

Aus der Klinik für Innere Medizin- Angiologie, Hämostaseologie und
Pulmologie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain

Akademisches Lehrkrankenhaus

der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss thrombophiler Risikofaktoren auf die
Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen bei peripherer
arterieller Verschlusskrankheit

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Cornelia Kubicek-Hofmann

aus Hildburghausen

Datum der Promotion: 05.12.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	4
	Abstract	5
2	Einleitung	7
2.1	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	7
2.1.1	Definition und Epidemiologie	7
2.1.2	Therapieoptionen der pAVK	8
2.2	Arterielle Rekonstruktionen bei pAVK	8
2.2.1	Biologische Gefäßprothesen	8
2.2.2	Synthetische Gefäßprothesen	9
2.2.3	Ursachen und Häufigkeit von Gefäßverschlüssen nach arterieller Rekonstruktion.....	10
2.3	Physiologie der Gerinnung.....	11
2.3.1	Primäre Hämostase.....	11
2.3.2	Sekundäre Hämostase	12
2.3.3	Inhibitoren der Hämostase.....	14
2.3.4	Fibrinolyse	14
2.4	Thrombophile Risikofaktoren	15
2.4.1	Inhibitorenmangel (Antithrombin, Protein C und Protein S)	15
2.4.2	Protein C-Resistenz bei Faktor-V-(Leiden)-Mutation	15
2.4.3	Prothrombinmutation	16
2.4.4	Überschuss an Gerinnungsfaktoren	16
2.4.5	Störungen der Fibrinolyse	17
2.4.6	Antiphospholipid-Syndrom.....	17
2.4.7	Hyperhomocysteinämie	18
2.5	Ziel der Arbeit	18

3	Material und Methoden	19
3.1	Vorbereitung und Studiendesign.....	19
3.2	Patientenauswahl.....	19
3.2.1	Einschlusskriterien.....	19
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	19
3.3	Durchführung der Studie.....	20
3.3.1	Datenerhebung vor der Operation (Visite1).....	20
3.3.2	Postoperative Nachbeobachtung.....	21
3.3.2.1	Visite 2 (30+/- 5 Tage postoperativ)	21
3.3.2.2	Visiten 3 bis 5	21
3.4	Labormethoden:.....	22
3.5	Klinische Untersuchungen	30
3.5.1	Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index; ABI).....	30
3.5.2	Standardisierte Gehstrecke	31
3.6	Statistische Auswertung.....	31
3.6.1	Statistische Analyse	31
3.6.2	Fallzahlplanung	32
4	Ergebnisse	33
4.1	Ergebnisse Teil I: deskriptive Statistik.....	33
4.1.1	Patientencharakteristika	33
4.1.2	Charakteristika der arteriellen Rekonstruktionen	35
4.1.3	Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik.....	39
4.2	Ergebnisse Teil II: spezielle Statistik mit explorativer Datenanalyse.....	43
4.2.1	Einfluss der Thrombophilie auf die Funktionsdauer der arteriellen Rekonstruktionen.....	43
4.2.2	Die multivariate Analyse mit Hilfe des Cox-Modells.....	44

5	Diskussion	47
5.1	Prävalenz der Thrombophilie im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung.....	47
5.2	Einfluss der Thrombophilie auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen	48
5.2.1	Einfluss einzelner thrombophiler Risikofaktoren auf die Funktionsdauer der arteriellen Rekonstruktionen.....	49
5.2.2	Einfluss von Antiphospholipid-Antikörpern auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen.....	50
5.3	Einfluss des Bypassmaterials auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen.....	51
5.4	Einfluss der antithrombotischen Medikation auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen.....	53
5.5	Limitationen der Studie	54
5.6	Schlussfolgerungen	55
6	Literaturverzeichnis	56
7	Abkürzungsverzeichnis	62
8	Eidesstattliche Versicherung	64
9	Lebenslauf	65
10	Danksagung	67

1 Zusammenfassung

Eine wichtige Therapieoption bei fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) stellt die Bypassoperation dar. Mit dieser prospektiven Untersuchung wollten wir dazu beitragen zu klären, ob das Vorliegen thrombophiler Risikofaktoren, insbesondere von Antiphospholipid-Antikörpern, einen Einfluss auf die Funktionsdauer der Bypässe hat und zu einer erhöhten Verschlussrate beiträgt.

Methodik: Zwischen 2005 und 2007 wurde bei 55 konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit pAVK der unteren Extremitäten im Stadium IIb bis IV nach Fontaine, die sich einer elektiven peripheren Bypassoperation unterzogen, präoperativ eine breite Thrombophiliediagnostik durchgeführt. Diese umfasste die Bestimmung von Antithrombin, Protein C, Protein S, Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation, Faktor VIII, Lipoprotein(a), Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI), Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-Antikörper, Beta-2-Glykoprotein-Antikörper und Homocystein. Die Untersuchung des Lupusantikoagulans, der Cardiolipin- und Beta-2-Glykoprotein-Antikörper wurde 3, 12 und 24 Monate postoperativ wiederholt. Anhand klinischer Kriterien, der standardisierten Gehstrecke und des Knöchel-Arm-Indexes erfolgte die Beurteilung der Bypassfunktion. Die Diagnose eines Verschlusses wurde mittels farbcodierter Duplexsonografie oder Angiografie gestellt.

Ergebnisse: 49 Patienten (89,1%) erhielten einen Bypass aus Polytetrafluorethylen (PTFE), darunter ein kombinierter PTFE-/Venenbypass. Bei 6 Patienten (10,9%) wurden autologe Venenbypässe angelegt. In dem 24 Monate betragenden Beobachtungszeitraum kam es bei 14 Patienten (25,5%) zum Bypassverschluss, darunter ein Frühverschluss innerhalb von 30 Tagen postoperativ.

Das Vorliegen mindestens eines thrombophilen Risikofaktors wurde bei 63,4% der Patienten ohne Bypassverschluss und bei 64,3% der Patienten mit Bypassverschluss nachgewiesen. Wir fanden keine Hinweise darauf, dass Antiphospholipid-Antikörper wie Lupusantikoagulans und Cardiolipin-Antikörper durch das Verwenden von PTFE als Gefäßersatz induziert werden. Bei den Patienten mit Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern traten Bypassverschlüsse nicht signifikant häufiger auf als bei den Patienten ohne Thrombophilie.

Schlussfolgerung: Ein Einfluss thrombophiler Risikofaktoren auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen konnte in dieser Untersuchung weder sicher nachgewiesen noch völlig ausgeschlossen werden. Dies betrifft sowohl das Vorliegen einer Thrombophilie insgesamt als auch das Vorliegen einzelner Thrombophilieparameter. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie ist durch die kleine Fallzahl begrenzt. Zudem wird die Rate der Bypassverschlüsse durch viele Faktoren beeinflusst, unter anderem das Erkrankungsstadium, die Qualität des arteriellen Ein- und Abstromes, die Progression der Arteriosklerose in der betroffenen Gefäßregion, die Auswahl des Materials für den Gefäßersatz und die verwendete gerinnungshemmende Medikation. Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen zum Einfluss der Thrombophilie auf die Bypassverschlussrate sind widersprüchlich, wobei allerdings große, prospektive Studien fehlen.

Abstract

Bypass implantation is an important therapeutic option in patients with advanced peripheral arterial occlusive disease (PAOD). This prospective study was conducted in order to evaluate if thrombophilia (hypercoagulability), especially the presence of antiphospholipid antibodies, influences bypass graft patency and contributes to an increased occlusion rate.

Methods: Between the years 2005 and 2007 fifty-five patients with PAOD stage IIb to IV (Fontaine classification) who underwent elective bypass graft surgery were consecutively included and a broad range of laboratory parameters indicating thrombophilia (hypercoagulability), were measured preoperatively, including the following: antithrombin, protein C, protein S, factor V Leiden mutation, prothrombin mutation, factor VIII, lipoprotein(a), plasminogen activator inhibitor (PAI), lupusanticoagulant, cardiolipin-antibodies, beta-2-glycoprotein-antibodies and homocystein. Postoperatively, measurement of lupusanticoagulant, cardiolipin-antibodies and beta-2-glycoprotein-antibodies was repeated after 3, 12 and 24 months. Bypass graft function was assessed by clinical features, doppler-derived ankle-brachial index and standardized measurement of the walking distance. Occlusion of the bypass graft was diagnosed by duplex ultrasonography or angiography.

Results: 49 patients (89.1%) received PTFE (polytetrafluoroethylene) bypass grafts, one of them a combined venous/PTFE bypass graft. In six patients (10.9%) autologous venous bypasses were implanted. During the observational period of 24 months, bypass occlusion occurred in 14 patients (25.5%), one of which was as an early occlusion within 30 days after surgery. Presence of at least one indicator of hypercoagulability was found in 63.4% of the patients with patent bypass grafts and in 64.3% of the patients with occlusion of the bypass graft. Our results did not support the thesis that the use of PTFE induces antiphospholipid antibodies such as lupus anticoagulant and cardiolipin antibodies. In patients with antiphospholipid antibodies bypass occlusion rate was not significantly increased in comparison with patients without thrombophilia.

Conclusion: In this study, an influence of hypercoagulability on the duration of arterial bypass graft patency could neither be proved nor be completely excluded. This refers to thrombophilia in general as well as to single laboratory values indicating thrombophilia. The significance of the results is limited by the small number of cases. Apart from that, the occlusion rate of arterial bypass grafts is influenced by many factors, for example the severity of PAOD, the quality of arterial blood inflow and outflow, progression of arteriosclerosis in the vascular area concerned, the choice of material for the bypass graft and the concomitant antithrombotic medication. The results of former studies investigating the influence of thrombophilia on bypass occlusion rate are contradictory, but large prospective studies have not yet been conducted.

2 Einleitung

2.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

2.1.1 Definition und Epidemiologie

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist durch eine verminderte Durchblutung der die untere Extremität versorgenden Arterien gekennzeichnet. Ursächlich besteht bei der chronischen pAVK zu ca. 95% die Manifestation einer generalisierten Arteriosklerose, die auch alle anderen Gefäßregionen des Körpers betreffen kann (1). Andere Ursachen wie entzündliche Gefäßerkrankungen oder traumatische Veränderungen sind deutlich seltener (etwa 5%). Die akute pAVK in Form von embolischen Verschlüssen und akuten Atherothrombosen tritt insgesamt selten und eher im höheren Lebensalter auf (2).

In Deutschland ist die klinische Stadieneinteilung nach Fontaine gebräuchlich, international und im angelsächsischen Raum wird eher die Rutherford-Klassifikation verwendet.

Tabelle 2.1: Klassifikation der pAVK nach Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200 m	I	1	Leichte Claudicatio intermittens
IIb	Gehstrecke < 200 m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	Schwere Claudicatio intermittens
III	Ischämischer Ruheschmerz	II	4	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulcus, Gangrän	III	5	Kleinflächige Gangrän
		III	6	Großflächige Gangrän

Die symptomatische pAVK wird auch in „Claudicatio intermittens“ - entsprechend dem Stadium II nach Fontaine - und „chronisch-kritische Extremitätenischämie (critical limb ischemia; CLI)“ - entsprechend den Stadien III und IV nach Fontaine - unterteilt.

Die Prävalenz der pAVK in Deutschland liegt bei ca. 3-10%. Mit steigendem Alter nimmt diese deutlich zu und liegt bei über 70-Jährigen bei ca. 15-20% (3). Damit leiden ca. 2 Millionen Menschen in Deutschland an einer pAVK.

2.1.2 Therapieoptionen der pAVK

Das Hauptaugenmerk in der Therapie der pAVK liegt auf der Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren im asymptomatischen Stadium und der Verbesserung bzw. dem Erhalt der Gehfähigkeit im Stadium II nach Fontaine. In den höheren Stadien steht der Extremitätenerhalt im Vordergrund.

Neben der medikamentösen Behandlung der pAVK stehen interventionelle Verfahren wie die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und Stentimplantationen sowie operative Therapien wie die Anlage eines Bypasses zur Verfügung.

2.2 Arterielle Rekonstruktionen bei pAVK

2.2.1 Biologische Gefäßprothesen

Bereits Anfang des letzten Jahrhunderts wurden die ersten Erfolge bei der klinischen Anwendung von Venenbypässen erzielt. Nach den Veröffentlichungen von Kunlin 1949 über den Einsatz der Vena saphena magna als femoropoplitealen Bypass verbreitete sich diese Methode rasch (4).

Die autologen Venenbypässe zeigten sich im Verlauf aufgrund des vorhandenen Endothels weniger thrombogen als die später entwickelten synthetischen Bypassmaterialien, auch wenn es bei beiden zu einer neointimalen Hyperplasie mit entsprechenden Stenosierungen kommen kann (5).

Limitiert ist das autologe Verfahren durch varikös bzw. entzündlich veränderte sowie kleinkalibrige Venen, die nicht verwendet werden können. Zudem stellen Wundheilungsstörungen nach Venenentnahme ein Problem dar.

Es wurden daher verschiedene Xenografts (z.B. aus Rinder- bzw. Kälbercarotis, Rindermammaria, Ureter) entwickelt, die in den 1970-er Jahren zunehmend klinisch eingesetzt wurden. Hier zeigte sich eine hohe Komplikationsrate u.a. durch Thrombosen, Biodegeneration der Graftwand (Aneurysmata, Blutungen) und gehäuft Spätinfektionen, so dass diese heute praktisch keine Rolle mehr spielen. Ebenso wurde aufgrund der Komplikationsrate der Einsatz eines heterologen bzw. autologen Kollagenconduit (Mandril-Prothese) weitgehend verlassen (6).

Allogene Arterientransplantate, die bis Ende der 1950-er Jahre neben den Venenbypässen Methode der Wahl waren, werden heute aufgrund der limitierten Verfügbarkeit meist als Ersatz infizierter Gefäßprothesen bzw. zum Gefäßersatz in infiziertem Gewebe verwendet (7).

Seit den 1970-er Jahren wurde erneut humane Umbilikalvene (HUV) als Gefäßersatz erprobt. Nach Aufbereitung und Verstärkung mit Dacron wurde und wird sie zumeist für femoropopliteale und krurale Rekonstruktionen verwendet (8).

2.2.2 Synthetische Gefäßprothesen

Nach der Entwicklung von Ethylenterephthalat (bekannt als Dacron) erfolgte der erste erfolgreiche klinische Einsatz einer Kunststoffprothese 1956 durch de Bakey und Cooley (9). Heute ist dieses Material nach Weiterentwicklungen für den Ersatz groß- und auch kleinlumiger Gefäße gebräuchlich.

