

Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) bei Patienten mit Wundheilungsstörung nach erfolgter orthopädischer Fußoperation

Karla Emilie Gemperlein

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Susanne Kossatz

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim
2. Priv.-Doz. Dr. Daniel Reim

Die Dissertation wurde am 28.11.2022 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	6
1.1. Hintergrund.....	6
1.2. Postoperative Wundheilungsstörungen.....	6
1.2.1. Definition von postoperativen Wundheilungsstörungen	6
1.2.2. Physiologie und Pathophysiologie der Wundheilung	7
1.2.3. Epidemiologie von postoperativen Wundheilungsstörungen	8
1.2.4. Risikofaktoren von postoperativen Wundheilungsstörungen	8
1.2.5. Therapie von postoperativen Wundheilungsstörungen	10
1.3. Periphere Arterielle Verschlusskrankheit	10
1.3.1. Definition der pAVK.....	10
1.3.2. Pathophysiologie der Atherosklerose.....	11
1.3.3. Epidemiologie der pAVK	12
1.3.4. Risikofaktoren der pAVK	13
1.3.5. Klassifikation der pAVK.....	15
1.3.6. Therapie der pAVK.....	16
1.3.6.1. Medikamentöse und konservative Therapie der pAVK	17
1.3.6.2. Revaskularisierung.....	18
1.3.7. Interpretation des ABI.....	19
2. Zielsetzung/ Fragestellung	20
3. Methoden	21
3.1. Studiendesign.....	21
3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.1.2. Primäre und sekundäre Zielgrößen.....	23
3.2. Datenerhebung und Patientenkollektive.....	23
3.3. Patientenrekrutierung und Einwilligung	24
3.4. Anamneseerhebung	25
3.5. Einteilung der orthopädischen Operationen	26
3.6. Dokumentation der Wundheilung.....	26
3.7. ABI-Messung am Patienten.....	26
3.8. Statistische Analyse	28

4. Ergebnisse	29
4.1. Deskription der Patientenkollektive	29
4.2. Zusammensetzung der Fallgruppe.....	31
4.3. Zusammensetzung der Kontrollgruppe	32
4.4. Deskription und Vergleich der Studienkollektive	33
4.5. Unterschiede der orthopädischen Erkrankungen und Therapien.....	36
4.6. Prävalenz der pAVK in der Fall- und Kontrollgruppe.....	37
4.7. Klinische Symptomatik der Patienten mit pAVK.....	39
4.8. Lokalisation des abnormalen ABI im Bezug zur OP Seite	40
4.9. Notwendigkeit eines Sekundäreingriffes bei Patienten mit Wundheilungsstörung.....	41
 5. Diskussion	 42
5.1. Diskussion der Methoden.....	42
5.1.1. Studiendesign.....	42
5.1.2. Untersuchungsmethodik.....	43
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	43
5.2.1. Klinische Relevanz der Studie.....	43
5.2.2. Zusammenhang der pAVK mit dem Auftreten von postoperativen Wundheilungsstörungen.....	44
5.2.3. Die pAVK als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Wundheilungsstörungen und die Verteilung von Risikofaktoren in der Fall- und Kontrollgruppe	44
5.2.4. Möglicher pathophysiologischer Mechanismus.....	45
5.2.5. ABI Messung als präoperatives Screening	45
5.2.6. Therapeutische Konsequenzen.....	46
5.3. Ausblick	48
 6. Zusammenfassung	 49
 Eigene Publikation	 50
 Literaturverzeichnis	 51
 Abbildungsverzeichnis	 60

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ABI	Ankle Brachial Index
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
AHA	American Heart Association
ASS	Acetylsalicylsäure
bzw.	beziehungsweise
BMI	Body Mass Index
ca.	circa
CLI	critical limb ischemia
cm	Zentimeter
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
dl	Deziliter
ESC	European Society of Cardiology
HbA_{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HDL	High-Density Lipoprotein
HZ	Hertz
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density Lipoprotein
m	Meter
mg	Milligramm
MI	Myokardinfarkt
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule

n	Anzahl
n.a.	not available
OP	Operation
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SD	Standardabweichung
 syst.	systolisch
TBI	Toe-Brachial-Index
US	United States
vgl.	vergleiche

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Wundheilungsstörungen stellen eine relevante Komplikation nach orthopädischen und unfallchirurgischen Operationen im Fußbereich dar. Neben prozeduralen Aspekten prädisponieren auch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen oder Diabetes für das Auftreten einer postoperativen Wundheilungsstörung (Donley, Philbin et al. 2001, Butterworth, Gilheany et al. 2010, Bettin, Gower et al. 2015, Wiewiorski, Barg et al. 2015). Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) ist ein bekannter Risikofaktor für chronische Wunden und Ulzerationen, sowie für eine verzögerte Wundheilung von traumatischen Läsionen (Chiriano, Bianchi et al. 2010). Sie hat eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung und ist damit von klinischer Relevanz (getABI Study Group 2002). Obwohl übereinstimmende Risikofaktoren für beide Erkrankungen etabliert sind existieren bislang noch keine systematischen Daten, die den Einfluss der pAVK auf die Entstehung von postoperativen Wundheilungsstörungen beschreiben. Auch ein gezieltes pAVK-Screening vor orthopädischen und unfallchirurgischen Fußoperationen wird derzeit nicht regelhaft empfohlen (Meyr, Mirmiran et al. 2017).

1.2. Postoperative Wundheilungsstörungen

1.2.1. Definition von postoperativen Wundheilungsstörungen

Grundsätzlich kann eine postoperative Wundheilungsstörung als verzögerter bzw. atypischer Ablauf der Wundheilung definiert werden. Es besteht eine Abweichung vom physiologischen Heilungsprozess, verursacht durch verschiedene Mechanismen und Störfaktoren (Smola, Eming et al. 2001). Die Kriterien für die Definition einer postoperativen Wundheilungsstörung sind nicht einheitlich definiert. In dieser Studie gelten die Merkmale Dehiszenz, Sekretion und Nekrose bzw. Abszess im Wundbereich nach 21 Tagen postoperativ als Kriterien für eine Wundheilungsstörung.

1.2.2. Physiologie und Pathophysiologie der Wundheilung

Die physiologische Wundheilung lässt sich in drei aufeinanderfolgende Phasen einteilen. Die Phasen überschneiden sich und beeinflussen sich gegenseitig (Mutschler 2012). Die erste Phase wird als Inflammationsphase bezeichnet (Witte and Barbul 1997, Singer and Clark 1999). Initial wird die Gerinnungs- und Komplementkaskade aktiviert und ein Fibrinnetz ausgebildet. Wachstumsfaktoren und Zytokine werden aus den aktivierten Thrombozyten des Gerinnsels freigesetzt (Weise and Schaffer 2000). Durch Chemotaxis wandern vor allem Monozyten, die sich zu Makrophagen differenzieren, und neutrophile Granulozyten in den Bereich der Wunde ein (Sorg, Tilkorn et al. 2017). Proteasen werden vermehrt sezerniert und sorgen für ein endogenes Debridement der Wunde (Smola, Eming et al. 2001). Die Perfusion des Gewebes durch Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität verstärken die Exsudation. Klinisch präsentiert sich dieses Stadium durch die klassischen Entzündungszeichen Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit im Bereich der Wunde (Kujath and Michelsen 2008).

Zwischen dem dritten und siebten Tag beginnt in der Regel die Proliferationsphase (Witte and Barbul 1997, Kujath and Michelsen 2008). Nekrotisches Gewebe und provisorisch gebildete Matrix werden abgebaut und durch ein strukturiertes Granulationsgewebe ersetzt. Für die normale Wundheilung ist dabei das Gleichgewicht synthetisierender und abbauender Mechanismen essentiell (Weise and Schaffer 2000). Das gebildete Granulationsgewebe besteht aus Fibroblasten, Entzündungs- und Endothelzellen, welche die Extrazellulärmatrix produzieren. Die Proliferation epidermaler Zellen im Bereich der Wundränder führt nach und nach zur Kontraktion der Wundränder und letztendlich zum Wundverschluss (Sorg, Tilkorn et al. 2017). Auch die Revaskularisierung findet vorrangig in dieser Phase statt. Die Angiogenese beginnt bereits wenige Stunden nach der Verletzung und dauert den gesamten Prozess der Wundheilung an. Sie stellt einen essentiellen Teil der physiologischen Wundheilung dar (Sorg, Tilkorn et al. 2017).

Das letzte Stadium der Wundheilung, die Phase der Wundmodulation, kann bis zu einem Jahr andauern (Weise and Schaffer 2000). Umbau- und Restrukturierungsprozesse stehen hier im Vordergrund. Nach epitheliale Wundverschluss wird in diesem Stadium ein zellarmes, matrixreiches Narbengewebe aufgebaut. Die Reifung von Kollagen führt dabei zu einer Zunahme von Reißfestigkeit und Elastizität der Wunde (Kujath and Michelsen 2008).

