für die Patienten der phlebologischen Nachuntersuchung	43
Tabelle 10: Auswertung der Kompressions-Duplex-Sonographie	44
Tabelle 11: Gerinnungsstörungen bei den Patienten der phlebologischen Nachuntersuchung	46
Tabelle 12: Ergebnisse der phlebologischen Nachuntersuchung gemäß dem Villalta-Score	47
Tabelle 13: Einteilung der chronisch venösen Insuffizienz nach CEAP-Klassifikation bei den Patienten der phlebologischen Nachuntersuchung	47

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Hauptzuflüsse der Vena cava inferior	2
Abb. 2: Virchow Trias	3

Abb. 3: Sonographie einer Vena cava inferior Thrombose im Querschnitt	19
Abb. 4: Sonographie einer Vena cava inferior Thrombose im Längsschnitt.....	19
Abb. 5: Computertomographische Darstellung einer Vena cava inferior Thrombose	20
Abb. 6: Offen-chirurgisches Thrombektomieverfahren	23
Abb. 7: Computertomografische Rekonstruktion der iliaco-cavalen Strombahn nach Thrombektomie und Anlage einer arteriovenösen Fistel	24
Abb. 8: Postoperative computertomographische Darstellung nach Thrombektomie einer Vena cava inferior Thrombose mit cavo-iliacalem Bypass	24
Abb. 9: Patientenrekrutierung und Demographie.....	28
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Schätzungen des Patientenüberlebens der Gesamtstudienkohorte.....	33
Abbildung 11: Untergruppenspezifische Kaplan-Meier-Schätzungen des Patientenüberlebens	34
Abb. 12: Kaplan-Meier-Schätzungen der primären und sekundären Offenheitsrate der Gesamtstudienkohorte.....	35
Abb. 13: Untergruppenspezifische Kaplan-Meier-Schätzungen der primären Offenheitsrate	36
Abb. 14: Kaplan-Meier-Schätzungen der Freiheit vom postthrombotischen Syndrom.	37
Abb. 15: Untergruppenspezifische Kaplan-Meier-Schätzungen für die Freiheit vom postthrombotischen Syndrom.	38

8 Anhang

(1) SF36 - Fragebogen zum Gesundheitszustand			
Name:		Unters.-Datum:	
Vorname:		ID-Nr.:	
Geb.-Datum:		Tel.-Nr.:	

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- | | |
|---------------|---|
| Ausgezeichnet | 1 |
| Sehr gut | 2 |
| Gut | 3 |
| Weniger gut | 4 |
| Schlecht | 5 |

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- | | |
|---|---|
| Derzeit viel besser als vor einem Jahr | 1 |
| Derzeit etwas besser als vor einem Jahr | 2 |
| Etwa so wie vor einem Jahr | 3 |
| Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr | 4 |
| Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr | 5 |

3. Im folgendem sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Tätigkeit	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlen)? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Schwierigkeiten	Ja	Nein
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft, als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Ich hatte keine Schmerzen	1
Sehr leicht	2
Leicht	3
Mäßig	4
Stark	5
Sehr stark	6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeit zu Hause und im Beruf behindert? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht	1
Etwas	2
Mäßig	3
Ziemlich	4
Sehr	5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen ...

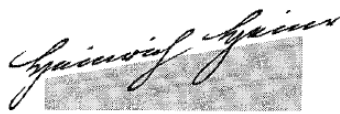
Befinden	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a. ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b. ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c. ... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g. ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i. ... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandte usw.) beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Immer	1
Meistens	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

Aussagen	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Universitätsklinik Düsseldorf

Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Schelzig

Telefon: (0211) 81-17090

Telefax: (0211) 81-19091

gefaesschirurgie@med.uni-duesseldorf.de

Klinische Untersuchung bei Patienten mit Z.n. V. Cava Thrombose

Name, Vorname _____

Untersuchungsdatum _____

Geburtsdatum _____

OP-Datum _____

AV-Fistel-Verschluss _____

☐ Schwellung:	☐ Kompressionsstrümpfe:
☐ Schmerzen:	
☐ Umfangsdifferenz:	

☐ Zyanose

☐ **Mayr-Zeichen** (Schmerzen bei Druck auf die Wade)

☐ **Payr-Zeichen** (Wadenschmerz bei Druck auf die Innenseite der Fußsohle)

☐ **Homan-Zeichen** (Wadenschmerz bei ruckartiger Dorsalextension des Fußes)

Widmer: ☐ 1 Corona phlebatica, Ödem ☐ 2 Hyper/Depigmentierung ☐ 3 Abgeheilte/floride Ulkus