In den 1970-er Jahren kam Polytetrafluorethylen (PTFE) zum klinischen Einsatz. Nach Weiterentwicklungen wird es heute zumeist im peripheren Stromgebiet für kleinlumige arterielle Rekonstruktionen verwendet (10).

Der Vorteil synthetischer Gefäßprothesen besteht in der ständigen Verfügbarkeit, wobei Gefäßkaliber und Länge wählbar sind. Die Operations- und Narkosedauer wird verkürzt, die Venenentnahme und das Risiko von Wundheilungsstörungen im Entnahmebereich der Vene entfallen.

Auch bei Kunststoffprothesen kommt es zu degenerativen Veränderungen, vor allem im Anastomosenbereich, mit den entsprechenden Komplikationen (11). Ein Nachteil ist ebenfalls die Thrombogenität des Materials, die Entwicklung einer Neointima im Anastomosenbereich und Pseudointima im Lumen. Diese Veränderungen können insbesondere bei kleinelumigen Prothesen zur Funktionseinschränkung und Verschluss führen (12).

2.2.3 Ursachen und Häufigkeit von Gefäßverschlüssen nach arterieller Rekonstruktion

Heute werden zumeist autologe Venen, synthetische Gefäßprothesen (PTFE oder Dacron) oder die Kombination aus beiden zur Anlage eines peripheren Bypass verwendet. Dessen Offenheitsrate ist von vielen Faktoren abhängig, so unter anderem:

- dem Erkrankungsstadium (Claudicatio intermittens bzw. chronisch-kritische Ischämie),
- der Qualität des arteriellen Ein- und Ausstromes,
- des gewählten Bypassmaterials,
- der operativen Technik,
- der Progression der Arteriosklerose in den proximalen und distalen Arterien,
- der Entwicklung einer Intima-Hyperplasie und Stenosierung des Bypasses (13).

Die Offenheitsrate von femoropoplitealen Bypässen wird nach 2 Jahren mit 81% für Venen- und mit 69% für PTFE-Bypässe angegeben. Nach 5 Jahren sind noch 73% der Venen- und 39% der PTFE-Bypässe funktionsfähig (14).

Der „Transatlantic Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease“ (TASC II) gibt die 5-Jahres-Offenheitsraten mit 74%-76% für infrainguinale Venenbypässe und 39%-52% für PTFE-Bypässe mit distaler Anastomose oberhalb des Knies an (15).

Ca. 5%-25% der Bypassverschlüsse ereignen sich innerhalb eines Monats nach der Operation, also in der akuten Phase. Die höchsten Verschlussraten finden sich bei tibial angelegten distalen Anastomosen synthetischer Gefäßprothesen. Etwa 80% aller

Bypassverschlüsse ereignen sich innerhalb der ersten 2 Jahre nach arterieller Rekonstruktion (13).

2.3 Physiologie der Gerinnung

Das Gerinnungssystem ist sowohl für die schnelle und auf den Verletzungsort begrenzte Blutstillung als auch für den ungestörten kontinuierlichen Blutfluss verantwortlich. Dies geschieht durch ein im Idealfall ausgewogenes Zusammenspiel von Gefäßwand, Thrombozyten, plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Fibrinolyse. Die Zusammensetzung des Blutes und seine Fließgeschwindigkeit beeinflussen diesen Prozess.

2.3.1 Primäre Hämostase

Bei Verletzung der Gefäßwand kommt es einerseits zu einer Vasokonstriktion und somit zu einem verminderten Blutfluss, andererseits zur Adhäsion von Thrombozyten an subendotheliale Strukturen (z.B. Kollagen) über Glykoproteine der Thrombozytenoberfläche, wobei der von-Willebrand-Faktor eine entscheidende Rolle spielt.

Die nachfolgende Thrombozytenaktivierung bewirkt eine Gestaltänderung der Thrombozyten von der sphärischen in die Kugelform, so dass negativ geladene Phospholipide präsentiert werden können. Zudem werden unter anderem Thromboxan, Serotonin, ADP und Plättchenfaktor 4 freigesetzt. Über Brückenbildung aus Fibrinogen und Glykoprotein-IIb/IIIa- (GpIIb/IIIa)-Rezeptoren an den aktivierten Thrombozyten entsteht ein primärer Thrombozytenpfropf.

2.3.2 Sekundäre Hämostase

Für die sekundäre Hämostase oder plasmatische Blutgerinnung wurde 1964 das „Kaskaden“- oder „Wasserfall“-Modell vorgestellt und in den folgenden Jahren weiterentwickelt (16; 17).

Die in inaktiver Form im Blut zirkulierenden Gerinnungsfaktoren werden schrittweise (kaskadenförmig) durch limitierte Proteolyse in die aktivierte Form überführt. Es wird ein intrinsisches von einem extrinsischen System unterschieden. Auf Ebene des Faktors X beginnt der gemeinsame Verlauf der Blutgerinnung, der mit der Bildung stabilen Fibrins endet.

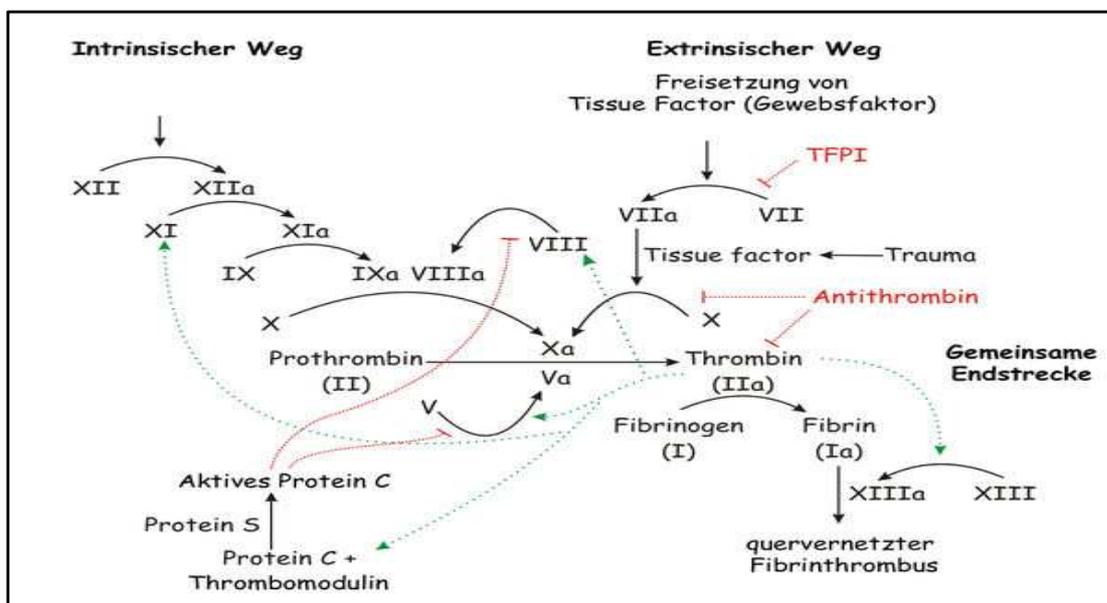


Abbildung 2.1: Kaskadenmodell der Blutgerinnung

Dieses Modell konnte jedoch bestimmte klinische Beobachtungen (z.B. die Blutungsneigung eines hämophilen Patienten) nicht erklären und wurde somit vor einigen Jahren von einem zellbasiertem Gerinnungsmodell abgelöst, das die Verhältnisse in vivo besser widerspiegelt (18). Hierbei werden drei sich überlappende Phasen beschrieben:

Die Initiationsphase der Blutgerinnung beginnt mit Tissue-Faktor (TF)- tragenden Zellen (z.B. Fibroblasten), die durch eine Verletzung der Gefäßwand mit dem Blutplasma in Kontakt kommen. Faktor VII bindet an TF und wird aktiviert. Der Faktor VIIa/TF-

Komplex an der Zelloberfläche aktiviert Faktor X, IX und später Faktor V. Aus Prothrombin entstehen kleine Mengen Thrombin.

In der folgenden Amplifikationsphase wird durch Thrombin die bereits begonnene Thrombozytenaktivierung verstärkt. Auf der Oberfläche dieser Zellen finden die weiteren entscheidenden Schritte der Blutgerinnung statt. Faktor V, VIII und XI werden aktiviert, wobei Faktor V auch von den Alpha-Granula der Thrombozyten freigesetzt wird. Dadurch beginnt die Thrombinbildung in großem Umfang.

Die Propagationsphase ist gekennzeichnet durch Entstehung großer Mengen Thrombins („thrombin burst“), die durch Ansammlung von Faktor VIIIa/IXa (Tenase)- und Faktor Xa/Va (Prothrombinase)-Komplex auf der Thrombozytenoberfläche ermöglicht wird. Durch hochaffine Bindungsstellen für Faktor IXa, Xa und XIa an der Thrombozytenoberfläche wird eine sehr effiziente und streng lokalisierte Blutgerinnung sichergestellt. Faktor XIIIa stabilisiert das sich bildende, zunächst lösliche Fibrin.

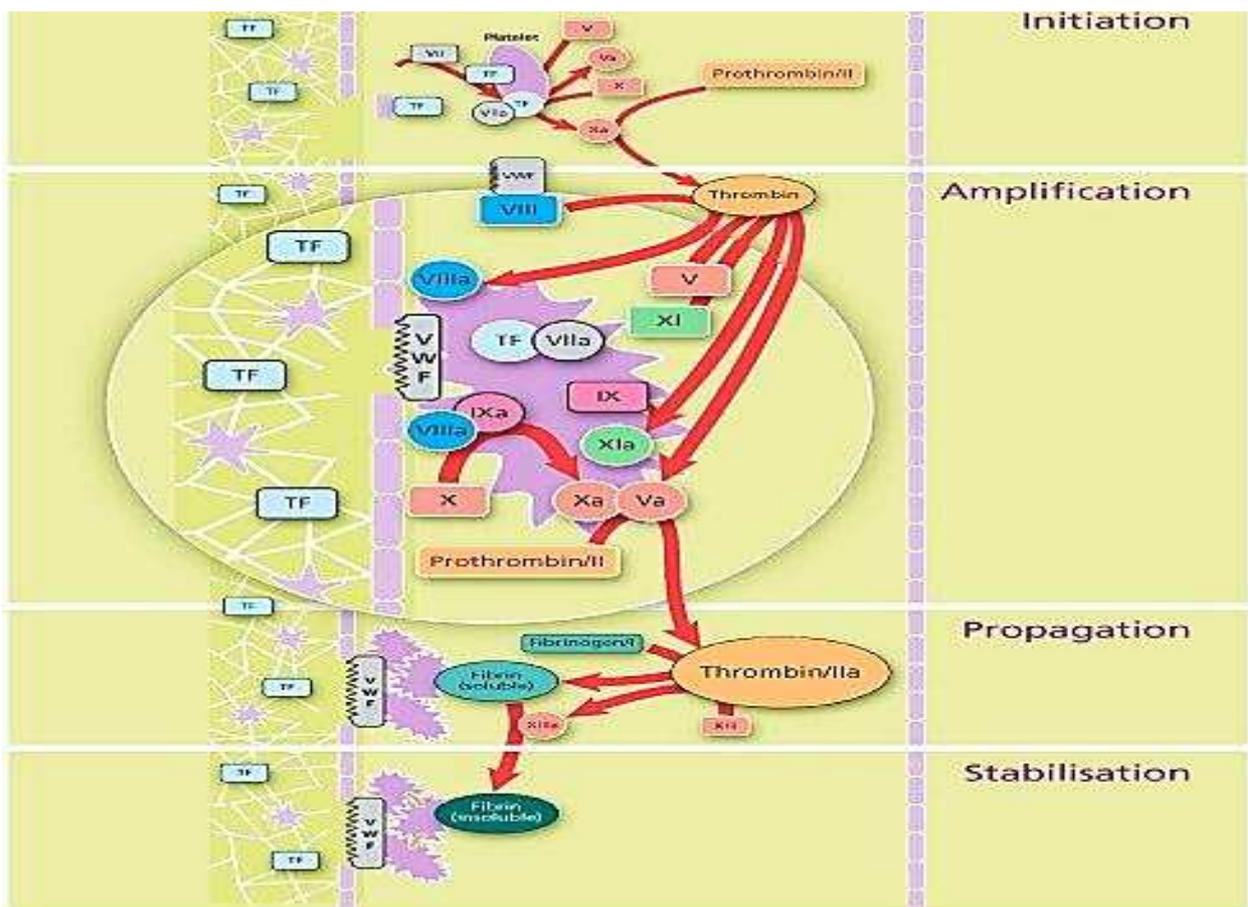


Abbildung 2.2.: Modell der zellbasierten Gerinnung (© CSL Behring)

Das extrinsische System (tissue factor pathway) wird also als Startersystem der Gerinnung betrachtet. Der Gerinnung beginnt an einer extravasal gelegenen, tissue factor tragenden Zelle.

Das intrinsische System ist für die Aufrechterhaltung und Verstärkung der Gerinnung verantwortlich und mündet in die Entstehung des „thrombin burst“.

2.3.3 Inhibitoren der Hämostase

Die Inhibitoren kontrollieren die Gerinnungsaktivierung und verhindern eine übermäßige Blutgerinnung. Hierzu gehören das Antithrombin, der tissue factor pathway inhibitor (TFPI) und das Protein C-System.

Antithrombin ist der Gegenspieler des Thrombins. Als Serinproteaseninhibitor (Serin) hemmt er jedoch auch andere zirkulierende Enzyme, vor allem Faktor Xa, aber auch die Faktoren XIIa, XIa, IXa, VIIa und Plasmin. Die Bildung irreversibler Komplexe wird durch Heparin verstärkt.

TFPI hemmt reversibel Faktor Xa und Thrombin. Solange der Faktor Xa gehemmt ist, kann der Faktor Xa/TFPI-Komplex den Faktor VIIa/TF-Komplex inhibieren. Protein S fungiert als Kofaktor für TFPI.

Protein C wird durch die Bindung von Thrombin an Thrombomodulin aktiviert. Thrombin verliert hierbei den prokoagulatorischen Effekt. Aktiviertes Protein C inaktiviert in Anwesenheit von Phospholipiden Faktor Va und VIIIa. Damit werden die Bildung des Prothrombinasekomplexes und die weitere Thrombinbildung verhindert. Protein S verstärkt diesen Prozess als Kofaktor.