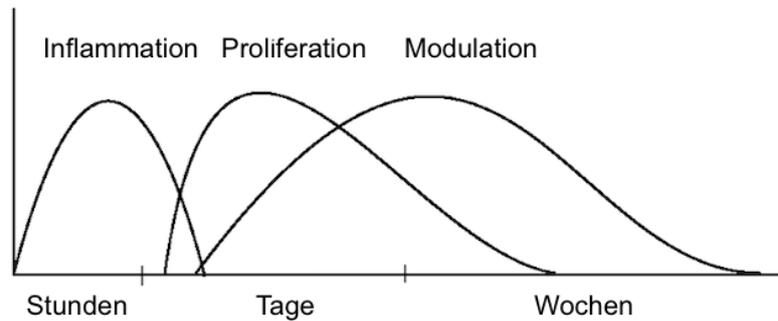


Abbildung 1: Die Phasen der physiologischen Wundheilung, adaptiert nach (Mutschler 2012)

Der physiologische Verlauf der Wundheilung kann in jeder Phase durch verschiedene lokale oder systemische Stör- bzw. Risikofaktoren und Erkrankungen beeinflusst werden (Smola, Eming et al. 2001). Die bakterielle Besiedlung der Wunde, sowie die Hypoxie des Gewebes zählen zu den wichtigsten Ursachen der pathologischen Wundheilung (Bowler 2002). Pathophysiologisch geht man davon aus, dass sich nicht heilende Wunden in einer prolongierten inflammatorischen Phase befinden. Die Proliferation von Granulationsgewebe und die Reepithelialisierung kann nicht regulär erfolgen (Mutschler 2012).

1.2.3. Epidemiologie von postoperativen Wundheilungsstörungen

Muskuloskeletale Erkrankungen im Bereich von Fuß und Sprunggelenk sind in der westlichen Welt eine häufige OP Indikation (Belatti and Phisitkul 2014). Eine gestörte Wundheilung stellt eine gefürchtete postoperative Komplikation dar. Sie tritt nach orthopädischer Fußoperation mit einer Inzidenz von etwa 2-15% auf (Donley, Philbin et al. 2001, Butterworth, Gilheany et al. 2010, Grunfeld, Kunselman et al. 2011, Bettin, Gower et al. 2015, Wiewiorski, Barg et al. 2015).

1.2.4. Risikofaktoren von postoperativen Wundheilungsstörungen

Zahlreiche Faktoren können den physiologischen Verlauf der Wundheilung beeinflussen. Diabetes mellitus und Nikotinkonsum zählen mitunter zu den relevantesten Risikofaktoren für die Entwicklung von postoperativen Wundheilungsstörungen (Smola, Eming et al. 2001). Diabetes mellitus und Nikotinkonsum stehen auch mit der pAVK in starkem Zusammenhang (Adler, Stevens et al. 2002, Selvin and Erlinger 2004, Norgren, Hiatt et al. 2007, Aboyans, Ricco et al. 2018).

Weitere Risikofaktoren, die zur Entwicklung von Wundheilungsstörungen prädisponieren, sind Übergewicht, hohes Alter, medikamentöse Therapien mit Immunsuppressiva oder Steroiden, chronische Erkrankungen, sowie hämatologische oder maligne Grunderkrankungen (Stadelmann, Digenis et al. 1998, Donley, Philbin et al. 2001, Guo and Dipietro 2010, Grunfeld, Kunselman et al. 2011, Wiewiorski, Barg et al. 2015).

Nikotinkonsum

In zahlreichen Studien wurde belegt, dass Rauchen einen großen negativen Einfluss auf die Wundheilung hat (Butterworth, Gilheany et al. 2010, Sørensen 2012, Bettin, Gower et al. 2015, Wiewiorski, Barg et al. 2015). Aktives Rauchen ging in einer Studie zur Komplikationsrate nach Vorfußchirurgie mit einem deutlich erhöhten Risiko einher, postoperativ eine Wundheilungsstörung zu entwickeln (Bettin, Gower et al. 2015). Meta-Analysen konnten eindeutig nachweisen, dass bereits eine vierwöchige Nikotinkarenz positiven Einfluss auf die Komplikationsrate hatte (Mills, Eyawo et al. 2011, Wong, Lam et al. 2012). Gründe für die verzögerte Wundheilung bei Rauchern sind Störungen von Mikrozirkulation und Zellproliferation, sowie Einschränkungen des Sauerstofftransport und -metabolismus (Silverstein 1992, Sørensen 2012).

Diabetes

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit und stark mit einer verschlechterten Wundheilung assoziiert (Gary Sibbald and Woo 2008). Einerseits ist die Heilung akuter Wunden, beispielsweise postoperativer Wunden beeinträchtigt, andererseits sind Diabetiker prädisponiert für die Entwicklung chronischer Ulzera an Fuß und Unterschenkel. Die Beeinträchtigung der physiologischen Wundheilung, geht auf umfassende Störungen von Stoffwechsel und Funktionsprozessen des Organismus zurück. Der exakte pathophysiologische Zusammenhang von Diabetes und Wundheilungsstörungen ist noch nicht vollständig geklärt. Man geht davon aus, dass Störungen von Struktur und Zusammensetzung einiger Wachstumsfaktoren und Mediatoren der Wundheilung eine große Rolle spielen (Morbach, Rümenapf et al. 2015). Auch die Hypoxie des Gewebes, verursacht durch unzureichende Angiogenese und Zirkulationsstörungen, ist ein entscheidender Faktor in der Pathophysiologie (Tandara and Mustoe 2004).

1.2.5. Therapie von postoperativen Wundheilungsstörungen

Die Therapie von postoperativen Wundheilungsstörungen umfasst eine phasenorientierte Wundbehandlung. Voraussetzung ist die Kenntnis der Pathophysiologie der Wundheilung (Mutschler 2012). Zu den wichtigsten Ansätzen der Wundversorgung gehört das chirurgische Wunddébridement zur Entfernung von avitalem Gewebe. Nach einem Wunddébridement besteht die Möglichkeit des sekundären Wundverschlusses oder der offenen Wundheilung. Auch eine begleitende topische oder systemische antimikrobielle Therapie kann eingeleitet werden (Bowler 2002, Han and Ceilley 2017). Weitere therapeutische Optionen umfassen feuchtigkeitsspeichernde Verbände, geeignete Wundauflagen zur Stimulation von Granulationsgewebe oder die Vakuumtherapie. Essentiell für eine erfolgreiche Wundheilung ist zudem die interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Grunderkrankungen (Mutschler 2012, Han and Ceilley 2017)

1.3. Periphere Arterielle Verschlusskrankheit

1.3.1. Definition der pAVK

Die arterielle Verschlusskrankheit ist eine Erkrankung des Gefäßsystems, bei der es durch stenosierende oder okkludierende Veränderungen des arteriellen Gefäßsystems zu einer Minderperfusion oder Ischämie des zu versorgenden Gewebes kommt (Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017, Lawall, Huppert et al. 2017). Die Gefäßveränderungen finden sich bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit an den die Extremitäten versorgenden Arterien oder seltener an der distalen Aorta (Lawall, Huppert et al. 2017). In der Regel betrifft die Erkrankung die untere Extremität (Duvall and Vorchheimer 2004). Die pAVK kann sich als chronische oder akute Erkrankung manifestieren. Die akute Form ist seltener als die chronische Form und entsteht durch akute embolische oder artherothrombotische Verschlüsse (Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017). Meist ist die pAVK eine chronische Erkrankung, die durch Atherosklerose verursacht wird (Lawall, Huppert et al. 2015). In wenigen Fällen wird die pAVK durch traumatische Läsionen oder entzündlichen Erkrankungen (z.B. Vaskulitiden) verursacht (Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017).

1.3.2. Pathophysiologie der Atherosklerose

Die häufigste Erkrankung des arteriellen Gefäßsystems ist die Atherosklerose (Debus, Torsello et al. 2013). Sie ist eine Erkrankung, die den gesamten Gefäßbaum betrifft und kann je nach betroffener Gefäßregion Ursache verschiedener Krankheitsbilder sein (Espinola-Klein, Rupprecht et al. 2002). Manifestiert sich die Atherosklerose an den Koronargefäßen, sind die koronare Herzkrankheit (KHK) oder der Myokardinfarkt (MI) eine mögliche Folge (Ambrose and Singh 2015). Treten atherosklerotische Läsionen an zerebralen Gefäßen auf, ist der Schlaganfall eine potenzielle Folgeerkrankung. In peripheren Gefäßen kann die Atherosklerose zur pAVK führen (Espinola-Klein, Rupprecht et al. 2002).

Ätiologisch wird die Atherosklerose als multifaktorielles, komplexes Geschehen angesehen, an dem viele Komponenten, wie Lipidstörungen, endotheliale Dysfunktion oder oxidativer Stress beteiligt sind (Faxon, Fuster et al. 2004). Man geht davon aus, dass insbesondere inflammatorische Mechanismen (Atheromatose) von großer Bedeutung in der Pathogenese sind (Libby and Theroux 2005). Die Atherosklerose ist ein chronisch fortschreitender Prozess (Stary, Blankenhorn et al. 1992). Es lassen sich nach Stary verschiedene histomorphologische Stadien der atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen unterscheiden (Läsion Typ I-VIII) (Stary, Blankenhorn et al. 1992, Stary, Chandler et al. 1994, Stary, Chandler et al. 1995, Stary 2000): Das initiale Stadium (Typ I Läsion) der Atherosklerose ist bereits im Kindesalter nachweisbar. Die Läsionen enthalten sogenannte Schaumzellen. Es handelt sich um lipidhaltige Makrophagen in der Lamina intima und sind eine Folge der Ansammlung atherogener Lipoproteine. Das initiale Stadium stellt ein asymptomatisches Frühstadium der Atherosklerose dar. Typ II Läsionen werden hauptsächlich durch Schichten aneinander gelagerter Schaumzellen, sowie durch Lipidtröpfchen innerhalb der glatten Muskelzellen der Lamina intima der Gefäßwand gebildet. Charakteristische Läsionen in diesem Stadium werden als „fatty streak lesions“ bezeichnet. Auch einzelne extrazelluläre Lipidtröpfchen lassen sich in diesem Stadium finden, der Großteil der Lipide befindet sich jedoch intrazellulär. Typ III Läsionen enthalten Ansammlungen von extrazellulären Lipidtröpfchen. Es handelt sich bei diesen Läsionen um ein Übergangsstadium („intermediate lesions“) zwischen frühen und fortgeschrittenen Stadien der Atherosklerose. Extrazelluläre Lipide sind der unmittelbare Vorläufer größerer konfluierender Lipidkerne. Diese Lipidkerne sind charakteristisch für Typ IV Läsionen. Die Läsionen werden als Atherome bezeichnet und können bereits Symptome verursachen.