☐ Bemerkungen:

CEAP-Klassifikation

C= Clinic

- ☐ C0: keine sicht- oder tastbaren Veränderungen
- ☐ C1: Teleangiectasien oder retikuläre Varizen (Durchmesser < 3mm)
- ☐ C2: Varikose (Durchmesser ≥ 3 mm) ohne klinische Anzeichen CVI
- ☐ C3: Varikose mit Ödem
- ☐ C4: Varikose mit trophischen Hautveränderung
 - a) Pigmentierung
 - b) Atrophie blanche
 - Ekzem
 - Dermatoliposklerose
- ☐ C5: abgeheiltes, venöses Unterschenkelgeschwür
- ☐ C6: aktives venöses Unterschenkelgeschwür

E= Etiology

- ☐ (p) primär ☐ (s) sekundär

A= Anatomy

- ☐ (s) oberflächliche
 - 1 Teleangiectasien, retikuläre Venen
 - 2 Vena saphena magna proximal des Kniegelenkes
 - 3 Vena saphena magna distal des Kniegelenkes
 - 4 Vena saphena parva
 - 5 Andere als Vv. saphenae
- ☐ (d) tiefe
 - 6 Vena cava inferior
 - 7 Vena iliaca communis
 - 8 Vena iliaca interna
 - 9 Vena iliaca externa
 - 10 Beckenvenen, gonadal, breites Ligament, andere
 - 11 Vena femoralis communis
 - 12 Vena femoralis profunda
 - 13 Vena femoralis superficialis
 - 14 Vena poplitea
 - 15 Vena tibialis anterior/posterior, Vena fibularis
 - 16 Gastrocnemiusvenen, Soleusvenen, andere
- ☐ (p) Perforansvenen
 - 17 Oberschenkel
 - 18 Unterschenkel

P= Pathophysiology: Dysfunktion

- ☐ (r) Reflux ☐ (o) Obstruktion



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Universitätsklinik Düsseldorf