2.3.4 Fibrinolyse

Das fibrinolytische System kontrolliert das Ausmaß der Fibrinbildung und löst Fibringerinnsel auf. Plasminogen wird durch den in Endothelzellen vorkommenden t-PA (tissue plasminogen activator) oder den im Urogenitaltrakt vorhandenen u-PA

(urokinase plasminogen activator; Urokinase) in Plasmin umgewandelt. Plasminogen besitzt eine hohe Affinität zu Fibrin, so dass die Fibrinolyse lokal begrenzt bleibt.

Die Hemmung der Fibrinolyse erfolgt durch Antiplasmin (Plasmininhibitor) oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI1), dessen Substrate t-PA und Urokinase sind.

2.4 Thrombophile Risikofaktoren

Die Thrombophilie bezeichnet eine erhöhte Neigung zu Thrombosen, wobei diese auf eine angeborene oder erworbene Gerinnungsstörung zurückzuführen ist. Ursächlich finden sich u.a. ein Mangel an Inhibitoren des Gerinnungssystems, Strukturveränderungen an Gerinnungsfaktoren, die eine Resistenz gegenüber den Inhibitoren bedingen, ein Überschuss an Gerinnungsfaktoren, eine Fibrinolysestörung oder das Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern.

2.4.1 Inhibitorenmangel (Antithrombin, Protein C und Protein S)

Ein hereditärer Antithrombinmangel wurde erstmals 1969 von Egeberg (19) beschrieben und ist mit einer Prävalenz von 0,02%- 0,17% in der Bevölkerung und ca. 2% bei Thrombosepatienten insgesamt selten (20). Die Prävalenz des Protein C- und S-Mangels liegt bei <1% in der Normalbevölkerung, bei Thrombosepatienten bei ca. 2%-4%.

Das Risiko für die Entwicklung einer venösen Erstthrombose liegt zwischen 5%-10% für den Antithrombinmangel, 4%- 6,5% für den Protein C- und 1%-10% für den Protein S-Mangel. Für arterielle thrombembolische Ereignisse wurde bisher kein oder kein konsistenter Zusammenhang nachgewiesen (21).

2.4.2 Protein C-Resistenz bei Faktor-V-(Leiden)-Mutation

1994 wurde erstmals von Svensson und Dahlbäck über eine Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C bei Familien mit Thromboseneigung berichtet (22). Wenige

Monate später wurde die in Leiden entdeckte Faktor-V-Mutation (G1691A) durch Bertina beschrieben (23). Diese betrifft ca. 5% der Kaukasier und ist der häufigste hereditäre thrombophile Risikofaktor. Die Mutation bewirkt eine eingeschränkte Inaktivierung von Faktor V durch Protein C, so dass vermehrt Thrombin gebildet wird. Das venöse Thromboserisiko ist bei heterozygoten Formen 3-8-fach und bei homozygoten Formen 50-80-fach erhöht (24).

2.4.3 Prothrombinmutation

Die Prothrombinmutation (G20210A) als thrombophiler Risikofaktor wurde 1996 von Poort et al. erstbeschrieben (25). Aufgrund eines Aminosäureaustauschs im Faktor II-Gen kommt es zur verstärkten Bildung von Prothrombin, was nach Aktivierung zum Thrombin Fibrinogen zu Fibrin umsetzt und so die Thromboseneigung bedingt, die bei der heterozygoten Mutation ca. 3-fach erhöht ist. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung liegt bei 0,7%-4% (21).

2.4.4 Überschuss an Gerinnungsfaktoren

Ein persistierend erhöhter Faktor-VIII-Wert ist mit einem etwa 5-fach gesteigerten venösen thrombembolischen Risiko verbunden. Zudem finden sich Hinweise darauf, dass eine erhöhte Faktor-VIII-Aktivität auch das Risiko für arterielle thrombembolische Ereignisse steigert. Ein möglicher Zusammenhang zwischen erhöhtem Faktor-VIII-Wert und dem Auftreten arterieller thrombotischer Ereignisse wird durch die erhöhte Thrombingeneration und vermehrte Thrombozytenaktivierung aufgrund der Schädigung der Arterienwand vermutet (26). Die Höhe des Faktor-VIII-Spiegels ist allerdings nur teilweise genetisch festgelegt und er steigt mit zunehmendem Alter und bei inflammatorischen Prozessen als Akut-Phase-Protein an (27; 28; 26).

2.4.5 Störungen der Fibrinolyse

Eine Erhöhung des Plasminogenaktivatorinhibitors (PAI) führt möglicherweise zu einer Hemmung der Fibrinolyse und damit einer erhöhten Thromboseneigung. Die hierzu existierenden Daten sind allerdings widersprüchlich (29; 30).

Wahrscheinlich aufgrund der Strukturverwandschaft zu Plasminogen ist auch die Lipoprotein(a)-Erhöhung mit einem erhöhten Thromboserisiko verbunden. Plasminogen wird verdrängt und so die Fibrinolyse gestört (31). Zudem ist ein erhöhter Lipoprotein(a)-Wert ein unabhängiger Risikofaktor für kardio- und cerebrovaskuläre Erkrankungen (32).

2.4.6 Antiphospholipid-Syndrom

Das Antiphospholipid-Syndrom ist gekennzeichnet durch das Auftreten einer venösen bzw. arteriellen Thrombose oder von Schwangerschaftskomplikationen und dem Vorhandensein von zumindest einem Antiphospholipid-Antikörper, der mindestens zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen nachgewiesen werden muss. Als Antiphospholipid-Antikörper (APA) bezeichnet man das Lupusantikoagulans, Cardiolipin-Antikörper (IgG und IgM) sowie Beta-2-Glykoprotein-Antikörper (IgG und IgM), die sowohl passager als auch im Rahmen eines Antiphospholipid-Syndroms auftreten können. Dabei ist ein positives Lupusantikoagulans ein stärkerer Risikofaktor für arterielle und venöse Thrombosen im Vergleich mit Cardiolipin- und Beta-2-Glykoprotein-Antikörpern (33).

Man unterscheidet ein primäres, das heißt ohne Grunderkrankung auftretendes, von einem sekundären Antiphospholipid-Syndrom, was meist mit Infektionen oder Autoimmunerkrankungen assoziiert ist. Ray et al. fanden Hinweise darauf, dass durch den Einsatz von PTFE möglicherweise Antiphospholipid-Antikörper induziert werden können (34).

Der Pathomechanismus der Thromboseentstehung ist noch nicht vollständig geklärt. Man weiß, dass die Antiphospholipid-Antikörper an Plasmaproteine wie Prothrombin, Protein C und S sowie Beta-2- Glykoprotein binden und mit diesen und Phospholipiden Komplexe bilden (35).

2.4.7 Hyperhomocysteinämie

Homocystein ist eine Aminosäure, die im Methionin-Stoffwechsel anfällt. Ein hoher Homocystein-Spiegel erhöht das Risiko für venöse und arterielle Thrombosen (36; 37; 38). Als ursächlich wird eine Schädigung des Endothels und erhöhter oxidativer Stress angesehen (39).

Eine Hyperhomocysteinämie tritt u.a. bei Nieren- und Schilddrüsenerkrankungen sowie Mangel an B-Vitaminen und Folsäure auf (40).

2.5 Ziel der Arbeit

Diese Arbeit untersucht, ob bei Vorliegen thrombophiler Faktoren eine kürzere Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen bei pAVK nachgewiesen werden kann.

Sollte sich dies bestätigen, könnte eventuell die Verschlussrate mit gezielter antithrombotischer Medikation vermindert und somit Revisionen bzw. erneute Bypassoperationen vermieden werden. Dies hätte erhebliche Bedeutung für den einzelnen Patienten.

Bisher wurden zu diesem Thema nur wenige prospektive Studien mit einem breiten Thrombophiliescreening veröffentlicht, meist an nur kleinen Patientenkollektiven (34; 41).

Mit dieser Untersuchung sollen deshalb folgende Fragen geklärt werden:

1. Haben arterielle Rekonstruktionen bei Patienten mit pAVK nach nachgewiesener Thrombophilie eine kürzere Funktionsdauer als bei Patienten ohne Thrombophilie?
 - 2.1. Wird die Bildung von Antiphospholipid-Antikörpern im Sinne einer Thrombophilie bei Patienten mit Kunststoffbypässen (PTFE) induziert?
 - 2.2. Tragen diese Antiphospholipid-Antikörper möglicherweise zu häufigeren Verschlüssen arterieller Rekonstruktionen bei?

3 Material und Methoden

3.1 Vorbereitung und Studiendesign

Nach Vorlage des Prüfplanes, der Patienteninformation und der Einverständniserklärung bei der Ethikkommission der Ärztekammer Berlin erhielten wir ein positives Votum.

Es wurde eine prospektive monozentrische Longitudinalstudie durchgeführt.

3.2 Patientenauswahl

Geeignet waren alle Patienten, die eine geplante arterielle Rekonstruktion bei pAVK erhielten und dazu in die Klinik für Gefäßchirurgie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain aufgenommen wurden. Die geplante Nachbeobachtungszeit betrug 24 Monate nach erfolgter Operation.

3.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden nach ausführlicher Aufklärung männliche und weibliche Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit nachgewiesener pAVK und einer geplanten arteriellen Rekonstruktion.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen eine präoperative Blutentnahme nicht möglich war oder die vor weniger als 30 Tagen an einer anderen klinischen Studie teilgenommen hatten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholabhängigkeit, bestehende maligne Erkrankungen und die Unfähigkeit, die Erfordernisse einer klinischen Prüfung zu erfüllen (z.B. schwere Erkrankung mit einer Lebenserwartung < 1 Jahr).

3.3 Durchführung der Studie

3.3.1 Datenerhebung vor der Operation (Visite1)

Nach ausführlicher Aufklärung und Beantwortung aller Fragen wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Vor der geplanten arteriellen Rekonstruktion wurden erfasst:

- Geburtsjahr, Geschlecht, Patientenummer
- Ausprägung der pAVK (Stadium nach Fontaine)
- Aktuelle Operationsindikation
- Art, Lokalisation und Funktionsdauer vorheriger arterieller Rekonstruktionen
- Begleiterkrankungen (arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung, pAVK, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, sonstiges)
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Rauchen, positive Familienanamnese)
- Aktuelle Medikation einschließlich antithrombotischer Medikation

Des Weiteren wurden bestimmt:

- die standardisierte Gehstrecke
- die Dopplerdrücke der unteren Extremitäten und der Knöchel-Arm-Index

Folgende für die Gerinnung relevante Laboruntersuchungen wurden veranlasst:

- Blutbild, CRP
- Quick, PTT, Fibrinogen, Antithrombin
- Faktor VIII, Protein C, Protein S, Faktor-V-Mutation, Faktor-II-Mutation
- Plasminogenaktivatorinhibitor
- Homocystein
- Lipoprotein(a)
- Lupusantikoagulans, Cardiolipin- und Beta-2-Glykoprotein-Antikörper

Von jedem Patienten wurde je eine Plasma-, Serum- und EDTA-Probe bei -80°C tiefgefroren, um sie für eventuelle spätere Gerinnungsuntersuchungen zur Verfügung zu haben.

3.3.2 Postoperative Nachbeobachtung

Alle Patienten erhielten postoperativ eine medikamentöse Therapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS oder Clopidogrel) oder eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon. Die Entscheidung einer eventuellen Modifikation der antithrombotischen Therapie traf der behandelnde Arzt nach klinischen Kriterien. Die Studie nahm keinerlei Einfluss auf die Therapie.

Die Patienten wurden postoperativ 24 Monate nachbeobachtet. Wir erfassten die Frühverschlüsse der arteriellen Rekonstruktionen, definiert als Verschlüsse innerhalb von 30 Tagen postoperativ. Als Spätverschluss wurde das Auftreten von Verschlüssen zwischen 31 Tagen und 2 Jahren postoperativ gewertet.

3.3.2.1 Visite 2 (30+/- 5 Tage postoperativ)

Es wurde die Art der arteriellen Rekonstruktion erfasst (z.B. femoro-poplitealer Bypass) sowie das hierbei verwendete Material (native Vene oder Kunststoff). Zudem wurde das Ergebnis der Operation mittels intraoperativer Angiografie, standardisierter Gehstrecke und Dopplerdrücken der betroffenen Extremität registriert und gegebenenfalls das Auftreten eines Frühverschlusses dokumentiert.

3.3.2.2 Visiten 3 bis 5

Die Nachbeobachtungen erfolgten 3, 12 und 24 Monate nach der Operation. Folgende Daten wurden zu den angegebenen Zeitpunkten erhoben:

- Funktionsbeurteilung der arteriellen Rekonstruktion mittels klinischer Beurteilung, Messung des Knöchel-Arm-Index und der standardisierten Gehstrecke
- Kontrolle der Gerinnungsparameter und Thrombophiliefaktoren (Quick, PTT, Fibrinogen, Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-Antikörper, Beta-2-Glykoprotein-Antikörper, D-Dimer)
- Verlaufsdokumentation der antithrombotischen und sonstigen Begleitmedikation

Sollte innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein akuter Verschluss der arteriellen Rekonstruktion aufgetreten sein, wurden wenn möglich in einer zusätzlichen Visite folgende Daten dokumentiert:

- Ursache des Verschlusses
- Ggf. Art der Intervention (Lyse, Thrombektomie)
- Ggf. Art und Lokalisation einer neuen arteriellen Rekonstruktion
- Postoperative Komplikationen
- Zeitpunkt des Verschlusses
- Veränderung der antithrombotischen Medikation
- Kontrolle der Gerinnungsparameter und Thrombophiliefaktoren (Quick, PTT, Fibrinogen, Lupusantikoagulans, Cardiolipin-Antikörper, Beta-2-Glykoprotein-Antikörper, D-Dimer)

Die Diagnose eines Verschlusses der arteriellen Rekonstruktion wurde mittels farbcodierter Duplexsonografie oder Angiografie gestellt.

3.4 Labormethoden:

Nach Abnahme wurden die Blutproben innerhalb von 3 Stunden bearbeitet und analysiert. Ein Teil der Proben wurde für eventuelle spätere Analysen innerhalb von 3 Stunden zentrifugiert und bei -20°C tiefgefroren.