Der Lipidkern verdickt die Arterienwand jedoch zunächst exzentrisch und muss deshalb nicht zwangsläufig das Lumen des Gefäßes einengen. Je nach Konstellation der Risikofaktoren können sich weitere Stadien der Atherosklerose entwickeln. Typ V Läsionen imponieren histologisch neben dem Lipidkern durch ein schichtartig angeordnetes fibromuskuläres Gewebe, beziehungsweise eine fibröse Kappe. Dieses Stadium geht typischerweise mit einer Einengung des Lumens einher. Kommt es im weiteren Verlauf an der endothelialen Oberfläche der Plaques zur Ruptur, handelt es sich um Typ VI Läsionen. Die Plaqueruptur führt zur Freilegung thrombogener Substanzen. Wechselwirkungen zwischen exponiertem thrombogenen Plaquematerial und im Blut zirkulierenden Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren führen zur Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten, sowie zur Aktivierung der Gerinnungskaskade. Ein Thrombus entsteht (Atherothrombose) und bedingt eine akute Reduktion oder Okklusion des Gefäßlumens (van der Wal, Becker et al. 1994, Virmani, Kolodgie et al. 2000, Badimon and Vilahur 2014). Kalzifiziert diese Läsion im Verlauf handelt es sich um eine Läsion vom Typ VII. Besteht die Läsion hauptsächlich aus fibrösem Gewebe wird sie als Typ VIII Läsion bezeichnet.

1.3.3. Epidemiologie der pAVK

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wird häufig als Volkskrankheit bezeichnet. Grund hierfür ist die hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (Criqui, Fronek et al. 1985). Rund 202 Millionen Menschen sind weltweit von der Erkrankung betroffen (Fowkes, Rudan et al. 2013). Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der Erkrankten deutlich an. Die Prävalenz der pAVK in Deutschland liegt ab einem Alter von 65 Jahren bei 17 % für Frauen und bei 20% für Männer. Männer über 80 Jahren sind mit einer Prävalenz von 25% am häufigsten von der Erkrankung betroffen (Diehm, Schuster et al. 2004). Aufgrund des demographischen Wandels, sowie veränderter Bewegungs- und Ernährungsgewohnheiten gewann die pAVK in den letzten Jahrzehnten zusätzlich an Bedeutung. Allein im Zeitraum von 2000 bis 2010 ist die Inzidenz in Europa um 13,1% gestiegen (Fowkes, Rudan et al. 2013).

1.3.4. Risikofaktoren der pAVK

Einige Risikofaktoren sind mit der Entstehung und Progression der Atherosklerose verbunden. Diese gelten somit auch als Risikofaktoren für die kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen Apoplex, Myokardinfarkt und pAVK. Die Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie werden im Folgenden genauer betrachtet. Bedeutend sind auch die Risikofaktoren männliches Geschlecht, Alter, chronische Niereninsuffizienz und Adipositas (Bartholomew and Olin 2006, Debus, Torsello et al. 2013, Krause, Burghaus et al. 2016).

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie geht mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine pAVK einher (Chobanian, Bakris et al. 2003). Epidemiologischen Studien zeigten eine starke Assoziation der beiden Merkmale (Selvin and Erlinger 2004). Ein erhöhter Druck in den Arterien verursacht Läsionen des Endothels. Es resultiert eine strukturelle Anpassung der Gefäßwand an den erhöhten Druck (Debus, Torsello et al. 2013).

Nikotinkonsum

In der S3 Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Angiologie wird Rauchen als wichtigster Risikofaktor der pAVK aufgeführt. Starkes Rauchen führt zu einem fast vierfach erhöhten Risiko an einer pAVK zu erkranken. Zudem ließ sich bei Rauchern ein deutlich früherer Krankheitsbeginn feststellen, die Diagnose der pAVK wurde durchschnittlich 10 Jahre früher als bei Nichtrauchern (Lawall, Huppert et al. 2015). Auch der Schweregrad der pAVK ist abhängig vom Rauchverhalten. Besonders bei einer hohen Anzahl an Pack-Years kommt es häufiger zu Amputationen, sowie zu einer Steigerung der Mortalität (Norgren, Hiatt et al. 2007). Eine dauerhafte Abstinenz führt zwar zu einer Risikoreduktion, das Risikoniveau eines Nichtrauchers wird allerdings nicht erreicht (Fowkes, Housley et al. 1991).

Hypercholesterinämie

Die Erhöhung von Gesamtcholesterin, Low-Density Lipoprotein (LDL), Triglyceriden oder Lipoprotein (a), sowie ein erniedrigter High-Density Lipoprotein (HDL) Spiegel gelten als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer pAVK (Lawall, Diehm et al. 2015). Zahlreiche epidemiologischen Studien beweisen eine Assoziation von Dyslipidämie und pAVK (Norgren, Hiatt et al. 2007, Daskalopoulou, Pathmarajah et al. 2008, Aday, Lawler et

al. 2018, Katsiki, Giannoukas et al. 2018, Parvar, Fitridge et al. 2018). Ein erhöhtes Gesamtcholesterin ab 270mg/dl ging mit einer verdoppelten Inzidenz der Claudicatio Intermittens einher (Norgren, Hiatt et al. 2007). Für Patienten mit neu diagnostizierter pAVK konnte außerdem gezeigt werden, dass der Knöchel-Arm-Index (*ankle-brachial index*, ABI) mit der Höhe des LDL-Cholesterinspiegels invers korreliert (Daskalopoulou, Pathmarajah et al. 2008).

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus hat sich als einer der wesentlichen Risikofaktoren der pAVK etabliert (Selvin and Erlinger 2004). Relevanz hat vor allem die Ausprägung der Hyperglykämie. Jede Steigerung des Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) um 1% erhöht das Risiko an einer pAVK zu erkranken um 28% (Adler, Stevens et al. 2002). Diabetes erhöht nicht nur das Risiko für das Auftreten einer pAVK, Diabetes beeinflusst auch Progredienz, den Schweregrad der Erkrankung und das Amputationsrisiko. Das Risiko an einer Mehretagen-pAVK mit Betonung der Unterschenkelarterien oder einer Mediasklerose zu erkranken ist durch Diabetes mellitus besonders stark erhöht (Lawall, Huppert et al. 2015, Lawall, Huppert et al. 2015). Der zugrundeliegende Pathomechanismus für die Entwicklung einer pAVK bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde noch nicht vollständig erforscht. Veränderungen an vaskulären glatten Muskelzellen, Entzündungsprozesse, endotheliale Dysfunktion und oxidativer Stress scheinen eine wichtige Rolle zu spielen (Park, Choi et al. 2012).

1.3.5. Klassifikation der pAVK

Die klinische Einteilung der Schweregrade erfolgt im angloamerikanischen Raum nach Rutherford. In Deutschland und den meisten anderen europäischen Ländern verwendet man vorrangig die Klassifikation nach Fontaine. Auch im Rahmen dieser Studie wurde die Einteilung nach Fontaine verwendet.

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	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

Tabelle 1: Unterschiedliche Stadien der pAVK nach Fontaine (Fontaine, Kim et al. 1954) und Rutherford (Rutherford, Baker et al. 1997)

Durch eine zunehmende Stenosierung der Gefäße entsteht eine ischämische Unterversorgung des Gewebes. Im ersten Stadium der pAVK bemerken die Betroffenen noch keine Symptome. Im Stadium II nach Fontaine besteht in Ruhe eine ausreichende Versorgung des Gewebes. Steigender Sauerstoffbedarf der Muskulatur bei Belastung verursacht eine insuffiziente Perfusion des Gewebes. Es kommt zum ischämischen Muskelschmerz, bezeichnet als Claudicatio intermittens, welcher als Leitsymptom der Erkrankung (Lawall, Huppert et al. 2015).

Nur ein geringer Anteil der Patienten leidet an klinischen Beschwerden. Epidemiologische Daten zeigen, dass sich die meisten Patienten im asymptomatischen Stadium befinden. Unabhängig vom Alter sind nur 20% der Patienten mit pAVK symptomatisch (Norgren, Hiatt et al. 2007).

Die fehlende klinische Symptomatik führt dazu, dass die pAVK eine deutlich unterdiagnostizierte, unterbehandelte und unterschätzte Erkrankung ist (Krause, Burghaus et al. 2016).

Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung besteht auch in Ruhe keine ausreichende Perfusion des Gewebes. Die Folge ist ein chronischer ischämischer Ruheschmerz, sowie trophische Störungen. Man bezeichnet dieses Spätstadium der pAVK auch als kritische Extremitätenischämie (*critical limb ischemia*, CLI) (Hirsch, Haskal et al. 2006). Nur 1-2% Prozent der Patienten mit pAVK leiden an dieser schwersten Ausprägung. Das Risiko für eine Amputation ist in diesem Stadium groß (Norgren, Hiatt et al. 2007).

1.3.6. Therapie der pAVK

Die Therapie der pAVK ist grundsätzlich abhängig vom Erkrankungsstadium. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Angiologie.