Klinik für Gefäß- und Endovaskularchirurgie

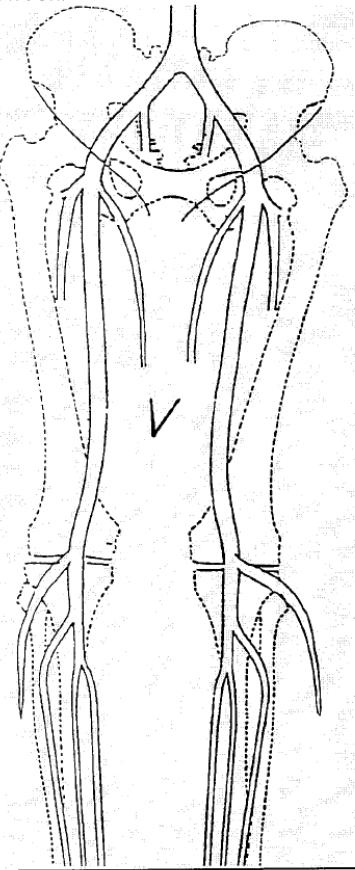
Direktor: Prof. Dr. med. Schelzig

Telefon: (0211) 81-17090

Telefax: (0211) 81-19091

gefaesschirurgie@med.uni-duesseldorf.de

Doppler- / Duplexuntersuchung der venösen Gefäße

Patient(in): Anschrift: Geb.-datum: Station: 	DUPLEX - BEFUND VENÖS: <table border="0"> <tr> <td data-bbox="708 555 1002 1597"> Li: VFC : ☐ atemmoduliertem Fluss, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSM ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am OS ☐ III Reflux bis US ☐ IV Reflux bis OSG ☐ Befund: VFS, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VPF ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSP ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am US ☐ III Reflux bis OSG ☐ Befund: Vpop ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvrib ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvtp ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvta ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vv. mm. gastrocn. med et lat ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: </td> <td data-bbox="1007 555 1305 1597"> Re: VFC : ☐ atemmoduliertem Fluss, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSM ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am OS ☐ III Reflux bis US ☐ IV Reflux bis OSG ☐ Befund: VFS, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VPF ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSP ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am US ☐ III Reflux bis OSG ☐ Befund: Vpop ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvrib ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvtp ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvta ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vv. mm. gastrocn. med et lat ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: </td> </tr> </table>		Li: VFC : ☐ atemmoduliertem Fluss, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSM ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am OS ☐ III Reflux bis US ☐ IV Reflux bis OSG ☐ Befund: VFS, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VPF ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSP ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am US ☐ III Reflux bis OSG ☐ Befund: Vpop ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvrib ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvtp ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvta ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vv. mm. gastrocn. med et lat ☐ gut kompressibel. ☐ Befund:	Re: VFC : ☐ atemmoduliertem Fluss, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSM ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am OS ☐ III Reflux bis US ☐ IV Reflux bis OSG ☐ Befund: VFS, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VPF ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSP ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am US ☐ III Reflux bis OSG ☐ Befund: Vpop ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvrib ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvtp ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvta ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vv. mm. gastrocn. med et lat ☐ gut kompressibel. ☐ Befund:
Li: VFC : ☐ atemmoduliertem Fluss, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSM ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am OS ☐ III Reflux bis US ☐ IV Reflux bis OSG ☐ Befund: VFS, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VPF ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSP ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am US ☐ III Reflux bis OSG ☐ Befund: Vpop ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvrib ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvtp ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvta ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vv. mm. gastrocn. med et lat ☐ gut kompressibel. ☐ Befund:	Re: VFC : ☐ atemmoduliertem Fluss, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSM ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am OS ☐ III Reflux bis US ☐ IV Reflux bis OSG ☐ Befund: VFS, ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VPF ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: VSP ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. Hach ☐ I Krosseninsuffizienz ☐ II Reflux am US ☐ III Reflux bis OSG ☐ Befund: Vpop ☐ kein Reflux bei Valsalva, ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvrib ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvtp ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vvta ☐ gut kompressibel. ☐ Befund: Vv. mm. gastrocn. med et lat ☐ gut kompressibel. ☐ Befund:			
BEURTEILUNG:				

Düsseldorf,

Untersucher

Danksagung

Für meine Doktorarbeit möchte ich mich bei sehr vielen Menschen bedanken. In erster Linie gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater, Priv. Doz. Dr. med. Mansur Duran, der mich seit Beginn meiner Studienarbeit von dem Entwurf bis zur Fertigstellung zu Rat und Tat immer unterstützt hat. Vor allem danke ich ihm, dass er trotz meiner langen Pausen (mangelnde Zeit nach Berufseinstieg als kinderchirurgische Weiterbildungsassistentin in Vollzeit, Schwangerschaft, Elternzeit, jetzt zweite Schwangerschaft) geduldig geholfen und mich immer wieder ermutigt hat weiterzumachen. Ich danke vielmals auch an dieser Stelle meinen Eltern und meinem Ehemann, die mir emotional immer beiseite gestanden und mich motiviert haben weiterzumachen. Insbesondere danke ich ihnen dafür, dass sie zeitlich die Betreuung meiner Tochter Asmin während des Schreibens meiner umfangreichen Doktorarbeit übernommen haben. In diesem Sinne bedanke ich mich vor allem bei meiner Tochter für Ihr Verständnis, dass sie in ihren jungen Jahren akzeptiert hat, dass ich einen Anteil der an sich gemeinsamen Zeit für das Schreiben meiner Doktorarbeit aufopfern musste. Der Wiedereinstieg mitten in meiner Vollzeit-Beschäftigung inklusiver Dienste als kinderchirurgische Weiterbildungsassistentin war nicht einfach für mich. Diesbezüglich danke ich meiner ehemaligen Chefärztin, Dr. med. Karin Lawrenz und jetzigem Chefarzt der Kinderchirurgie Helios Klinik Krefeld, Herrn Dennis Thorsten Uhlig, mir eine dreimonatige Stundenreduzierung zur Vollendung meiner Doktorarbeit genehmigt zu haben und mich motiviert haben nicht aufzugeben. Auch möchte ich mich bei meinem Schwager, Herrn Mehmet Antakyali, bedanken, Oberarzt der Gefäßchirurgie Alexianer Krankenhaus Krefeld, dass er sich immer wieder die Zeit genommen hat, komplexere gefäßchirurgische Zusammenhänge zu meinem Verständnis zu erklären. Ich danke meinen beiden Betreuern Prof. Dr. med. H. Schelzig und Priv. Doz. Dr. med. Mansur Duran, und auch Prof. Dr. med. Markus Wagenhäuser, die mich alle mit ihrem Fachwissen und ihren wertvollen Erfahrungen tatkräftig unterstützt haben. Ich bedanke mich sehr, dass ich von ihrer fachlichen Expertise profitieren konnte und in meiner Dissertationsschrift ihre Empfehlungen umsetzen durfte.

Zusammenfassend danke ich meiner Familie, meinen Betreuern und allen, die mitgewirkt haben und es mir ermöglicht haben, meine sehr zeitaufwendige Dissertation nach so vielen Jahren zu vollenden.