Als sogenannte Globaltests des plasmatischen Gerinnungssystems wurden die Thromboplastinzeit (Quick, INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bestimmt.

Parameter:	Thromboplastinzeit (INR)
Gerät:	BCS
Hersteller:	Firma Dade Behring
Methode:	Clotting Test/ photometrische Messung

Reagenzien: Dade Innovin
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Durch Inkubation des Plasmas mit der optimalen Menge an Thromboplastin und Calciumionen wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst und anschließend die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels gemessen. Die Umrechnung in die INR erfolgt mit Hilfe der entsprechenden Kalibrationskurve.
Normwert: 0,86 – 1,17

Parameter: **aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)**

Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting Test/ photometrische Messung
Reagenzien: Pathromtin SL
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge an Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator führt zur Aktivierung von Faktoren des endogenen Gerinnungssystems. Durch Zugabe von Calciumionen wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst. Gemessen wird die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels.
Normwert: 25,9 – 36,6 sec

Als Inhibitoren der plasmatischen Gerinnung wurden die Antithrombin-Aktivität, Protein-C-Aktivität und Protein-S-Aktivität gemessen.

Parameter: **Antithrombin-Aktivität**

Gerät: BCS
Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: kinetischer Farbtest
Reagenzien: Berichrom Antithrombin III (A) und Thrombin Reagenz
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Thrombinhaltiges Reagenz wird mit dem Plasma gemischt. Damit die Wirkung des Antithrombin schneller und stärker abläuft, wird Heparin dazu gegeben. Ist viel Antithrombin im Plasma, wird ein großer Teil des Thrombins gehemmt, ist wenig im Plasma wird das Thrombin kaum gehemmt. Der Rest des Thrombins wird in einem kinetischen Farbtest bestimmt.

Normwert: 70-140%

Parameter: **Protein C-Aktivität**

Gerät: BCS

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: kinetischer Test

Reagenzien: Berichrom Protein C-Aktivator

Hersteller: Firma Dade Behring

Durchführung: Mit dem Protein C-Aktivator-Reagenz wird Protein C aktiviert. Das aktivierte Protein wird dann mit einem kinetischen Test gemessen.

Normwert: 70-140%

Parameter: **Protein S-Aktivität**

Gerät: BCS

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: Clotting Test/ photooptische Methode

Reagenzien: ProteinS-Mangelplasma, Faktor Va

Hersteller: Firma Roche

Durchführung: Verdünntes Patientenplasma wird mit Protein-S-Mangelplasma, aktiviertem Protein C und aktiviertem Faktor V (Firma Roche) inkubiert. Durch Zugabe von Calciumchlorid wird die Gerinnung ausgelöst. Die gemessene Gerinnungszeit ist ein Maß für die Protein-S-Aktivität, die an der Eichkurve abgelesen wird.

Normwert: männlich: 65%- 145%, weiblich: 50%-120%

Molekulargenetische Untersuchungen wurden im Hinblick auf das Vorliegen einer Faktor-V (G1691A)-Mutation und Faktor II (G20210A)-Mutation durchgeführt.

Parameter: **Faktor-V (G1691A)-Mutation**

Gerät: Light Cycler

Hersteller: Firma Roche Diagnostics

Methode: PCR mit Hybridisierung und Schmelzkurvenanalyse

Reagenzien: Light Cycler Faktor V Leiden Mutation Detection Kit

Hersteller: Molecular Biochemicals

Parameter: **Faktor-II (G20210A)-Mutation**

Gerät: Light Cycler

Hersteller: Firma Roche Diagnostics

Methode: PCR mit Hybridisierung und Schmelzkurvenanalyse

Reagenzien: Light Cycler Prothrombin Mutation Detection Kit

Hersteller: Firma Roche Molecular Biochemicals

Als Antiphospholipid-Antikörper wurden das Lupus-Antikoagulans und Cardiolipin-Antikörper bestimmt.

Parameter: **Lupusantikoagulans**

Gerät: BCS

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: Clotting Test/photooptischer Test

Reagenzien: LA 1 Screening Reagenz (Russels Viper Venom)
LA 2 Bestätigungsreagenz (Russels Viper Venom)

Hersteller: Firma Dade Behring

Durchführung: Ein Enzym aus dem Gift der Russel's Viper aktiviert den Faktor X zu Xa. Zusammen mit Faktor Va führt dies in einer phospholipidabhängigen Reaktion zu einer Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin, das dann die Gerinnung auslöst. In Anwesenheit von Lupusantikoagulans wird die Thrombinbildung verzögert. Liegt die Gerinnungszeit oberhalb des Referenzbereiches, wird LA2 als Bestätigungstest genutzt, der einen Überschuss an Phospholipiden zur Neutralisierung des Lupusantikogulans enthält.

Normwert: <1,3; 1,3-1,5 schwach positiv, > 1,5 stark positiv

Parameter: **Anticardiolipin-Antikörper-IgG und -IgM**

Methode: Enzymimmunoessays

Hersteller: Firma Imtec Immundiagnostika GmbH

Durchführung: Cardiolipin-Antikörper aus dem Patientenserum reagieren mit dem Cardiolipin und Beta-2-Glykoprotein1 auf beschichteten Microtiterstreifen. In einem zweiten Schritt erfolgt der Nachweis durch eine Reaktion mit einem enzymmarkierten zweiten Antikörper, der gegen das humane IgG bzw. IgM gerichtet ist und mit Enzymperoxidase gekoppelt ist. Nach Zugabe einer Substratlösung entwickelt sich ein Farbstoff, dessen Intensität proportional der Konzentration der Antikörper ist.

Normwert: Anti-Cardiolipin-IgG: <48 U/l; Anticardiolipin IgM: <44 U/l.

Parameter: **Anti-Beta-2-Glykoprotein1-Antikörper IgG und IgM**

Methode: Enzymimmunoassays

Hersteller: Firma Imtec Immundiagnostika GmbH

Durchführung: Das Prinzip des Tests beruht auf der Immobilisation von Beta-2-Glykoprotein an eine feste Phase (Polystyren) und anschließender Bindung der Autoantikörper. Der Nachweis erfolgt mittels eines enzymmarkierten zweiten Antikörpers, der gegen humanes IgG bzw. IgM gerichtet und mit dem Enzym Peroxidase gekoppelt ist. Nach Zugabe einer Substratlösung entwickelt sich ein Farbstoff, dessen Intensität proportional der Konzentration der Antikörper ist.

Normwert: <7 U/ml

Folgende weitere Gerinnungsfaktoren wurden gemessen: Fibrinogen, Faktor-VIII-Aktivität, Lipoprotein (a), Homocystein, Plasminogenaktivatorinhibitor.

Parameter: **Fibrinogen**

Gerät: BCS

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: Clotting Test/ photooptische Messung nach Clauss

Reagenzien: Multifibrin U Testkit

Hersteller: Firma Dade Behring

Durchführung: Plasma wird mit einem Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt dabei weitgehend vom Fibrinogengehalt der Probe ab.

Normwert: 190-390 mg/dl

Parameter: **Faktor-VIII-Aktivität**

Gerät: BCS

Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: Clotting Test/ photooptische Messung
Reagenzien: Gerinnungsfaktor VIII Mangelplasma
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Patientenplasma wird mit Faktor-VIII-Mangelplasma gemischt, dadurch hängt die gemessene Gerinnungszeit im Prinzip nur von der Aktivität des Faktors VIII im Plasma ab.
Normwert: 70-150% Klinisch signifikant: > 200%

Parameter: **Lipoprotein(a)**
Gerät: BN II
Hersteller: Firma Dade Behring
Methode: partikelverstärkte Nephelometrie
Reagenzien: N Latex LP (a) Reagenz
Hersteller: Firma Dade Behring
Durchführung: Mit Antikörpern markierte Polystyrolpartikel agglutinieren bei Vorhandensein von Lipoprotein(a). An den Agglutinaten wird eingestrahktes Licht gestreut. Die Intensität ist abhängig von der Menge des Substrates.
Normwert: <50 mg/dl

Parameter: **Homocystein**
Gerät: HPLC-Anlagen mit Fluoreszenzdetektor
Hersteller: Chromeleon
Methode: HPLC (Hochdruck-flüssig-Chromatographie)

Reagenzien: Homocystein
Hersteller: Chromsystem
Durchführung: Durch einen Reaktionsschritt wird Homocystein aus einer Proteinbindung freigesetzt und nach einem Fällungsschritt einer Vorsäulenderivatisierung unterzogen.
Normwert: < 15 µmol/l

Parameter: **Plasminogenaktivatorinhibitor (PAI)**

Gerät: BCS

Hersteller: Firma Dade Behring

Methode: kinetische Farbmessung

Reagenzien: Berichrom PAI

Hersteller: Firma Dade Behring

Durchführung: PAI inaktiviert die der Probe zugegebene Urokinase. Die Restaktivität der Urokinase wird über die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin bestimmt, das wiederum ein chromogenes Substrat abspaltet.

Normwert: <4,6 U/ml

Daneben wurde bei allen Patienten ein kleines Blutbild und CRP bestimmt.

Parameter: **kleines Blutbild**

Gerät: ADVIA

Hersteller: Firma Bayer

Methode: Zellzählung, Messung des MCV mittels Streulichtmethode, Messung des Hämoglobins mittels Cyanmethhämoglobin

Reagenzien: CBC Time Pack

Hersteller: Firma Bayer

Durchführung: Die Messung des Hämoglobins mit Cyanmethhämoglobin.

Normwert: Hämoglobin weiblich: 12,0-15,4 g/dl; männlich: 14 – 18 g/dl

Thrombozyten: 150-420 G/l

Parameter: **CRP**

Gerät: Modular

Hersteller: Firma Roche

Methode: Turbidimetrie (immunologischer Trübungstest)

Reagenzien: Tina Quant CRP LX

Hersteller: Firma Roche

Durchführung: Anti-CRP-Antikörper reagieren mit dem Antigen aus der Probe unter Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. Dieser wird nach der Agglutination turbidimetrisch gemessen.

Normwert: <5 mg/l

3.5 Klinische Untersuchungen

3.5.1 Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index; ABI)

Am liegenden Patienten wird an beiden Armen der Blutdruck gemessen, wobei der mittlere systolische Wert in die Berechnung einfließt. An den Beinen wird der systolische Blutdruck bei liegendem Patienten dopplersonografisch bestimmt, jeweils über der A. tibialis anterior und A. dorsalis pedis. Der höhere Wert fließt in den Index ein, der für jedes Bein getrennt berechnet wird (max. Druck der Aa. tibialis anterior bzw. dorsalis pedis/mittlerer systolischer Druck der Aa. brachialis).

Am liegenden Patienten entspricht der systolische Blutdruck in den Unterschenkelarterien dem in der A. brachialis bzw. liegt etwas höher. Ein Knöchel-Arm-Index von < 0,9 gilt daher als pathologisch und weist mit einer Sensitivität von ca. 95% auf eine pAVK hin (42). Er eignet sich ebenfalls als Screening-Parameter zur

Verlaufskontrolle bei bekannter pAVK bzw. nach arterieller Rekonstruktion. Nicht aussagekräftig ist die Untersuchung bei Patienten mit Mediasklerose der Arterien, da hier falsch hohe Indizes bestimmt werden (Inkompressibilität der Gefäße).

3.5.2 Standardisierte Gehstrecke

Der Test erfolgt auf dem Laufband, bei einer Geschwindigkeit von 3 km/h und einer Steigung von 12%. Hierbei wird für die schmerzfreie Gehstrecke der Zeitpunkt der ersten Beschwerden registriert, für die maximale Gehstrecke der Zeitpunkt des Abbruchs der Belastung.

Der Test ermöglicht eine genauere Zuordnung der Stadien IIa und IIb nach Fontaine, da die subjektive Einschätzung der Patienten oft erheblich von der gemessenen Gehstrecke abweicht. Geeignet ist er ebenfalls zur Funktionsbeurteilung (Verlaufskontrolle) nach erfolgter Bypassoperation. Für Patienten in Stadium III oder IV (Ruheschmerz bzw. ischämische Läsion) ist er kontraindiziert.

3.6 Statistische Auswertung

3.6.1 Statistische Analyse

Betrachtete Zielgrößen sind Veränderungen der Thrombophiliefaktoren vor der Anlage des Bypasses und die Veränderungen der Antiphospholipid-Antikörper zu verschiedenen Follow-up-Zeitpunkten gegenüber dem Ausgangswert sowie die Funktionsdauer der arteriellen Rekonstruktionen. Laborparameter wurden gegebenenfalls zur Symmetrierung der Verteilung logarithmiert.

Die Laborparameter wurden zeitpunktweise in Kovarianzanalysen unter Einbeziehung der Baseline-Parameter auf Veränderungen untersucht. Zur Variablenselektion kam ein F-Test-basiertes Rückwärtseleiminationsverfahren zur Anwendung.

Zur Analyse der Zielgröße „Funktionsdauer“ wurde ein analoges Cox-Modell herangezogen.

Für die Zielgröße „Anzahl der Bypassverschlüsse innerhalb von 2 Jahren postoperativ“ wurde eine zur Cox-Regression analoge Poisson-Regression durchgeführt.

3.6.2 Fallzahlplanung

Die erforderlichen Angaben für eine belastbare Powerkalkulation im Cox-Modell liegen nicht vor. Es wurde deshalb eine Powerkalkulation auf der Basis eines Exponentialmodells vorgenommen. Demnach kann mit einem Stichprobenumfang von 200 und einem zweiseitigen Alpha von 5% eine Verkürzung der Funktionsdauer um 25% mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% (Power) statistisch nachgewiesen werden. Damit ist der ins Auge gefasste Stichprobenumfang angemessen, um klinisch relevante Einflüsse auf die Funktionsdauer der Bypässe nachzuweisen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse Teil I: deskriptive Statistik

4.1.1 Patientencharakteristika

4.1.1.1 Patientenanzahl, Patientenalter und Geschlechtsverteilung

Im Zeitraum von März 2005 bis Oktober 2007 wurden 65 konsekutive Patienten mit pAVK und geplanter arterieller Rekonstruktion für die Studie „gescreent“. Die geplante Fallzahl von 200 Patienten konnte aufgrund von Rekrutierungsproblemen innerhalb des Studienzeitraumes allerdings nicht erreicht werden.

Von diesen 65 Patienten wurden 55 in die Studie eingeschlossen. Zehn Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht: Acht Patienten erhielten keinen Bypass sondern eine andere Therapie, ein Patient wurde mit einem heparinisierten Bypass versorgt. Ein weiterer Patient zog seine Einwilligung für die Studie zurück.