Maßnahmen	Fontaine Stadien			
	I	II	III	IV
Management der Risikofaktoren	+	+	+	+
Thrombozytenfunktionshemmer	(+)	+	+	+
strukturiertes Gehtraining	+	+		
Cilostazol/ Naftidrofuryl		+		
Strukturierte Wundbehandlung				+
Interventionelle Therapie		+*	+	+
Operative Therapie		+*	+	+

+ Empfehlung, * Empfehlung nur bei hohem Leidensdruck und geeigneter Gefäßmorphologie

Tabelle 2: Therapie der pAVK nach Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Angiologie (Lawall, Huppert et al. 2015)

1.3.6.1. Medikamentöse und konservative Therapie der pAVK

Das Management kardiovaskulärer Risikofaktoren ist in allen Erkrankungsstadien von immenser Bedeutung. Sie beinhaltet eine Änderung der Ernährungs- und Bewegungsgewohnheiten, Nikotinkarenz und eine Therapie der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie und des Diabetes (Aboyans, Ricco et al. 2018). Als Antihypertensiva werden primär Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer) und Calciumantagonisten empfohlen. Ziel sollte ein Blutdruck unter 140/90mmHg sein. (Lawall, Huppert et al. 2015).

Die Therapie der Hypercholesterinämie mit Statinen, zeigte eine signifikante Reduktion der vaskulären und kardialen Ereignisrate (Heart Protection Study Collaborative Group 2002) und ist als Sekundärprophylaxe in jedem Stadium der pAVK indiziert. Patienten mit bereits bestehender Claudicatio Intermittens profitierten durch eine Senkung des Cholesterinspiegels von einer verlängerten schmerzfreien Gehstrecke (Lawall, Diehm et al. 2015). Nach aktuellen Angaben der American Heart Association (AHA) werden Patienten mit pAVK zur Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Ereignisse gezählt und sollten deshalb eine intensivierte Lipid senkende Therapie, in der Regel mit Statinen, erhalten (Stone, Robinson et al. 2014). Nach Empfehlung der European Society of Cardiology (ESC) soll die Konzentration des LDL-Cholesterins bei Patienten mit pAVK auf weniger als 55 mg/dl oder um mindestens 50% des Ausgangswertes gesenkt werden (Mach, Baigent et al. 2020)

Die optimale Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Diabetes mellitus Typ I und II, gemessen am HbA_{1c} ist für die pAVK von großer Bedeutung (Muntner, Wildman et al. 2005). Generell gilt ein HbA_{1c}-Korridor von 6,5% bis 7,5% als Empfehlung. Das Therapieziel sollte jedoch für jeden Patienten individuell festgelegt werden (Rydén, Grant et al. 2013). Bei symptomatischer pAVK wird zusätzlich eine Thrombozytenfunktionshemmung mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse empfohlen (Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017). Strukturiertes Gehtraining sollte für Patienten mit Claudicatio intermittens fester Bestandteil der konservativen Therapie sein (Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017). Cilostazol oder Naftidrofuryl sollten nur bedingt eingesetzt werden (Lawall, Huppert et al. 2015).

1.3.6.2. Revaskularisierung

Die Indikation zur Revaskularisierung besteht grundsätzlich ab dem Stadium II nach Fontaine. Für Patienten mit Claudicatio intermittens lässt durch Revaskularisierung eine Verbesserung der Alltagsaktivität erreichen. Das primäre Behandlungsziel in diesem Stadium der pAVK ist die Symptomreduktion. Für Patienten mit CLI steht hingegen der Erhalt der Extremität (*limb salvage*) im Vordergrund. Eine schnelle und ausreichende Revaskularisierung soll das amputationsfreie Überleben ermöglichen (Jongkind, Akkersdijk et al. 2010, Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017, Aboyans, Ricco et al. 2018). Grundsätzlich besteht die Möglichkeit der endovaskulären oder der offenen gefäßchirurgischen Revaskularisierung. Auch eine Kombination der beiden Verfahren im Sinne einer Hybrid Therapie kann eingesetzt werden (Kavanagh, Heidenreich et al. 2016, Aboyans, Ricco et al. 2018, Ray, Eidelson et al. 2018).

Endovaskulären Therapieverfahren sind minimalinvasive Katheterbehandlungen, welche unter anderem Stentimplantation, Ballondilatation und Atherektomie umfassen (Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017, Kansal, Long et al. 2019). In der Gefäßchirurgie kommt unter anderem die Endarteriektomie, sowie die operative Gefäßrekonstruktion im Sinne einer Bypass-Operation zum Einsatz. Die Operabilität des Patienten ist Voraussetzung für offen chirurgische Verfahren (Conte, Pomposelli et al. 2015, Rümenapf, Morbach et al. 2020). Die Auswahl des geeigneten Verfahrens ist komplex und sollte interdisziplinär unter Abwägung von Risiken und zu erwartenden Ergebnissen diskutiert werden (Lawall, Huppert et al. 2015). Die Entscheidung für ein Verfahren hängt von verschiedenen Faktoren ab. Relevant ist die anatomische Lage der Läsion. Es werden aortoiliakale Läsionen, femoropopliteale Läsionen und crurale Läsionen (distal der A. poplitea) unterschieden (Lawall, Huppert et al. 2015, Aboyans, Ricco et al. 2018). Verschlussprozesse können auch multisegmentär auftreten. Weiterhin sind Länge, Komplexität und Grad der Verkalkung von Bedeutung (Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017). In den vergangenen Jahren haben endovaskuläre Therapieverfahren der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zunehmend an Bedeutung gewonnen. Zentren mit hoher Expertise in der endovaskulären Therapie können heutzutage insbesondere komplexe Stenosen und langstreckige chronische Verschlüsse in verschiedenen Segmenten erfolgreich rekanalisieren (Jongkind, Akkersdijk et al. 2010). Entscheidend ist folglich neben dem angiomorphologischen Befund auch die Expertise und Ausstattung des jeweiligen Zentrums, sowie der individuelle Patientenwille.

Sind sowohl offen chirurgisch als auch endovaskulär vergleichbare Ergebnisse zu erwarten, sollten endovaskuläre Verfahren bevorzugt werden, da minimal invasive Verfahren mit weniger peri- und postinterventionellen Risiken für den Patienten verbunden sind (Mori, Komori et al. 2002, Aihara, Soga et al. 2014, Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017, Lawall, Huppert et al. 2017).

1.3.7. Interpretation des ABI

Die Atherosklerose geht mit einer Einengung des Lumens und somit mit einer Verminderung des Blutflusses einher (Garcia 2006, Sillesen and Falk 2011, Allen 2012). Der systolische Blutdruck nimmt ab, woraus ein erniedrigter ABI resultiert. Im Rahmen der Atherosklerose ist vorrangig die Tunica Intima von entzündlichen Prozessen betroffen (Schwartz, deBlois et al. 1995). Die Mediasklerose ist hingegen eine chronische Erkrankung arterieller Gefäße, die hauptsächlich die Tunica Media betrifft. Sie tritt vor allem an Arterien vom muskulären Typ auf und entsteht durch die Einlagerung von Kalzium-Phosphat Verbindungen, in die Tunica Media der Gefäßwand (Patel, Bourne et al. 2019). Die Mediasklerose ist stark mit Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz assoziiert. Die häufigste Form der Mediasklerose ist die Mönckeberg-Mediasklerose. Sie ist an den Arterien der unteren Extremitäten lokalisiert (Lanzer, Boehm et al. 2014, Ho and Shanahan 2016). Die Mediasklerose geht mit einer Erhöhung des ABI einher. Die Arterie lässt sich bei der indirekten Blutdruckmessung aufgrund einer Versteifung und Verkalkung nicht ausreichend komprimieren. Blutdruckwerte werden artifiziell zu hoch gemessen (Aboyans, Ricco et al. 2018). Man spricht in der Literatur auch von falsch hohen Werten (Lawall, Huppert et al. 2015). Der Grenzwert für das Vorliegen einer pAVK liegt in den relevanten Leitlinien bei 0,9 (Hirsch, Haskal et al. 2006, Lawall, Huppert et al. 2015, Aboyans, Ricco et al. 2018). Für den Grenzwert des ABIs, der auf eine Mediasklerose hinweist werden die Werte 1,3 und 1,4 verwendet (Hirsch, Haskal et al. 2006, Lawall, Huppert et al. 2015, Aboyans, Ricco et al. 2018). In dieser Studie hat man sich für den Wert von 1,4 nach der Leitlinie der ESC (Aboyans, Ricco et al. 2018) entschieden.

ABI-Wert	Interpretation
ABI > 1,4	abnormal hoher ABI im Sinne einer Mediasklerose
$1,4 \geq \text{ABI} \geq 0,9$	Normalbefund
ABI < 0,9	abnormal niedriger ABI

Tabelle 3: Interpretation der ABI-Werte nach Leitlinie der ESC (Aboyans, Ricco et al. 2018)

2. Zielsetzung/ Fragestellung

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Bestimmung der Prävalenz der pAVK mittels ABI-Messung bei Patienten mit und ohne postoperativer Wundheilungsstörung nach erfolgter orthopädischer Fußoperation. Es sollte untersucht werden, ob das Vorliegen einer pAVK als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Wundheilungsstörungen nach orthopädischer Fußoperation identifizierbar ist.

3. Methoden

3.1. Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Fall-Kontrollstudie, bei der die Auswahl der Patienten auf Basis einer retrospektiven Datenanalyse erfolgte. Die Patienten wurden in den orthopädischen Abteilungen des Klinikums rechts der Isar und der Schön Klinik München Harlaching am Fuß operiert. Um den Fehler durch eine Neuinzidenz der pAVK zu minimieren, wurde das retrospektive Rekrutierungsintervall auf den Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2017 begrenzt. Mittels einer retrospektiven Datenanalyse wurde untersucht ob eine postoperative Wundheilungsstörung nach Fußoperation entsprechend der unten genannten Kriterien vorlag.

Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung konnten in die Fallgruppe eingeschlossen werden. Voraussetzung war die Einwilligung in die Studienteilnahme und die prospektive Follow-up Untersuchung in der Angiologischen Ambulanz zur ABI Messung und Anamneseerhebung. Auf die Einwilligung in die Studienteilnahme und die prospektive Follow-up Untersuchung konnte verzichtet werden, wenn die Information über das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer pAVK retrospektiv aus den Patientenakten zu erheben war. Die Patienten wurden nach Anonymisierung in die Studie eingeschlossen.

Patienten ohne postoperative Wundheilungsstörung bildeten das Patientenkollektiv für die Kontrollgruppe. Der Fallgruppe wurde eine nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe gegenübergestellt, bei der eine normale Wundheilung dokumentiert wurde.

Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethikkommission der Technischen Universität München begutachtet und bewilligt.

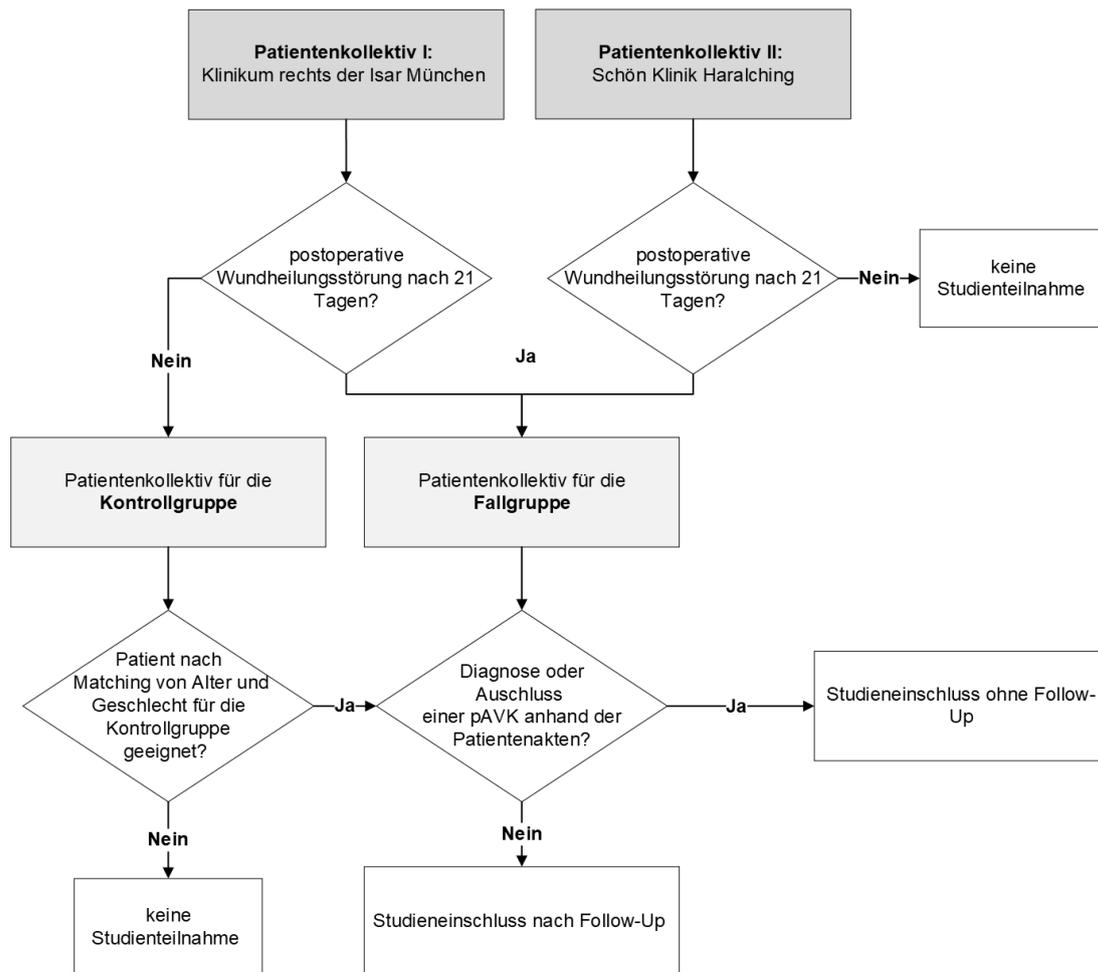


Abbildung 2: *Einschluss der Studienteilnehmer*

3.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten nach erfolgter orthopädischer oder unfallchirurgischer Fußoperation im Klinikum rechts der Isar oder der Schön Klinik München Harlaching. Eine Fußoperation wurde definiert als operativer Eingriff des oberen Sprunggelenks und weiter distal. Studienteilnehmer wurden erst ab einem Alter von 45 Jahren zum Operationszeitpunkt eingeschlossen.

Für das Patientenkollektiv der Fallgruppe musste eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Wunddehiszenz nach 21 Tagen postoperativ
- Sekretion nach 21 Tagen postoperativ
- Wundrandnekrose oder Abszess

War keines dieser Kriterien für eine verzögerte Wundheilung dokumentiert, kamen diese Patienten für die Auswahl der nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe infrage. Im Sinne einer eins zu eins gepaarten Fall-Kontrollstudie wurde die Kontrollpatienten so ausgewählt, dass Merkmale Alter und Geschlecht der beiden Gruppen übereinstimmten. Alle Patienten wurden vor dem chirurgischen Eingriff an Fuß und Sprunggelenk von den behandelnden Orthopäden klinisch untersucht.

3.1.2. Primäre und sekundäre Zielgrößen

Als primärer Endpunkt wurde die Prävalenz der pAVK in Fall- und Kontrollgruppe gewählt. Das Vorhandensein einer pAVK war definiert als ABI $<0,9$ oder $>1,4$ bzw. durch das Vorliegen einer bereits aktenkundigen pAVK.

Zu den sekundären Zielgrößen zählte die klinische Symptomatik der Patienten mit pAVK, sowie die Frage ob ein Revisionseingriff im Verlauf notwendig war. Weiterhin wurde untersucht, ob ein abnormaler ABI häufiger am operierten Bein oder am kontralateralen Bein gemessen wurde. Auch die Unterscheide bezüglich der orthopädischen Grunderkrankung und Therapie der Patienten sowie die Basischarakteristika der beiden Gruppen wurden miteinander verglichen.

3.2. Datenerhebung und Patientenkollektive

Die Voraussetzungen für die retrospektive Datenanalyse waren im Klinikum rechts der Isar und der Schön Klinik nicht identisch. Die beiden Patientenkollektive wurden unterschiedlich aufgearbeitet. Grundsätzlich wurden Daten aus Krankenakten, Arztbriefen, Behandlungskurven und/oder aus den elektronischen medizinischen Datenverarbeitungsprogrammen SAP oder ORBIS erhoben.

Das Patientenkollektiv I enthielt 377 Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2017 im Klinikum rechts der Isar am Fuß operiert wurden und zum Operationszeitraum mindestens 45 Jahre alt waren. Sämtliche orthopädische Patientenakten standen für die retrospektiven Datenanalyse zur Verfügung. Alle Patienten wurden auf das Vorhandensein einer postoperativen Wundheilungsstörung untersucht. Die Prävalenz von postoperativen Wundheilungsstörungen konnte in diesem Kollektiv bestimmt werden. Zudem wurden die Basischarakteristika dieses Kollektivs retrospektiv aufgearbeitet.

Das Patientenkollektiv II enthielt Patienten aus der Schön Klinik München, die ebenfalls im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2017 am Fuß operiert wurden und zum Operationszeitpunkt mindestens 45 Jahre alt waren. Im Gegensatz zum Patientenkollektiv I aus dem Klinikum rechts der Isar, war ein Zugriff auf die Patientenakten nur möglich, wenn der Patient im Vorfeld durch die behandelnden Orthopäden in eine Komplikationsliste der Klinik aufgenommen worden war. Als Komplikation waren unter anderem Wundheilungsstörungen aber auch andere Diagnosen dokumentiert. Es ist davon auszugehen, dass nicht jeder Patient mit einer postoperativen Wundheilungsstörung nach den oben definierten Kriterien in die Komplikationsliste aufgenommen worden war. Letztendlich konnten aber nur die Patienten der Komplikationsliste retrospektiv auf das Vorhandensein einer postoperativen Wundheilungsstörung untersucht werden. Angaben zu generellen Fallzahlen der Klinik waren nicht vorhanden. Rückschlüsse auf die Prävalenz von postoperativen Wundheilungsstörungen konnten im Patientenkollektiv II somit nicht getroffen werden. Eine Aufarbeitung der Basischarakteristika der Patienten der Komplikationsliste war nicht sinnvoll.

Für die Kontrollgruppe wurden Patienten des Klinikums rechts der Isar gewählt. Man hatte vollen Zugriff auf alle orthopädischen Krankenakten. Eine vorherige Selektion der Patienten durch eine Komplikationsliste wie im Patientenkollektiv II war nicht erfolgt und stellte daher das geeignetere Kollektiv für die Kontrollgruppe dar.

3.3. Patientenrekrutierung und Einwilligung

Lagen die Informationen über das Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein einer pAVK nicht vor wurden die Patienten gemäß Studienprotokoll kontaktiert. Patienten, die im Rahmen der klinischen Routine in den Studienzentren untersucht oder behandelt wurden, konnten direkt vor Ort kontaktiert werden. Patienten, die sich nach der Kontaktaufnahme zur Studienteilnahme meldeten, wurden zu einem Termin in die angiologische Ambulanz der Medizinischen Klinik I des Klinikums rechts der Isar eingeladen. Dort wurden sie von einem ärztlichen Mitglied der Prüfgruppe aufgeklärt und erhielten die Patienteninformation. Die Einwilligung erfolgte schriftlich auf einem eigens dafür vorgesehenen Formblatt.