Die untersuchten Personen waren bei Einschluss in die Studie zwischen 40 und 82 Jahre alt. Das mediane Alter betrug 61 Jahre. Es wurden 47 männliche (85,5%) und 8 weibliche (14,5%) Patienten untersucht.

4.1.1.2 Nachbeobachtungszeit

Die Patienten wurden postoperativ für 2 Jahre (730 Tage) bzw. bis zum Bypassverschluss nachbeobachtet. Dabei lag der kürzeste Zeitraum bei 12 Tagen; im Mittel wurden die Patienten 524,7 Tage nachbeobachtet. In dieser Zeit verstarben drei Patienten aus nicht kardiovaskulären Ursachen.

Tabelle 3.1.: Nachbeobachtungszeit

	N	Fehlend	%	MW	STD	MIN	Q25	MED	Q75	MAX
Follow-up (Tage)	55	0	0	524,7	273,21	12	279,5	730	730	730

4.1.1.3 Erkrankungsstadium, Begleiterkrankungen, Risikofaktoren

Die Indikation zur Operation wurde bei 50 Patienten (90,9%) im pAVK-Stadium IIb nach Fontaine, bei 3 Patienten (5,5%) im pAVK-Stadium III und 2 Patienten (3,6%) im pAVK-Stadium IV nach Fontaine gestellt.

Ein arterieller Hypertonus fand sich bei 85,5% der untersuchten Patienten. Bei fast 70% fand sich begleitend eine Hyperlipidämie, bei 36,4% bestand eine koronare Herzerkrankung und bei ca. 30% der Patienten ein Diabetes mellitus. Ein Schlaganfall war zuvor bei 4 Patienten (7,3%) aufgetreten.

Als weiterer Risikofaktor bestand bei 49 Patienten (90,0%) ein aktueller oder früherer Nikotinabusus.

Anamnestisch hatten 5 Patienten (9,1%) ein thrombembolisches Ereignis und 10 Patienten (18,2%) diesbezüglich eine positive Familienanamnese. Erfasst wurden hierbei venöse Thrombosen sowie im Alter von <65 Jahren aufgetretene Myokardinfarkte und Schlaganfälle. Die genauen Zahlen sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3.2.: Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

	% von gesamt	n	gesamt n
Arterieller Hypertonus	85,5	47	55
Hyperlipidämie	69,1	38	55
Koronare Herzkrankheit	36,4	20	55
Diabetes mellitus	27,3	15	55
Schlaganfall	7,3	4	55
Aktueller Nikotinabusus	53,2	29	55
Früherer Nikotinabusus	36,3	20	55
Thromboembolie	9,1	5	55
Pos. Familienanamnese für Thromboembolie	18,2	10	55

4.1.1.4 Präoperative Begleitmedikation

Entsprechend den Begleiterkrankungen wurden die Patienten mit verschiedenen Antihypertensiva, Cholesterinsynthesehemmern und Diuretika behandelt.

Zudem erhielten die meisten Patienten bereits eine gerinnungshemmende Therapie. Indikation hierfür war nicht nur die pAVK, sondern auch das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, ein stattgehabter Schlaganfall und /oder bekanntes Vorhofflimmern.

Die Einzelheiten sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3.3.: Präoperative Begleitmedikation

	% von gesamt	n	gesamt n
Betablocker	47,3	26	55
Ca-Antagonisten	32,7	18	55
ACE-Hemmer	43,6	24	55
AT1-Blocker	12,7	7	55
Diuretika	45,5	25	55
CSE-Hemmer	40,0	22	55
ASS	67,3	37	55
Clopidogrel	12,7	7	55
Phenprocoumon	20,0	11	55

4.1.2 Charakteristika der arteriellen Rekonstruktionen

4.1.2.1 Bypasslokalisation

Fünf Patienten wurden mit einem aortofemoralem Bypass versorgt. Bei jeweils vier Patienten wurde ein iliacofemoraler bzw. femorocruraler Bypass angelegt. Je ein Patient erhielt einen iliacoprofundalen bzw. femorofemoralem Bypass.

Die häufigste arterielle Rekonstruktion, die bei 40 Patienten (72,7%) zum Einsatz kam, war ein femoropoplitealer Bypass, wie nachfolgende Tabelle zeigt.

Tabelle 3.4: Bypasslokalisation

Lokalisation	% von gesamt	n	Gesamt n
aortofemoral	9,1	5	55
iliacofemoral	7,3	4	55
iliacoprofundal	1,8	1	55
femorofemoral	1,8	1	55
femoropopliteal	72,7	40	55
femorocrural	7,3	4	55

4.1.2.2 Bypassmaterial

In 49 Fällen (89,1%) wurde PTFE für die arterielle Rekonstruktion verwendet (einmalig in Kombination mit einem Venenbypass), 6 Patienten erhielten einen autologen Venenbypass.

Hierbei betragen die Durchmesser der verwendeten synthetischen Gefäßprothesen zwischen 6 und 8 mm.

Tabelle 3.5: Verwendetes Bypassmaterial

	% von gesamt	n	Gesamt n
PTFE/ comp.	89,1	49	55
Vene	10,9	6	55

Bei 33 Patienten (60,0%) wurde erstmals eine arterielle Rekonstruktion durchgeführt, 31 Patienten dieser Gruppe erhielten einen PTFE-Bypass.

Siebzehn Patienten (30,9%) hatten zum Operationszeitpunkt bereits PTFE im Körper. In der Regel war dies im Rahmen einer vorhergehenden Bypass-Operation verwendet worden.

In der Gruppe der Patienten, die später einen Bypassverschluss erlitt, wurde bei 7 Patienten (50%) erstmals ein Bypass angelegt und dabei ausschließlich PTFE verwendet. Vier Patienten (28,6%) dieser Gruppe hatten bereits zuvor einen PTFE-Bypass erhalten.

Tabelle 3.6.: Erstanlage eines Bypass bzw. PTFE-Bypass gesamt und bei Pat. mit folgendem Bypassverschluss

	% von gesamt	n	gesamt n	% bei Bypassverschluss	n	Gesamt n bei Bypassverschluss
Erstanlage eines Bypass	60,0	33	55	50	7	14
Erstanlage PTFE-Bypass	93,9	31	33	100	7	7
PTFE bereits vorhanden	30,9	17	55	28,6	4	14

4.1.2.3 Funktionsdauer der arteriellen Rekonstruktionen

Im Beobachtungszeitraum kam es bei 14 Patienten (25,5%) zu einem Bypassverschluss. Diese traten zwischen 16 und 703 Tagen postoperativ auf.

Es wurden ein Frühverschluss (innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ) und 13 sogenannte Spätverschlüsse (später als 30 Tage postoperativ) beobachtet.

Die Verschlüsse betrafen ausschließlich Prothesenbypässe und den kombinierten PTFE-/Venenbypass.

Tabelle 3.7: Verschlüsse der arteriellen Rekonstruktionen

	% von gesamt	n	gesamt n
Bypassverschluss	25,4	14	55
Frühverschluss (<30d)	1,8	1	55
Spätverschluss (>30d)	23,6	13	55

Innerhalb der ersten 6 Monate nach arterieller Rekonstruktion traten 6 Verschlüsse (42,8%) und innerhalb des ersten Jahres nach der Operation 12 der insgesamt 14 Bypassverschlüsse (85,7%) auf, wie in Abbildung 3.1. dargestellt. Insgesamt entspricht die Verschlussrate in etwa der in der Literatur angegebenen (14; 15).

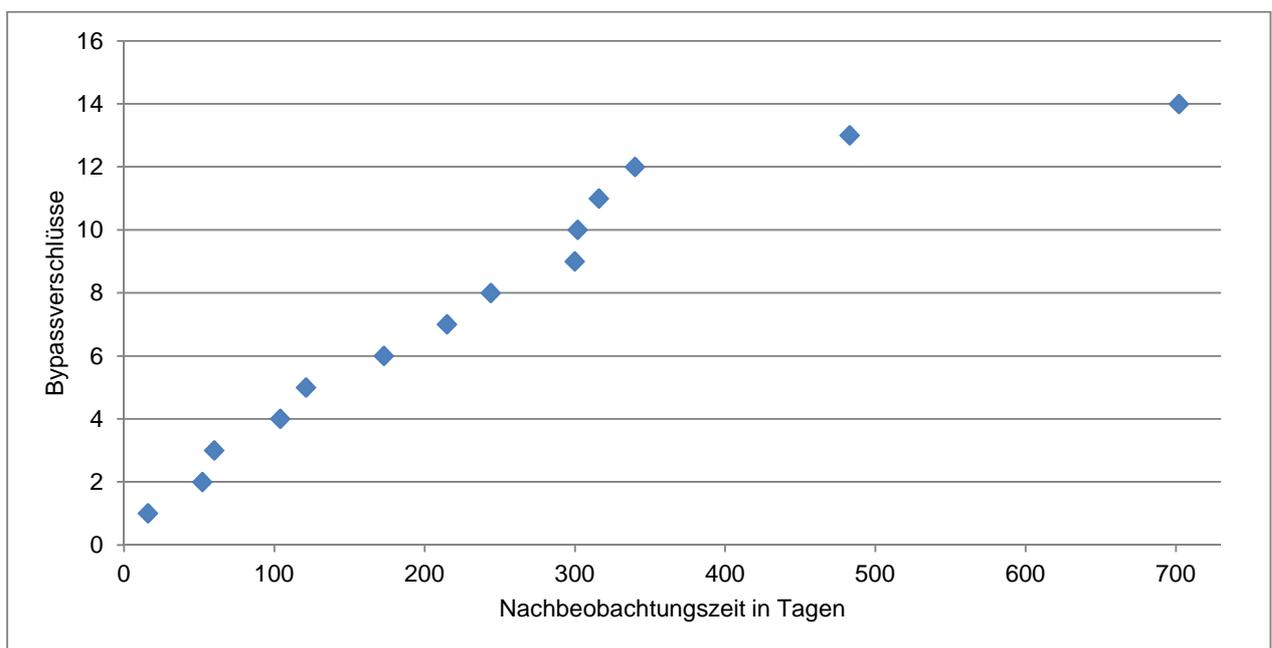


Abbildung 3.1: Bypassverschlüsse absolut im Beobachtungszeitraum; x-Achse: postoperativer Beobachtungszeitraum in Tagen, y-Achse: Anzahl der Bypassverschlüsse

4.1.2.4 Postoperative gerinnungshemmende Therapie

Alle Patienten erhielten postoperativ eine gerinnungshemmende Therapie. Die meisten wurden mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt. 31 Patienten (56,3%) erhielten ASS und 7 Patienten (12,7%) Clopidogrel.

Eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon mit einem Ziel-INR von 2,0 bis 3,0 wurde bei 17 Patienten (30,9%) vorgenommen.

Die genauen Zahlen, getrennt für Patienten mit und ohne Bypassverschluss sind folgender Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 3.8. Postoperative gerinnungshemmende Medikation gesamt und bei Patienten mit Bypassverschluss

Medikation	% von gesamt	n	Gesamt n	% mit Bypassverschluss	n mit Bypassverschluss	Gesamt n mit Bypassverschluss
ASS	56,4	31	55	57,1	8	14
Clopidogrel	12,7	7	55	14,3	2	14
Phenprocoumon	30,9	17	55	28,6	4	14

Die Indikation für eine dauerhafte orale Antikoagulation mit Phenprocoumon bestand unabhängig von der erfolgten Operation bei fünf Patienten wegen bekannten Vorhofflimmerns, bei einem Patienten wegen rezidivierender tiefer Venenthrombosen.

4.1.3 Ergebnisse der Gerinnungsdiagnostik

4.1.3.1 Prävalenz thrombophiler Risikofaktoren

Mindestens ein Laborparameter, der eine Thrombophilie anzeigt, war bei 35 Patienten (63,6%) auffällig. Bei 20 Patienten (36,4%) konnte keine Thrombophilie nachgewiesen werden.

Von den 14 Patienten mit Bypassverschluss wiesen 9 Patienten (64,3%), eine Thrombophilie auf. Bei fünf Patienten mit Bypassverschluss (35,7%) wurde kein thrombophiler Risikofaktor nachgewiesen.

Laborchemische Hinweise auf eine bestehende Thrombophilie fanden sich somit bei Patienten mit Bypassverschluss nicht häufiger als im Gesamtkollektiv.

Tabelle 3.9: Prävalenz thrombophiler Risikofaktoren

	% von gesamt	n	Gesamt n
Thrombophilie bei Bypassverschluss	64,3	9	14
Thrombophilie ohne Bypassverschluss	63,4	26	41

4.1.3.2 Prävalenz der Inhibitorenmängel

Ein Antithrombin- oder Protein-C-Mangel konnte im gesamten Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Bei einem Patienten mit Bypassverschluss fand sich ein Protein-S-Mangel.

Bei Patienten unter oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon wurden Protein C und S nicht bestimmt, da sie als Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren unter dieser Therapie erniedrigt sind.

4.1.3.3 Prävalenz der Prothrombin- und Faktor-V-Mutation

Eine heterozygote Prothrombinmutation wurde bei einem Patienten festgestellt. Eine heterozygote Faktor-V-Mutation wurde bei 4 Patienten (7,3%) gefunden, wobei zwei dieser Patienten einen Bypassverschluss erlitten. Entsprechende homozygote Mutationen konnten nicht nachgewiesen werden.

4.1.3.4 Prävalenz der Faktor-VIII-Erhöhung und Fibrinolysestörung

Die Faktor-VIII-Aktivität war bei 11 Patienten (20,4%) signifikant erhöht (>200%), davon 5 Patienten mit Verschluss des Bypasses.

Bei 14 Patienten (25,9%), davon drei mit Bypassverschluss, fand sich eine Fibrinolysestörung im Sinne eines erhöhten PAI-Werts.

Sechs Patienten (13,0%) wiesen eine Lipoprotein(a)-Erhöhung auf. Bei einem dieser Patienten kam es zum Bypassverschluss.

4.1.3.5 Prävalenz der Antiphospholipid-Antikörper

Ein wiederholt (im Abstand von mindestens 12 Wochen) bestimmtes positives Lupusantikoagulans wurde bei 4 Patienten (7,3%), davon 2 mit Bypassverschluss, erfasst. Grenzwertig positive Werte unter oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon wurden als Interferenz und somit nicht als pathologisch gewertet, ebenso nur einmalig pathologisch gemessene Werte.