3.4. Anamneseerhebung

In der angiologischen Ambulanz erfolgte eine ausführliche Anamnese einschließlich klinischer Beschwerden, kardiovaskulärer Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Begleitmedikation. Neben den Charakteristika Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden folgende Daten erfasst:

Allgemeines vaskuläres Risikoprofil
<ul style="list-style-type: none">• Hypercholesterinämie (anamnestisch bekannt, ärztlich dokumentiert oder medikamentös behandelt)• Aktive oder ehemalige Raucher• Diabetes mellitus• Arterielle Hypertonie (systolische Blutdruckwerte > 140 mmHg oder Einnahme antihypertensiver Medikation)
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen
<ul style="list-style-type: none">• KHK• MI• Gefäßchirurgischer Eingriffe/ Vaskuläre Interventionen• Arterielle Stenosen (A. carotis, A. subclavia, A. renalis)• CVI• Varikosis
Medikamentenanamnese
<ul style="list-style-type: none">• Thrombozytenaggregationshemmer• Antikoagulation• ACE-Hemmer/ Sartane• β-Rezeptorenblocker• Calciumantagonisten• Weitere regelmäßig eingenommene Medikamente
Familienanamnese
<ul style="list-style-type: none">• Myokardinfarkt der Eltern oder Geschwister
Andere relevante Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none">• Apoplex, Neoplasien, chronische Erkrankungen etc.

KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, CVI = Chronisch venöse Insuffizienz, ACE Hemmer = Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer

Tabelle 4: Anamnestisch erfasste Patientencharakteristika

3.5. Einteilung der orthopädischen Operationen

Funktionell und chirurgisch unterteilt wurden die erfolgten Operationen in Eingriffe am Vor-, Mittel- und Rückfuß. Der Vorfuß wird von den Phalangen gebildet, der Mittelfuß von den Ossa Metatarsalia. Operationen distal der Lisfranc-Gelenklinie (Gelenke zwischen den Ossa cuneiformia I-III bzw. Os cuboideum und den Metatarsalia) bis hin zu den Operationen an distaler Tibia und Fibula wurden als Rückfußoperationen zusammengefasst. Es wurde zudem unterschieden, ob es sich bei den Eingriffen um singuläre oder multiple Eingriffe handelte. Weiterhin wurde in der Aktendurchsicht dokumentiert, ob es sich um Primär- oder Revisionseingriffe handelte.

3.6. Dokumentation der Wundheilung

Der Verlauf der Wundheilung wurde von den behandelnden Orthopäden im Rahmen der stationären und ambulanten Nachsorge dokumentiert. Wundheilungsstörungen wurden entweder bereits direkt in der Nachsorge als solche verzeichnet oder erst durch das Aktenstudium identifiziert. Bei jedem Patienten wurde erfasst, ob und welche der Kriterien Wunddehiszenz, Sekretion, Wundrandnekrose oder Abszess einer Wundheilungsstörung zutrafen.

3.7. ABI-Messung am Patienten

Alle Studienteilnehmer wurden in der angiologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar auf das Vorliegen einer pAVK untersucht. Konnte die Diagnose oder der Ausschluss einer pAVK retrospektiv aus den entsprechenden Akten im Vorfeld entnommen werden, wurde auf eine erneute Untersuchung verzichtet. Um die Prävalenz der pAVK abschätzen zu können, wurde die nicht invasive ABI-Messung verwendet. Der ABI wurde für jedes Bein berechnet und ist definiert als Quotient aus systolischem Knöchelarteriendruck und systolischem Armarteriendruck (Aboyans, Ricco et al. 2018). Für die Berechnung des jeweiligen ABI wurde stets der höhere systolische Armarteriendruck verwendet.

Die Messung der einzelnen Blutdruckwerte erfolgte nach dem Grundprinzip der Riva-Rocci Methode (Lawall, Huppert et al. 2015): Eine Blutdruckmanschette wurde am Oberarm bzw. ca. 2 cm oberhalb des Innenknöchels angelegt. Die Manschettenbreite war dabei an den Umfang der Extremität angepasst um fehlerhafte Werte zu vermeiden. Mit Hilfe einer

Dopplersonde (Stiftsonde mit 8-10 MHz) wurde in einem Winkel von 45-60° das akustische Dopplersignal der jeweiligen Arterie aufgesucht.

Anschließend wurde der arterielle Blutfluss mit Hilfe der Manschette temporär unterbunden. Das Dopplersignal konnte nicht mehr detektiert werden. Nach Reduktion des Drucks in der Manschette setzte der arterielle Blutfluss wieder ein. Das Dopplersignal trat erneut auf. Der Manschettendruck wurde zeitgleich abgelesen und entspricht nach dieser Methode dem systolischen arteriellen Druck.

Die Messung erfolgte jeweils an den beiden Gefäßen A. doralis pedis und A. tibialis anterior, so dass zwei unterschiedliche Verschlussdrücke an einem Bein gemessen werden können. Nach Definition der ESC und der AHA wird der höhere systolische Druck der beiden Gefäße zur Berechnung des ABI verwendet (Gerhard-Herman, Gornik et al. 2017, Aboyans, Ricco et al. 2018). Weiterhin besteht die Möglichkeit den ABI aus dem niedrigeren systolischen Druck zu berechnen. In dieser Studie wurden beide Berechnungen des ABI verwendet und ausgewertet.

Die studienrelevante Datenerfassung war nach der ABI-Messung abgeschlossen. Wurde die Diagnose einer pAVK gestellt, wurde dem Patienten, sofern gewünscht, eine duplexsonographische Untersuchung und gegebenenfalls weiterführende Diagnostik außerhalb der Studie angeboten.

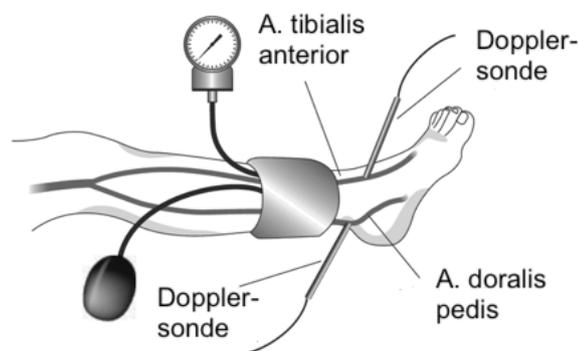


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Untersuchung, Abbildung vgl. (Aboyans, Ricco et al. 2018), bearbeitet vom Autor

3.8. Statistische Analyse

Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel Datenbank (Microsoft Excel 2018) gesammelt und für die Auswertung anonymisiert. Die Auswertung des Datensatzes wurde mit den Statistikprogrammen SPSS (Statistical Package for the Social Sciences 20.0 SPSS Inc, Chicago, IL) und SigmaPlot version 12.5 (Systat Software Inc, San Jose, CA) durchgeführt.

Als zentrale Hypothese wurde das Vorliegen einer pAVK in Fall- und Kontrollgruppe untersucht. Basischarakteristika der Patienten und Ergebnisse des pAVK Screenings wurden mit Hilfe von deskriptiver Statistik zusammengefasst: Mittelwert und Standardabweichung für quantitative Daten und Häufigkeiten für qualitative Daten. Für den Vergleich von diskreten Daten, mitunter dem Vorliegen einer pAVK, wurde der Chi Quadrat Test verwendet. Für stetige Daten wurde ein T-Test durchgeführt. Ergebnisse wurden mit p-Werten $< 0,05$ als signifikant erachtet. Nach der primär unadjustierten Analyse erfolgte die Adjustierung für die Risikofaktoren Rauchen, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus mittels logistischer Regression.

4. Ergebnisse

4.1. Deskription der Patientenkollektive

377 Patienten über 45 Jahre wurden vom 01.01.2014 bis zum 31.12.2017 in der Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar am Fuß operiert und bildeten das Patientenkollektiv I. Alle Krankenakten des Patientenkollektivs I standen für die Studie zu Verfügung. Im angegebenen Zeitraum konnten mittels retrospektiver Datenerhebung 37 Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen identifiziert werden. Die Prävalenz lag bei 9,8%. Die verbliebenen 340 Patienten kamen für die Kontrollgruppe in Betracht.

Tabelle 5 zeigt die erfassten Basischarakteristika des gesamten Patientenkollektivs des Klinikums rechts der Isar. Die Patienten waren durchschnittlich 60,6 Jahre alt und zu rund einem Drittel männlich. Der mittlere BMI lag bei 26,9. Ca. Zwei Drittel der Patienten hatten einen BMI über 25 und galten daher als übergewichtig. Etwa ein Viertel der Patienten waren aktive oder ehemalige Raucher, jeweils ca. 10% waren Diabetiker oder litten an Hypercholesterinämie. Mit 40,3% war die arterielle Hypertonie der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor. Die Erkrankungen KHK, Myokardinfarkt und Karotisstenose, sowie Gefäßchirurgische Eingriffe bzw. vaskuläre Intervention wurden in der Anamnese nur selten angegeben. In der Medikamentenanamnese war die Einnahme von ACE-Hemmern oder Sartanen am häufigsten. β -Rezeptorenblocker und Calciumantagonisten wurden seltener eingenommen. 5,8% der Patienten waren antikoaguliert, 10,9% gaben die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern in der Vormedikation an.