Bei 2 Patienten (3,6%) wurden mehrfach erhöhte Cardiolipin-IgG-Antikörper und bei 4 Patienten mehrfach erhöhte Cardiolipin-IgM-Antikörper nachgewiesen. Keiner dieser Patienten erlitt im Beobachtungszeitraum einen Bypassverschluss. Hier wurden analog ebenfalls nur in mindestens 12-wöchigem Abstand bestätigte pathologische Befunde gewertet.

4.1.3.6 Prävalenz der Hyperhomocysteinämie

Der Homocystein-Wert lag bei 11 Patienten (20,4%) im pathologischen Bereich. Bei einem dieser Patienten kam es zum Verschluss der arteriellen Rekonstruktion.

4.1.3.7 Kombination verschiedener thrombophiler Risikofaktoren

Bei insgesamt 14 Patienten (25,4%) wurde eine Kombination verschiedener thrombophiler Risikofaktoren gefunden, wobei fünf dieser Patienten einen Bypassverschluss erlitten.

Tabelle 3.10: Vorhandene thrombophile Risikofaktoren im Gesamtkollektiv und bei Patienten mit Bypassverschluss

Parameter	% von gesamt	n	Gesamt n	% mit Bypassverschluss	n	Gesamt n mit Bypassverschluss
Antithrombin	0	0	52	0	0	14
Protein C	0	0	53	0	0	14
Protein S	2,0	1	51	7,1	1	14
Heterozygote Prothrombinmutation	1,8	1	55	0	0	14
Heterozygote Faktor- V-Mutation	7,3	4	55	14,2	2	14
Faktor VIII	20,4	11	54	35,7	5	14
PAI	25,9	14	54	21,4	3	14
Lipoprotein(a)	13,0	6	46	7,1	1	14
Lupusantikoagulans	7,3	4	55	14,2	2	14
Cardiolipin- Antikörper-IgG	3,6	2	55	0	0	14
Cardiolipin- Antikörper-IgM	7,3	4	55	0	0	14
Homocystein	20,4	11	54	7,1	1	14

4.2 Ergebnisse Teil II: spezielle Statistik mit explorativer Datenanalyse

4.2.1 Einfluss der Thrombophilie auf die Funktionsdauer der arteriellen Rekonstruktionen

In die univariate Analyse gingen 55 Fälle mit insgesamt 28914 Beobachtungstagen ein. Bei 14 Verschlüssen ergab sich damit eine Hazard-Ratio von 17,7 Fällen pro 100 Expositionsjahre. Dabei fand sich kein Einfluss der Thrombophilie auf die Bypassverschlussrate. Die folgende Abbildung zeigt nahezu identische Ereignisraten bei Vorliegen bzw. Nichtvorliegen einer Thrombophilie.

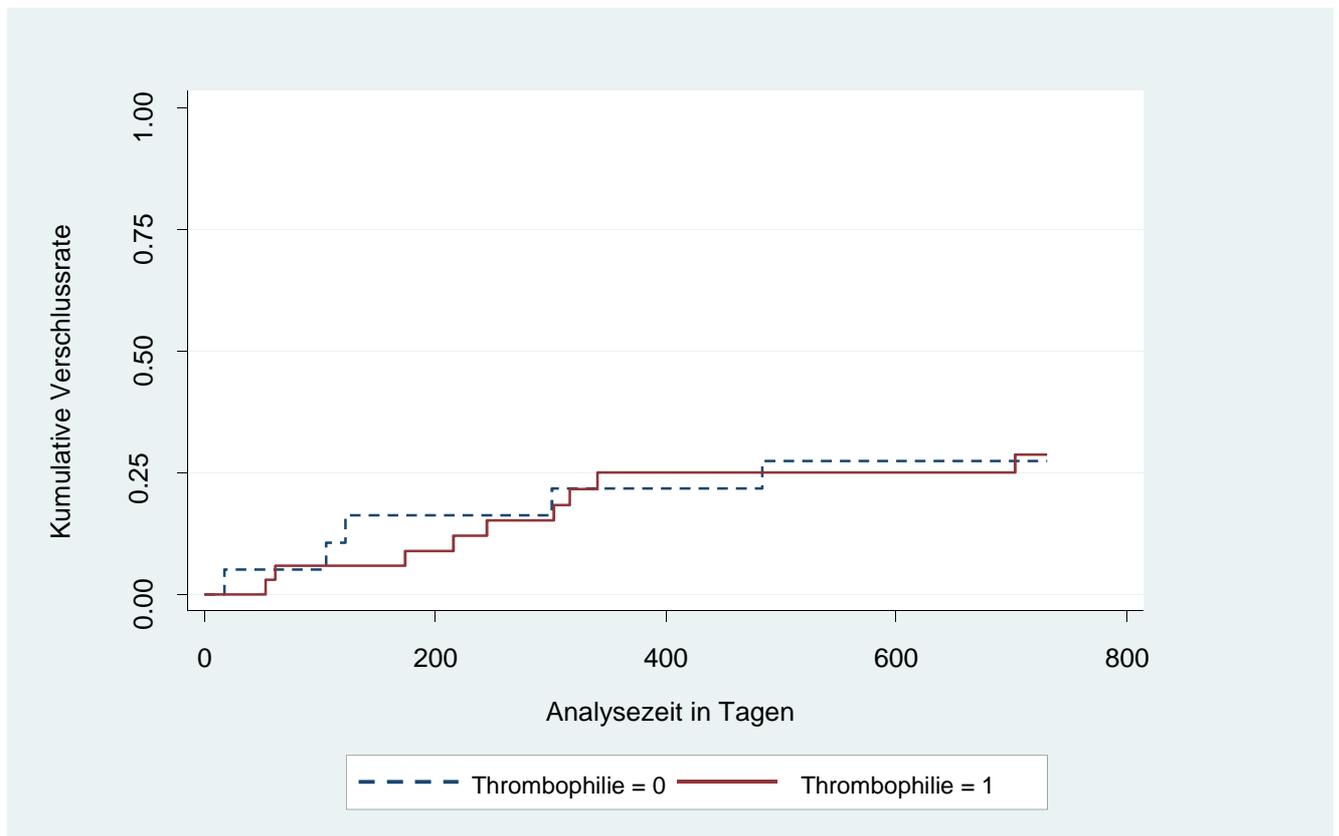


Abbildung 3.2: Kaplan-Meier-Kurve der kumulierten Verschlussrate in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Thrombophilie. x-Achse: Analysezeit in Tagen, y-Achse: Verschlussrate

In der unadjustierten Analyse war die Thrombophilie nicht mit einem erhöhten Risiko für einen Bypassverschluss assoziiert. Die Hazard-Ratio (HR) war mit 0,99 (95% Confidenzintervall 0,33 bis 2,95, $p=0,98$) praktisch nicht vom Wert völliger Risikoidentität ($HR = 1$) zu unterscheiden.

4.2.2 Die multivariate Analyse mit Hilfe des Cox-Modells

Voraussetzung für die multivariate Analyse mit Hilfe des Cox-Modells ist, dass die Hazard Ratio über die Zeit konstant ist. Das heißt, das Ereignisrisiko für die Patientengruppe mit Thrombophilie verhält sich proportional zum Ereignisrisiko der Patientengruppe ohne Thrombophilie. Die Proportional-Hazards-(PH)-Annahme des Cox-Modells war hinreichend erfüllt. Die PH-Annahme wurde nicht abgelehnt ($p=0,396$).

Nach Adjustierung für die bekannten Risikofaktoren Alter, frühere thrombembolische Ereignisse und Familienanamnese wies die Thrombophilie eine leichte, klinisch unbedeutende und weiterhin nichtsignifikante Assoziation mit dem Verschlussrisiko auf. Die Hazard Ratio (HR) war mit 1.09 (95% CI 0.35-3.38, $p=0.89$) weiterhin praktisch nicht vom Wert völliger Risikoidentität ($HR=1$) zu unterscheiden:

Tabelle 3.11: Ergebnisse der adjustierten Analyse Thrombophilie

-t	Hazard Ratio	Std. Err.	P> [z]	[95% Confidenzintervall]	
Alter	0.8042856	0.0468138	0.000	0.7175724	0.9014774
Thrombembolisches Ereignis	5.282634	4.817676	0.068	0.884237	31.55966
Pos. Familienanamnese	0.6084245	0.4360516	0.488	0.1493342	2.478872
Thrombophilie	1.087258	0.6285529	0.885	0.3501433	3.376131

In einer weiter differenzierenden Analyse wurden neun eine Thrombophilie definierende Bedingungen simultan ins adjustierte Cox-Modell aufgenommen, um herauszufinden, inwieweit sie jeweils einzeln mit Risikoerhöhungen assoziiert waren. Die Analyse war von der Vorstellung geleitet, dass bedeutsame Thrombophiliefaktoren im bisher betrachteten Pauschalmodell von weniger bedeutsamen Faktoren hätten maskiert werden können. Bei lediglich drei Faktoren (Faktor-VIII-Erhöhung, Faktor-V-Mutation und Lupusantikoagulans) ergaben sich zunächst rein rechnerisch Risikoerhöhungen. Wegen vereinzelt fehlender Werte sind in diesem Modell nur noch N=54 Patienten, 28861 Beobachtungstage, 13 Verschlüsse enthalten.

Tabelle 3.12: Ergebnisse der adjustierten Analyse einzelner Thrombophiliefaktoren

-t	Hazard Ratio	Std. Err.	P> [z]	[95% Confidenzintervall]	
Faktor-V-Mutation	10.96421	13.56728	0.053	0.9698133	123.9558
Faktor-VIII-Erhöhung	3.778691	2.775134	0.070	0.8957868	15.93962
Lupusantikoagulans	3.434664	3.005032	0.158	0.6182401	19.08145
Alter	0.8126935	0.047563	0.000	0.7246197	0.9114722
Thrombembolisches Ereignis	3.470918	3.217269	0.179	0.5642186	21.35214
Pos. Familienanamnese	1.390797	1.12124	0.682	0.2864428	6.752892

Da dieses Modell noch nicht-signifikante Faktoren enthält, wurde es mit Hilfe einer Rückwärtselimination, in der schrittweise Parameter mit $p \geq 0.15$ aus dem Modell ausgeschlossen wurden, vereinfacht. Das resultierende Modell weist einen starken aber nach herkömmlichen Maßstäben nur grenzwertig signifikanten Risikofaktor (Faktor-V-Mutation) und einen weniger ausgeprägten, aber formal signifikanten Faktor (Faktor-VIII-Erhöhung) aus.

Als wesentlicher Confounder bleibt das Alter mit einem starken Einfluss im Modell: das Verschlussrisiko sinkt demnach um ca. 18% pro Lebensjahr. Jüngere Patienten haben demnach ein erheblich erhöhtes Risiko für einen Bypassverschluss. Festzuhalten bleibt jedoch, dass diese Ergebnisse auf schmaler empirischer Grundlage mit explorativer Statistik erzielt wurden und deshalb lediglich als hypothesengenerierend betrachtet werden sowie nur marginal zur Evidenzfindung beitragen können.

Tabelle 3.13: Ergebnisse der adjustierten Analyse einzelner Thrombophilieparameter nach Ausschluss nichtsignifikanter Faktoren ($p \geq 0.15$)

-t	Hazard Ratio	Std. Err.	P> [z]	[95% Confidenzintervall]	
Faktor-V-Mutation	7.269035	8.407693	0.086	0.7532493	70.14792
Faktor-VIII-Erhöhung	3.624839	2.249767	0.038	1.07396	12.23459
Alter	0.8227385	0.0455837	0.000	0.738076	0.9171123

5 Diskussion

5.1 Prävalenz der Thrombophilie im untersuchten Patientenkollektiv im Vergleich zur Normalbevölkerung

In der Studie war bei keinem Patienten ein Antithrombinmangel oder ein Protein-C-Mangel nachweisbar. Als einziger Inhibitormangel konnte ein Protein-S-Mangel bei einem Patienten der Studie nachgewiesen werden, was der Prävalenz bei Thrombosepatienten nahe kommt, die Prävalenz in der Normalbevölkerung ($< 1\%$) jedoch übersteigt. Dies ist vor allem der kleinen Patientenzahl der vorliegenden Studie geschuldet (21).

Das Vorhandensein einer heterozygoten Faktor-V-Mutation bzw. einer heterozygoten Prothrombinmutation entspricht mit 7,3% bzw. 1,8% im Studienkollektiv in etwa der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (21).

Eine signifikante Faktor-VIII-Erhöhung fand sich bei ca. 20% der Patienten der vorliegenden Studie. Koster et al. wiesen bei 25% der Patienten, die mit einer venösen Erstthrombose auffällig wurden und bei 11% der Kontrollgruppe eine erhöhte Faktor-VIII-Aktivität ($>150\%$) nach (28). Allerdings werteten wir eine Faktor-VIII-Aktivität erst ab $\geq 200\%$ als pathologisch im Sinne einer Thrombophilie, da der Faktor-VIII als Akut-Phase-Protein im Rahmen entzündlicher Prozesse ebenfalls erhöht sein kann und die meisten der Patienten mit leicht über dem oberen Normwert liegender Faktor-VIII-Aktivität ebenfalls erhöhte CRP-Werte aufwiesen.

Es existieren kaum Daten zur Prävalenz eines erhöhten Plasminogenaktivatorinhibitors (PAI) bzw. des PAI-1-4G/5G-Polymorphismus, der mit erhöhten PAI-Werten einhergeht. Sofi et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie an 280 Patienten mit symptomatischer pAVK eine PAI-Erhöhung bei 26,4% und bei 8,9% der Kontrollen (43). Dies entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Van Goor et al. wiesen an 124 Patienten mit ischämischem Schlaganfall bei 50% bzw. 47% der Kontrollen einen PAI-1-4G/5G-Polymorphismus nach (44).

Ein erhöhtes Lipoprotein(a) lag bei 13% der Studienpopulation vor. Von Depka et al. fanden in einer Fall-Kontrollstudie ein erhöhtes Lipoprotein(a) bei 20% der Patienten mit einer tiefen Venenthrombose und bei 7% der Kontrollgruppe (31). In einer weiteren Fall-

Kontrollstudie wurde eine Lipoprotein(a)-Erhöhung bei 39,3 % der pAVK-Patienten und 14,3% der Kontrollen festgestellt (43).

Ein positives Lupusantikoagulans fand sich bei 7,3%, erhöhte Cardiolipin-Antikörper fanden sich bei insgesamt 10,9% der hier untersuchten Patienten. In der Allgemeinbevölkerung werden ein positives Lupusantikoagulans bei 1% bis 8% nachgewiesen, positive Cardiolipin-Antikörper bei 5%. (21). Sartori et al. beschrieben in einer Querschnittstudie das Vorliegen eines positiven Lupusantikoagulans bei ca. 5% der Kontrollgruppe und bei 7,8% bzw. 21,4% der pAVK-Patienten im Stadium II bzw. III und IV nach Fontaine (45).

Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien werteten wir nur mindestens zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen gemessene pathologische Werte als Thrombophiliefaktor, wie es für die Diagnostik eines Antiphospholipid-Syndroms empfohlen wird (34; 46; 21). Ein unter suffizienter oraler Antikoagulation gemessenes grenzwertig positives Lupus-Antikoagulans wurde nicht als pathologisch gewertet. Da orale Antikoagulantien die Bestimmung dieses Wertes beeinflussen, werden hierunter häufig grenzwertig bis moderat erhöhte, falsch positive Werte gemessen.

Eine Hyperhomocysteinämie (ca. 15 - 50 $\mu\text{mol/l}$) wird bei 5% bis 7% der Normalbevölkerung beschrieben (47). Sofi et al. fanden ein erhöhtes Homocystein bei ca. 30% der pAVK-Patienten und bei 12,5% der Kontrollgruppe (43). Im Studienkollektiv lag bei ca. 20% der Patienten eine Hyperhomocysteinämie vor. Ein erhöhter Homocysteinspiegel korreliert unter anderem mit dem Alter, männlichem Geschlecht, Nierenfunktionsstörungen, Vitamin-B12- und Folsäuremangel (39).

5.2 Einfluss der Thrombophilie auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen

Es wurden hier 55 Patienten untersucht, die aufgrund einer pAVK einen peripheren arteriellen Bypass erhielten. Wir führten eine umfangreiche Thrombophiliediagnostik durch, um den Einfluss thrombophiler Risikofaktoren auf die Funktionsdauer der peripheren Bypässe zu untersuchen.

Insgesamt zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Bypassverschlussrate bei Patienten mit oder ohne Vorliegen thrombophiler Risikofaktoren, wobei aufgrund der kleinen Fallzahl nur eine begrenzte Aussage möglich ist.

Eine retrospektive Analyse von Curi et al. widmete sich den Langzeitergebnissen nach peripherer Bypassoperation bei Patienten mit Thrombophilie (41). Die entsprechende Labordiagnostik (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Protein C und S, Antithrombin, Faktor-V-Leiden-Mutation) erfolgte bei nur 82 (18%) der 456 Patienten, die eine elektive Revascularisation in einem Zeitraum von sieben Jahren erhielten. Thrombophile Risikofaktoren lagen bei 13% aller Patienten bzw. 74% der getesteten Patienten vor. Dass diese Laborwerte meist im Zusammenhang mit einem thrombembolischen Ereignis erhoben wurden, könnte zumindest teilweise die hohe Prävalenz erklären. Es zeigte sich eine doppelt so hohe Rate an Frühverschlüssen (< 30 Tage postoperativ) bei Patienten mit Thrombophilie wie bei Patienten ohne Gerinnungsstörung (14% versus 7%, $P=0,06$) und eine ebenfalls signifikant niedrigere Offenheitsrate nach 5 Jahren (41). Aufgrund des kleinen prozentualen Anteils der getesteten Patienten ist die Aussagekraft auch dieser Ergebnisse begrenzt.

5.2.1 Einfluss einzelner thrombophiler Risikofaktoren auf die Funktionsdauer der arteriellen Rekonstruktionen

Eine konsistente Korrelation zwischen dem Vorliegen eines Antithrombin-, Protein-C- oder S-Mangels und arteriellen thrombembolischen Ereignissen konnte bisher nicht sicher nachgewiesen werden. Die meisten dieser Untersuchungen beziehen sich auf das Auftreten von Myokardinfarkten und ischämischen Hirninfarkten. Nur wenige beurteilen das Risiko peripherer arterieller Verschlüsse oder die Progression einer pAVK (48). Dies kann auch durch die geringe Prävalenz dieser Störungen bedingt sein.

Wir fanden einen grenzwertig signifikanten Einfluss einer heterozygoten Faktor-V-Mutation auf die Bypassverschlussrate, der aufgrund der kleinen Patientenzahl nur eingeschränkt zu bewerten ist. Für das Vorliegen einer APC-Resistenz bei heterozygoter Faktor-V-Leiden-Mutation bzw. einer Prothrombinmutation zeigten Kibbe et al. in einer prospektiven Studie an 244 Patienten keinen Zusammenhang mit einer erhöhten Verschlussrate nach peripherer Bypassoperation (49). In weiteren Studien,

allerdings mit kleineren Fallzahlen, wurde ebenfalls kein signifikanter Einfluss einer APC-Resistenz auf die Bypassverschlussrate nach peripherer Revascularisation nachgewiesen (50; 51).

In unserer Untersuchung fanden sich Hinweise auf den möglichen Einfluss einer erhöhten Faktor-VIII-Aktivität auf die Funktionsdauer peripherer arterieller Rekonstruktionen. Trotz der formal bestehenden Signifikanz ist eine Bewertung aufgrund der kleinen Fallzahl nicht sicher möglich. Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen, die sich auf eine persistierende Faktor-VIII-Erhöhung und arterielle thrombotische Ereignisse bei pAVK beziehen (27; 52).

Bank et al. untersuchten retrospektiv 584 erstgradige Verwandte von 177 Patienten mit einer Faktor-VIII-Erhöhung und stattgehabter venöser Thrombose oder frühzeitiger Arteriosklerose. Bei Verwandten mit einer Faktor-VIII-Erhöhung betrug die jährliche Inzidenz für ein erstes arterielles thrombotisches Ereignis 0,29% im Vergleich zu 0,14% bei Verwandten mit normalen Faktor-VIII-Werten (Odds ratio 3,1; Confidenzintervall 1,4 - 6,6), insbesondere das Risiko für eine periphere arterielle Thrombose war erhöht (Odds ratio 8,6; Confidenzintervall 1,6 – 47,6) (27).

Cortellaro et al. zeigten in einer prospektiven Studie an 953 Patienten mit arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen, u.a. 355 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit eine Assoziation von erhöhten Faktor-VIII-Werten und arteriellen thrombotischen Ereignissen wie akute periphere Ischämie oder peripherer Bypassverschluss (52).

5.2.2 Einfluss von Antiphospholipid-Antikörpern auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen

Bei Vorliegen eines nach den Diagnosekriterien des Antiphospholipid-Syndroms mindestens zweimal im Abstand von mindestens 12 Wochen bestimmten Lupus-Antikoagulans oder von Cardiolipin-Antikörpern war kein Einfluss auf die Häufigkeit von Bypassverschlüssen nachweisbar. Keiner der Patienten mit positiven Cardiolipin-Antikörpern erlitt einen Bypassverschluss.

Lee et al. wiesen in einer prospektiven Studie an 262 Patienten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Verschlussrate nach peripherer Bypassanlage bei Vorliegen von Antiphospholipid-Antikörpern nach. Es wurden jedoch im Gegensatz zur vorliegenden Studie hauptsächlich Venenbypässe angelegt, die insgesamt eine längere Funktionsdauer aufweisen (53). Nur ca. 5% dieser Patienten erhielten einen synthetischen Gefäßersatz. Die Bestimmung der Thrombophilieparameter erfolgte anders als in unserer Studie nur einmalig präoperativ bei einem sehr hohen Anteil von Patienten (ca. 90%) im Stadium der kritischen Ischämie zum Operationszeitpunkt. Dies erklärt möglicherweise die ebenfalls sehr hohe Prävalenz (31,6%) der Antiphospholipid-Antikörper, da diese häufig passager vor allem bei Infekten nachgewiesen werden können. Die Antiphospholipid-Antikörper-positiven Patienten waren postoperativ deutlich häufiger mit Warfarin statt einem Thrombozytenfunktionshemmer behandelt worden, was ebenfalls zu einer niedrigeren Bypassverschlussrate beigetragen haben könnte.

In der prospektiven Untersuchung von Ray et al. an 60 Patienten mit pAVK und Bypassoperation lag ein präoperativ positives Lupusantikoagulans siebenfach häufiger in der Patientengruppe vor, die nachfolgend einen Bypassverschluss erlitt. Bei Patienten, bei denen präoperativ bereits ein synthetischer Bypass vorhanden war, wurde viermal so häufig ein positives Lupusantikoagulans nachgewiesen, wie bei nicht vorbehandelten Personen. Ein positives Lupusantikoagulans wurde als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Verschlusses gewertet (34). Allerdings war die Fallzahl der Studie klein und in die Bewertung flossen nur die einmalig präoperativ ermittelten Laborergebnisse ein, so dass angenommen werden muss, dass ein über mindestens 12 Wochen persistierend positives Lupusantikoagulans seltener gemessen worden und damit die Definition eines Antiphospholipid-Syndroms nicht erfüllt worden wäre.

5.3 Einfluss des Bypassmaterials auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen

Venen- und Kunststoffbypässe unterscheiden sich grundsätzlich in der Thrombogenität des Materials. Venöse Bypässe besitzen eine intakte Endothelschicht bzw. kann sich

diese nach Verletzungen bei der Venenentnahme erholen, wohingegen Kunststoffbypässe auch im Verlauf nur selten eine komplette Endothelschicht aufweisen (54; 55). Im Falle des Auftretens einer Intima-Hyperplasie unterscheidet sich diese bei den verschiedenen Materialien ebenfalls: bei venösen Bypässen tritt sie diffus oder fokal auf, bei Kunststoffbypässen geht sie von den benachbarten Arteriengewebe im Anastomosenbereich aus und führt dort zu Stenosierungen.

Bei 49 Patienten (89,1%) der vorliegenden Studie wurde PTFE für die arterielle Rekonstruktion verwendet (einmalig in Kombination mit einem Venenbypass), 6 Patienten erhielten einen autologen Venenbypass. Alle 14 Verschlüsse betrafen PTFE-Bypässe inklusive des kombinierten PTFE-Venenbypass.

Die relativ häufige Entscheidung für PTFE als Gefäßersatz wurde unter anderem durch die hier kürzere Operations- und damit Narkosedauer bei zum Teil schwerwiegenden Begleiterkrankungen der Patienten beeinflusst. Zudem war bei ca. 35% der Patienten bereits mindestens eine Bypassanlage erfolgt und damit standen nicht immer geeignete Venen als Bypassmaterial zur Verfügung.

Für die hier am häufigsten angelegten femoropoplitealen Bypässe zeigten Twine et al. in einem Cochrane Review signifikant bessere Offenheitsraten für autologe Venenbypässe verglichen mit synthetischem Bypassmaterial für arterielle Rekonstruktionen oberhalb des Knies (56). Hierfür wurden 13 randomisierte, kontrollierte Studien, die unterschiedliche Materialien für femoropopliteale Bypässe verglichen, mit insgesamt 2313 Patienten hauptsächlich der Rutherford-Kategorie 3 bis 6 ausgewertet. Zur antithrombotischen bzw. antikoagulatorischen Behandlung in den verschiedenen Studien fehlten die meisten Informationen, was die Aussage insgesamt einschränkt. Dabei werden von Klinkert et al., deren Studie in das Review einfließt, kumulative primäre Offenheitsraten nach 2 Jahren von 77,3% für Venen- und 68,8% für PTFE-Bypässe angegeben (57).

Ebenfalls nach Anlage femoropoplitealer Bypässe verglichen Johnson et al. in einer prospektiven, randomisierten Studie an 752 Patienten die Verwendung von PTFE, Humaner Umbilicalvene und autologer Vene als Bypassmaterial (14). Dabei fanden sie kumulative assistierte primäre Offenheitsraten von 81% für Venen-, 70% für Humane Umbilicalvenen- und 69% für PTFE-Bypässe nach 2 Jahren Nachbeobachtungszeit.

Diese entsprechen in etwa den kumulativen primären Offenheitsraten in unserer Studie von 71,4% für PTFE-Bypässe und von 74,5% für alle Bypässe.

Tangelder et al. werteten im Rahmen der BOA-Studie an 2650 prospektiv untersuchten Patienten die Nichtverwendung von Vene als Bypassmaterial als den stärksten unabhängigen Risikofaktor für einen infrainguinalen Bypassverschluss. Das relative Risiko verglichen mit Venenbypässen lag bei 2,4. Daneben wurden das Erkrankungsstadium der kritischen Ischämie, femorocrurale Bypassanlage und schlechter arterieller Abstrom als unabhängige Risikofaktoren für einen Bypassverschluss identifiziert (55).

Für die negative Korrelation des Alters mit einem Bypassverschluss kommt die stärkere Ausbildung einer intimalen Hyperplasie bei jüngeren Patienten infrage, was sich mit unserer klinischen Erfahrung deckt.

5.4 Einfluss der antithrombotischen Medikation auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen

Eine langfristige antithrombotische Therapie nach Anlage eines peripheren Bypasses wird generell empfohlen (58; 59). Alle hier untersuchten Patienten erhielten bereits präoperativ eine gerinnungshemmende Therapie: ASS, Clopidogrel bzw. beide Thrombozytenaggregationshemmer oder eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon mit einer Ziel-INR von 2 bis 3. Die Indikationsstellung für eine orale Antikoagulation erfolgte aufgrund der Begleiterkrankungen wie Vorhofflimmern oder nach rezidivierenden tiefen Venenthrombosen. Postoperativ wurde diese Medikation gegebenenfalls umgestellt. Eine gerinnungshemmende Therapie erhielten jedoch weiterhin alle Patienten. Es ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede in der Behandlung der Gruppe mit oder ohne Bypassverschluss im Beobachtungszeitraum.

In einem Cochrane Review (update) von Geraghty et al. wurden 14 randomisierte, kontrollierte Studien mit 4970 Patienten nach infrainguinaler Bypassanlage erfasst. Diese verglichen verschiedene gerinnungshemmende Therapien (u.a. orale Antikoagulation versus keine orale Antikoagulation, ASS oder Dipyridamol versus orale Antikoagulation, niedermolekulares Heparin versus ASS und Dipyridamol). Patienten mit einem Venenbypass schienen eher von einer oralen Antikoagulation als von einem

Thrombozytenfunktionshemmer zu profitieren, Patienten mit Prothesenbypass dagegen eher von einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS). Allerdings variierten die einzelnen Studien erheblich, z.B. im Hinblick auf die Ziel-INR der oralen Antikoagulation, der kombinierten Gabe gerinnungshemmender Medikation und der Indikation für die Bypassanlage (60). Weitere große, randomisierte, kontrollierte Studien werden zur weiteren Evaluation gefordert.