Im Patientenkollektiv II konnten 52 Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung identifiziert werden. Vergleichbare Aussagen zur Prävalenz postoperativer Wundheilungsstörungen und zu den Basischarakteristika aller Patienten der Schön Klinik Harlaching konnten im Patientenkollektiv II durch die vorherige Selektion durch die Komplikationsliste nicht getroffen werden. Die Basischarakteristika wurden nur für die eingeschlossenen Patienten ermittelt.

Basischarakteristika	Patienten des Klinikums rechts der Isar München n=377
Wundheilungsstörung	37 (9,8%)
Alter	60,6 ± 10,4
männliches Geschlecht	129 (34,2%)
BMI	26,9 ± 4,8
Hypercholesterinämie	48 (12,7%)
aktive und ehemalige Raucher	90 (23,9%)
Diabetes mellitus	33 (8,9%)
arterielle Hypertonie	152 (40,3%)
KHK	21 (5,6%)
MI	8 (2,1%)
Gefäßchirurgischer Eingriff/ Vaskuläre Intervention	16 (4,2%)
Karotisstenose	5 (1,3%)
CVI	3 (0,8%)
Varikosis	33 (8,9%)
Thrombozytenaggregationshemmer	41 (10,9%)
Antikoagulation	22 (5,8%)
ACE-Hemmer/ Sartane	111 (29,4%)
β-Rezeptorenblocker	62 (16,4%)
Calciumantagonisten	34 (9,0%)

BMI = Body-Mass-Index, KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, CVI = Chronisch venöse Insuffizienz, ACE Hemmer = Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer

Tabelle 5: Basischarakteristika der Patienten des Klinikums rechts der Isar München

4.2. Zusammensetzung der Fallgruppe

Insgesamt wurden 89 Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen in den beiden Patientenkollektiven identifiziert. Eine Möglichkeit für den Studieneinschluss war die Follow-Up Untersuchung in der angiologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar nach vorheriger Studieneinwilligung. Auf diesem Weg konnten 39 Patienten eingeschlossen werden. Andererseits war ein Studieneinschluss ohne Follow-Up Untersuchung bei vollständigen Informationen über das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer pAVK in den Krankenakten möglich. Hierdurch konnten weitere 12 Patienten eingeschlossen werden. 38 Patienten lehnten die Studienteilnahme ab. Insgesamt ergab sich somit eine Fallgruppe von 51 Patienten.

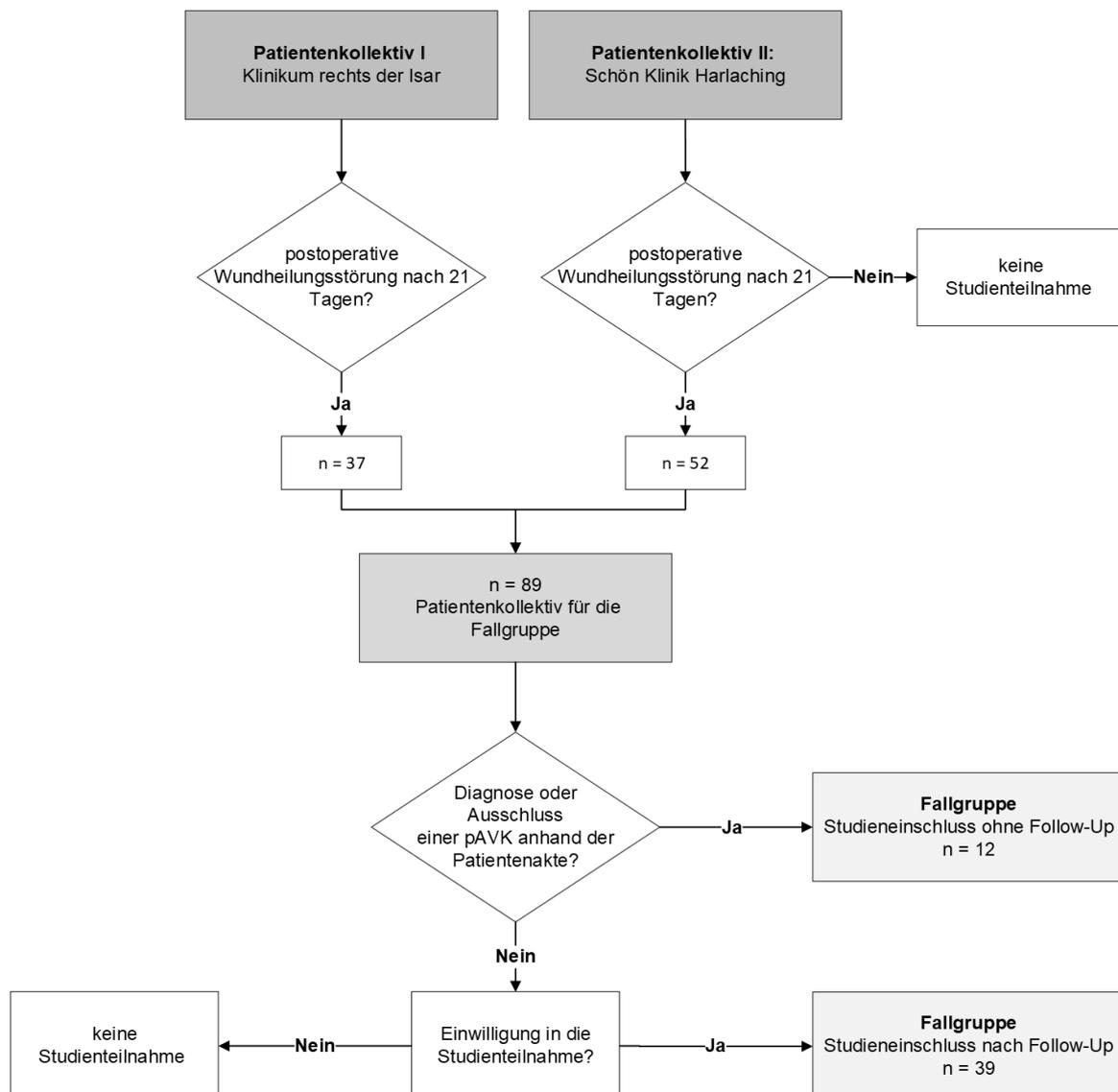


Abbildung 4: Zusammensetzung der Fallgruppe

4.3. Zusammensetzung der Kontrollgruppe

Der Fallgruppe wurde eine nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollgruppe mit 51 gegenübergestellt. 47 Patienten der Kontrollgruppe konnten nach Follow-Up Untersuchung in die Studie eingeschlossen werden, 4 Patienten konnten ohne das Follow-Up eingeschlossen werden.

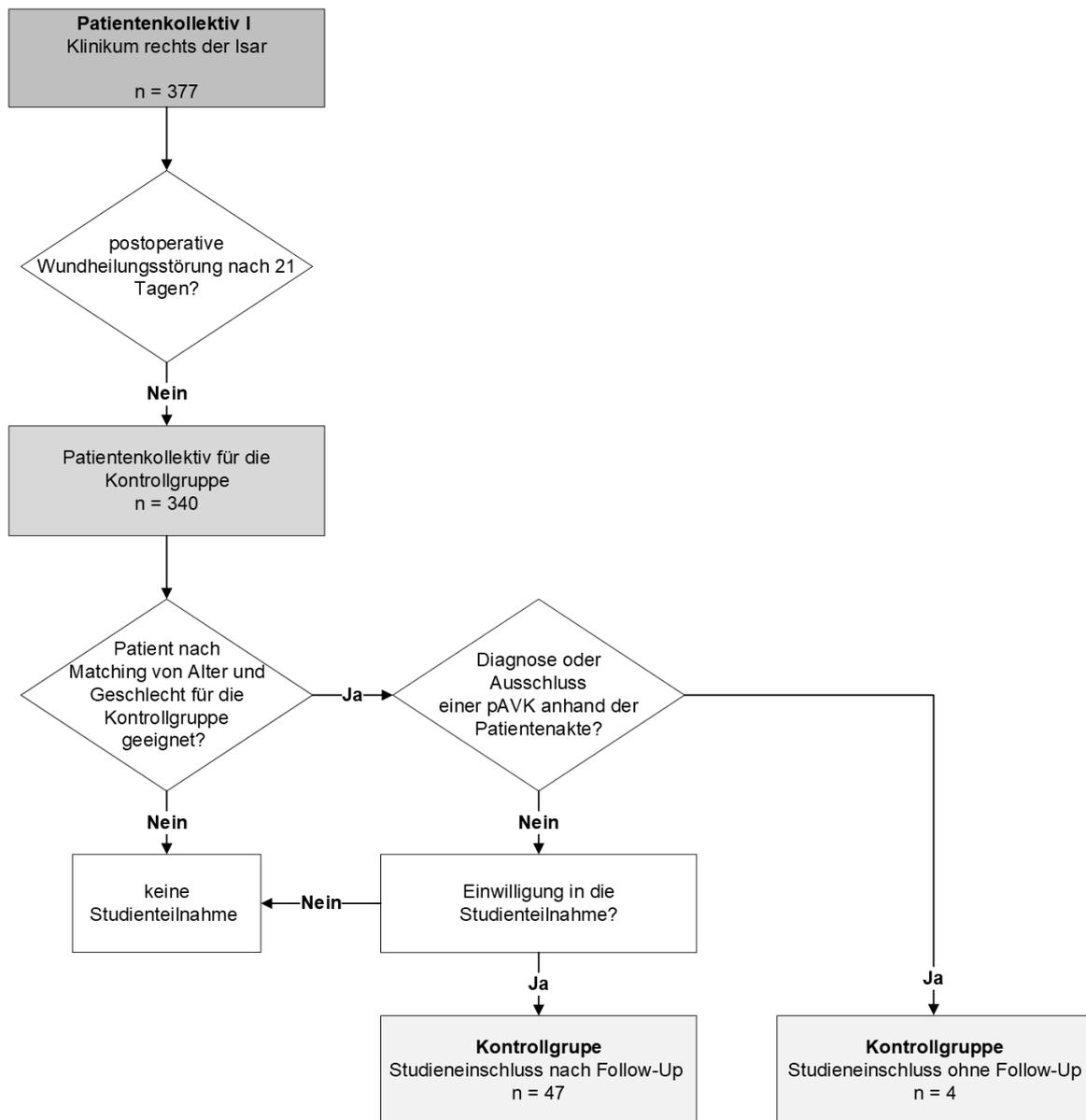


Abbildung 5: Zusammensetzung der Kontrollgruppe

4.4. Deskription und Vergleich der Studienkollektive

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die erhobenen Basischarakteristika aller Studienteilnehmer. Durch Matching von Alter und Geschlecht waren diese Merkmale in beiden Gruppen annähernd gleich verteilt. Das Durchschnittsalter lag bei beiden Gruppen bei ca. 62 Jahren. Frauen und Männer waren in beiden Gruppen gleich häufig vertreten. Auch der BMI war in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Ca. zwei Drittel der Patienten waren in beiden Gruppen übergewichtig.