Eine große prospektive Studie, die nicht in dieses Review einfluss, ist die Caspar-Studie von Belch et al., die den Einfluss einer Thrombozytenfunktionshemmung mit ASS allein bzw. ASS und Clopidogrel nach erfolgter peripherer Bypassoperation bei pAVK bei 851 Patienten untersuchte. Hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Bypassverschlussrate in beiden Behandlungsarmen (61). Eine Subgruppenanalyse ergab einen möglichen Vorteil einer kombinierten Thrombozytenfunktionshemmung bei Patienten nach Anlage eines Kunststoffbypasses ohne wesentlich gesteigertes Blutungsrisiko. Für Venenbypässe war dieser nicht nachweisbar.

Die wohl bisher größte randomisierte, kontrollierte Studie zu dieser Thematik ist die BOA-Studie, deren Ergebnisse in das Cochrane-Review aufgenommen wurden (62). Hier wurden 2690 Patienten mit infrainguinaler Bypassoperation eingeschlossen und die Rate der Bypassverschlüsse unter oraler Antikoagulation oder ASS erfasst. In beiden Behandlungsarmen gab es zunächst keinen signifikanten Unterschied in der Verschlussrate, auch bezüglich der Bypasslokalisation (femoro-popliteal versus femoro-crural). In einer Subgruppenanalyse wurde ein Vorteil für die orale Antikoagulation bei Venenbypässen und für ASS bei Prothesenbypässen konstatiert. Hier war allerdings die Ziel-INR mit 3,0 bis 4,5 ungewöhnlich hoch angesetzt, was auch die erhöhte Rate an schwerwiegenden Blutungsereignissen unter oraler Antikoagulation erklärt. Diese Ergebnisse lassen sich nicht ohne weiteres auf einen hier gebräuchlichen INR-Zielbereich von 2,0 bis 3,0 übertragen.

5.5 Limitationen der Studie

Ein wichtiger Faktor für eine nur begrenzte Aussagefähigkeit dieser Studie ist die kleine Patientenzahl, die es nicht erlaubt, einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen

einer Thrombophilie und dem auftreten von Bypassverschlüssen zu sichern bzw. auszuschließen.

Die Lokalisation der angelegten Bypässe und damit der Gefäßdurchmesser war sehr unterschiedlich, was ebenfalls Einfluss auf die Verschlusshäufigkeit genommen haben dürfte.

Es wurden zu fast 90% PTFE-Bypässe verwendet, die aufgrund der höheren Thrombogenität insgesamt eine geringere Funktionsdauer als Venenbypässe aufweisen.

Zudem fließen in den komplexen Prozess zwischen Bypassanlage bzw. Indikationsstellung für die Operation und dem möglichem Bypassverschluss viele weitere Faktoren ein: Neben dem Stadium der vorliegenden pAVK, den lokalen Gegebenheiten bei Bypassanlage, eventuellen Voroperationen sowie den technischen Möglichkeiten und Grenzen als auch die medikamentöse Behandlung, zumeist vorhandene Begleiterkrankungen und nicht zuletzt die Compliance der Patienten.

5.6 Schlussfolgerungen

Insgesamt scheint die Thrombophilie einen eher geringen Einfluss auf die Verschlussrate nach peripheren arteriellen Rekonstruktionen zu haben. Auch für einzelne thrombophile Risikofaktoren zeigte sich hier keine klinisch relevante Korrelation zum Auftreten häufigerer Bypassverschlüsse. Ebenso fanden wir keine Hinweise darauf, dass das Auftreten von (mehr als 12 Wochen) persistierenden Antiphospholipid-Antikörpern mit der Verwendung von PTFE als Gefäßersatz korreliert.

Ein obligatorisches Thrombophiliescreening vor geplanter arterieller Rekonstruktion zur Vermeidung potentieller Bypassverschlüsse hätte daher kaum therapeutische Konsequenzen und kann somit nicht generell empfohlen werden.

Allerdings sind die Ergebnisse dieser Studie u.a. durch die kleine Fallzahl beschränkt und sollten durch größere prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien überprüft werden.

6 Literaturverzeichnis

1. **Duvall WL, Vorchheimer DA.** Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. *J Thromb Thrombolysis*. 2004, 17(1):51-61.
2. **Hirsch AT, Haskal Z, Hertzner N, et al.** ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation*. 2006, 113:463-654.
3. **Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, et al.** High prevalence of arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Artherosclerosis*. 2004, 172(1):95-105.
4. **Kunlin J.** Long vein transplantation in treatment of ischemia caused by arteritis. *Rev. Chir.* 1951, 70(7-8):206-35.
5. **Davies MG, Hagen PO.** Pathophysiology of vein graft failure: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Sep, 42 Suppl 1: S19-29.
6. **Neufang, A.** Die Entwicklung biologischer Gefäßprothesen für die Gefäßchirurgie. *Gefäßchirurgie*. 2010, 15:90-100.
7. **Teebken OE, Pichlmaier MA, Brand S, et al.** Cryopreserved arterial allografts for in situ reconstruction of infected arterial vessels. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004, 27:597-602.
8. **Aalders GJ, Vroonhoven TJ van.** Polytetrafluoroethylene versus human umbilical vein in above-knee femoro-popliteal bypass: six-year results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg*. 1992, 16(6):816-23.
9. **Cooley DA, Creech O Jr, D Bakey ME.** Surgical treatment of dissecting aneurysm. *J Am Med Assoc*. 1956, 162(18): 1654-7.
10. **Campell CD, Brooks DH, Webster MW et al.** Expanded microporous PTFE as a vascular substitute: A two year follow-up. *Surgery*. 1976, 85:177-183.
11. **Riepe G, Loos J, Imig H et al.** Long-term in vivo alterations of polyester vascular grafts in humans. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997, 13: 540-548.
12. **Greisler HP, Schwarcz TH, Ellinger J et al.** Dacron Inhibition of Arterial Regenerative Activities. *J Vasc surg*. 1986, 3: 747-756.

13. **Geraghty AJ, Welch K.** Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Vol. Jun 15;(6):CD000536. doi: 10.1002/14651858.CD000536.pub2.
14. **Johnson WC, Lee KK.** A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg*. 2000, 32(2):268-77.
15. **Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al.** Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007, 45 Suppl S: 6-67.
16. **Davie EW, Ratnoff OD.** Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964;, 145:1310-2.
17. **MacFarlane RG.** An enzyme cascade in the blood clotting mechanism and its funktion as a biological amplifier. *Nature*. 1964, 202:498-9.
18. **Hoffman M, Monroe DM.** A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001, 85: 958-65.
19. **Egeberg, O.** Thrombophilia Caused by Inheritable Deficiency of Blood Antithrombin. *Scan J Clin Lab Invest*. 1965, 17:92.
20. **Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al.** Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*. 1994;, 87(1):106-12.
21. **Middeldorp, S.** Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011, 2011:150-5. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.150.
22. **Svensson PJ, Dahlbäck P.** Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Eng J Med*. 1994, Feb 24;330(8):517-22.
23. **Bertina RM, Koeleman BP, Koster T et al.** Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. 1994, May 5;369(6475):64-7.
24. **Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP et al.** High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*. 1995, 85(6): 1504-8.

25. **Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH.** A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*. 1996, Nov 15;88(10):3698-703.
26. **Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Bertina RM.** Elevated factor VIII levels and the risk of thrombosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 2001, May;21(5):731-8.
27. **Bank L, Libourel EJ, Middeldorp S, et al.** Elevated levels of FVIII:c within families are associated with an increase risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2005, 3(1): 79-84.
28. **Koster T, Blann AD, Briet E, et al.** Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995, 345(8943): 152-5.
29. **Sartori MT, Danesin C, Saggiorato G, et al.** The PAI-1 gene 4G/5G polymorphism and deep vein thrombosis in patients with inherited thrombophilia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003, 9(4): 299-307.
30. **Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al.** Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation*. 1997, 95(1):59-62.
31. **von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, et al.** Increased lipoprotein(a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood*. 2000, 96(10): 3364-8.
32. **Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S et al.** Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009, Vols. Jul 22; 302(4):412-23.
33. **Galli M.** Phospholipid inhibitors. State of the art. *Haemostaseologie*. 2011, 31(4):243-6; 248; 250.
34. **Ray SA, Rowley MR, Bevan DH et al.** Hypercoagulable abnormalities and postoperative failure of arterial reconstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1997, 13(4):363-70.
35. **Galli M, Comfurius P, Maassen C, et al.** Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet*. 1990, 335(8705): 1544-7.

36. **Homocystein Studies Collaboration.** Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002, 288(16):2015-22.
37. **Ray JG, Kearon C, Yi Q et al.** Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007, 146(11):761-7.
38. **Ray, JG.** Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med*. 1998, 158(19):2101-6.
39. **Welch GN, Localzo J.** Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 1998, 338(15):1042-50.
40. **Jardine MJ, Kang A, Zoungas S et al.** The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012, 344:e3533 doi: 10.1136/bmj.e3533.
41. **Curi MA, Skelly CL, Baldwin ZK et al.** Long-term outcome of infrainguinal bypass grafting in patients with serologically proven hypercoagulability. *J Vasc Surg*. 2003, 37(2):301-6.
42. **Criqui MH, Frontek A, Klauber MR et al.** The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation*. 1985, S. 71(3):516-22.
43. **Sofi F, Lari B, Rogolino A et al.** Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2005, 41(2):255-60.
44. **van Goor ML, Gómez García E, Leebeek F et al.** The plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphism and PAI-1 levels in ischemic stroke. A case-control study. *Thromb Haemost*. 2005, Jan;93(1):92-6.
45. **Sartori M, Favaretto E, Legnani C et al.** Thrombophilic risk factors and peripheral arterial disease severity. *Thromb. Haemost*. 2010, Jul;104(1):71-7.
46. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006, Feb;4(2):295-306.
47. **Fay, WP.** Homocysteine and thrombosis: guilt by association? *Blood*. 2012, Mar 29;119(13):2977-8.

48. **Boekholdt SM, Kramer MH.** Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 2007, Sep;33(6):588-96.
49. **Kibbe MR, Hasset AL, Mc Sherry F et al.** Can screening for genetic markers improve peripheral artery bypass patency? *J Vasc Surg.* 2002, Dec;36(6):1198-206.
50. **Sampran ES, Lindblad B.** The impact of factor V mutation on the risk for occlusion in patients undergoing peripheral vascular reconstructions. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001, Aug;22(2):134-8.
51. **Ouriel K, Green RM, DeWeese JA et al.** Activated protein C resistance: prevalence and implications in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1996, Jan;23(1):46-51.
52. **Cortellaro M, Boschetti C, Confrancesco E et al.** The PLAT Study: hemostatic function in relation to atherothrombotic ischemic events in vascular disease patients. Principal results. PLAT Study Group. Progetto Lombardo Atero-Trombosi (PLAT) Study Group. *Arterioscler Thromb.* 1992, Sep;12(9):1063-70.
53. **Lee RW, Taylor LM Jr, Landry GJ et al.** Prospective comparison of infrainguinal bypass grafting in patients with and without antiphospholipid antibodies. *J Vasc Surg.* 1996, Oct;24(4):524-31.
54. **Landgraf, H.** Longterm treatment of POAD with anticoagulants and platelet inhibitors after endovascular procedures and vascular surgery: what is evidence based? *Haemostaseologie.* 2006, Aug;26(3):239-44.
55. **Tangelder ML, Algra A, Lawson JA et al.** Risk factors for occlusion of infrainguinal bypass grafts. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000, Aug;20(2):118-24.
56. **Twice CP, McLain AD.** Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, May 12;(5).
57. **Klinkert P, Schepers A, Burger DH et al.** Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized, controlled trial. *J Vasc Surg.* 2003, Jan; 37(1):149-55.
58. **Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C et al.** Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012, Feb;141(2 Suppl):e669S-90S.

59. **Deutsche Gesellschaft für Angiologie und Gesellschaft für Gefäßmedizin.** Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *AWMF online*. 2009, AWMF-Register Nr. 065/003.
60. **Geraghty aJ, Welch K.** Antithrombotic agents for preventing thrombosis after infrainguinal arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, Jun 15;(6):CD000536.
61. **Belch JJ, Dormandi J, CASPAR Writing Committee et al.** Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. *J Vasc Surg*. 2010, Oct;52(4):825-33.
62. **Dutch BOA Study Group.** Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet*. 2000, Jan 29;355(9201):346-51.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ABI	ankle-brachial-index
ADP	Adenosindiphosphat
ASS	Acetylsalicylsäure
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
ggf.	gegebenenfalls
HUV	Humane Umbilicalvene
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
INR	international normalized ratio
MAX	Maximalwert
MED	Median
MIN	Minimalwert
MW	Mittelwert
n	Anzahl
PAI	Plasminogenaktivatorinhibitor
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pos.	positiv
PTA	Perkutane Transluminale Angioplastie
PTFE	Polytetrafluorethylen
PTT	aktivierte Thromboplastinzeit
Q	Quartile

STD	Standardabweichung
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
t-PA	tissue plasminogen activator
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Cornelia Kubicek-Hofmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss thrombophiler Risikofaktoren auf die Funktionsdauer arterieller Rekonstruktionen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Berlin, den

10 Danksagung

Hiermit danke ich ganz herzlich allen, die mich auf unterschiedliche und vielfältige Weise bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Landgraf danke ich für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung insbesondere in der Schlussphase.

Herrn Dr. Klamroth gilt mein besonderer Dank für seine kompetente wissenschaftliche Beratung und die sehr gute, unkomplizierte und kontinuierliche Betreuung.

Frau Dr. Fritsche danke ich ganz herzlich für das mehrfache Korrekturlesen, ganz besonders aber für ihre stetige wohlwollende Motivation.

Frau Rothe und dem Team der Gerinnungsambulanz gebührt mein Dank für die Unterstützung bei der Patientenbetreuung und der Datenerfassung.

Herrn Prof. Dr. Wegscheider und Herrn Balzer danke ich für die statistische Beratung und Auswertung der Daten.