Baseline Charakteristika	Patienten mit Wundheilungsstörung (n=51)	Patienten ohne Wundheilungsstörung (n=51)	p-Wert
Alter	62,3 ± 9,9	61,5 ± 10,1	0,60
männliches Geschlecht	26 (51,0%)	26 (51,0%)	1,00
BMI	27,6 ± 4,9	27,9 ± 4,8	1,00
Hypercholesterinämie	18 (35,3%)	10 (19,6%)	0,8
aktive und ehemalige Raucher	25 (49,0%)	12 (23,5%)	0,007
Diabetes mellitus	7 (13,7%)	7 (13,7%)	1,00
arterielle Hypertonie	31 (60,8%)	23 (45,1%)	0,11
KHK	12 (23,5%)	3 (5,9%)	0,01
Myokardinfarkt	7 (13,7%)	1 (2,0%)	0,03
Gefäßchirurgischer Eingriff/ Vaskuläre Intervention	13 (25,5%)	2 (3,9%)	0,002
Karotisstenose	4 (7,8%)	1 (2,0%)	0,17
CVI	3 (5,9%)	0 (0,0%)	0,08
Varikosis	14 (27,5%)	13 (25,5%)	0,82
Thrombozytenaggregationshemmer	16 (31,4%)	6 (11,8%)	0,02
Antikoagulation	10 (19,6%)	3 (5,9%)	0,04
ACE-Hemmer/ Sartane	26 (51,0%)	14 (27,5%)	0,02
β-Rezeptorenblocker	14 (27,5%)	10 (19,6%)	0,35
Calciumantagonisten	10 (19,6%)	3 (5,9%)	0,04

BMI = Body-Mass-Index, KHK = Koronare Herzkrankheit, MI = Myokardinfarkt, CVI = Chronisch venöse Insuffizienz, ACE Hemmer = Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer

Tabelle 6: Basischarakteristika von Fall- und Kontrollgruppe

In der nachfolgenden Grafik wird die Verteilung der Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus dargestellt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Häufigkeiten dieser Risikofaktoren in den beiden Gruppen konnte nur beim Nikotinkonsum der Patienten festgestellt werden ($p=0,007$). Fast die Hälfte der Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung waren aktive oder ehemalige Raucher. In der Kontrollgruppe waren es hingegen nur knapp ein Viertel. Nicht signifikante Unterschiede zeigten sich bei den Risikofaktoren arterielle Hypertonie ($p=0,11$) und Hypercholesterinämie ($p=0,08$). Knapp zwei Drittel der Patienten der Fallgruppe litten an arterieller Hypertonie, in der Kontrollgruppe war es knapp die Hälfte. Auch an der Hypercholesterinämie waren die Patienten mit Wundheilungsstörung häufiger erkrankt. Diabetiker waren in beiden Gruppen mit einem Anteil von 13,7% gleichermaßen vertreten. Signifikant häufiger in der Fallgruppe waren zudem die Risikofaktoren KHK, Myokardinfarkt und gefäßchirurgische Eingriffe oder vaskuläre Interventionen in der Vergangenheit. In der Medikamentenanamnese zeigte sich in der Fallgruppe zudem eine signifikant häufigere Einnahme von Calciumantagonisten, ACE-Hemmern/Sartanen, Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern.

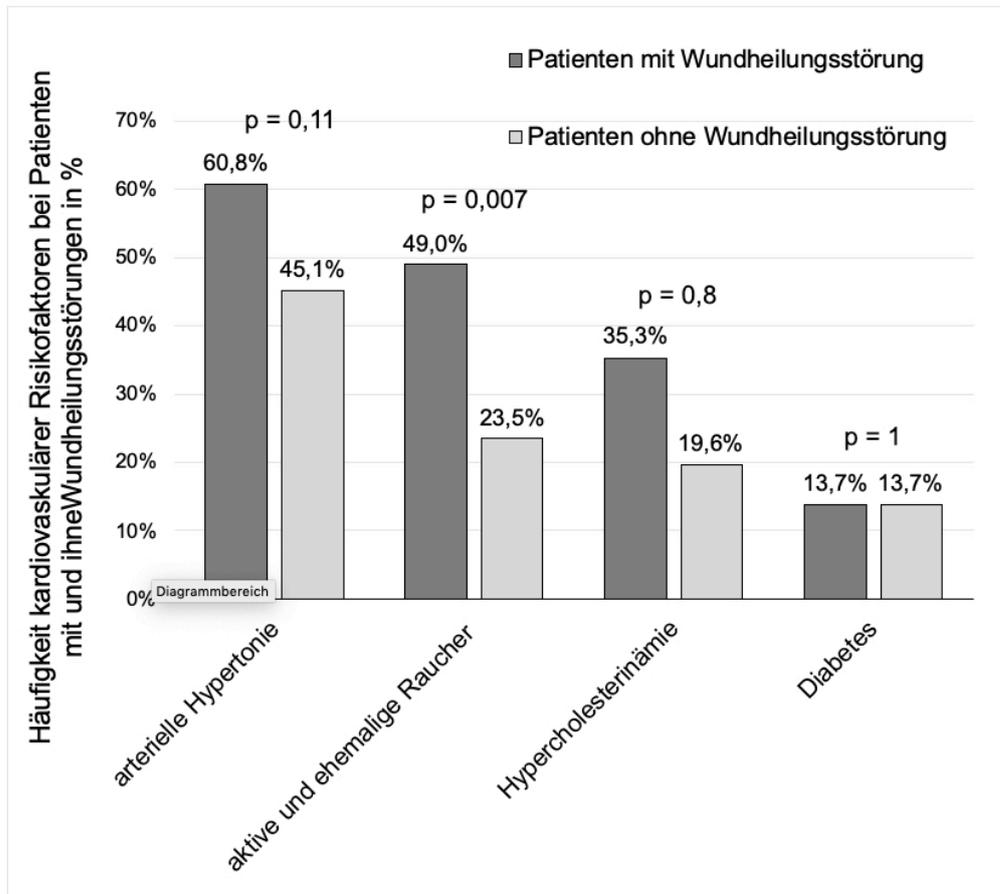


Abbildung 6: Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne Wundheilungsstörung

4.5. Unterschiede der orthopädischen Erkrankungen und Therapien

orthopädische Charakteristika	Patienten mit Wundheilungsstörung (n=51)	Patienten ohne Wundheilungsstörung (n=51)	p-Wert
Lokalisation der orthopädischen Pathologie:			
Vorfuß	21 (41,2%)	26 (51,0%)	0,59
Mittelfuß	3 (5,9%)	2 (3,9%)	
Rückfuß	27 (52,9%)	23 (45,1%)	
Primäreingriffe	47 (92,9%)	47 (9,9%)	1,00
Revisionseingriffe	4 (7,8%)	4 (7,8%)	1,00
Zahl der chirurgischen Prozeduren:			
Singulär	31 (60,8%)	37 (72,5%)	0,21
Multiple	20 (39,2%)	14 (27,5%)	

Tabelle 7: Charakteristika der orthopädischen Erkrankungen und Therapien

Die Unterschiede hinsichtlich der Verteilung orthopädischer Erkrankungen und Therapien waren nicht signifikant. Die Lokalisation der orthopädischen Pathologie war in den beiden Gruppen etwa gleich verteilt ($p=0,59$). Operationen wurden hauptsächlich an Vor- und Rückfuß durchgeführt. Nur wenige Operationen waren Revisionseingriffe. In beiden Gruppen waren die Eingriffe zu 92,9% primär. Bezüglich der Anzahl der chirurgischen Eingriffe ließ sich ein geringer, jedoch nicht signifikanter Unterschied erkennen ($p=0,21$). Bei Patienten mit Wundheilungsstörungen wurden etwas häufiger multiple und damit invasivere Eingriffe durchgeführt. In beiden Gruppen waren mehr als die Hälfte der Eingriffe singulär.

4.6. Prävalenz der pAVK in der Fall- und Kontrollgruppe

Die Prävalenz der pAVK bei Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung, definiert durch die Leitlinie der ESC, war signifikant höher ($p < 0,01$) als die Prävalenz der pAVK bei Patienten ohne Wundheilungsstörung. Mehr als doppelt so viele Patienten mit Wundheilungsstörung hatten eine pAVK im Vergleich zu Patienten ohne Wundheilungsstörung.

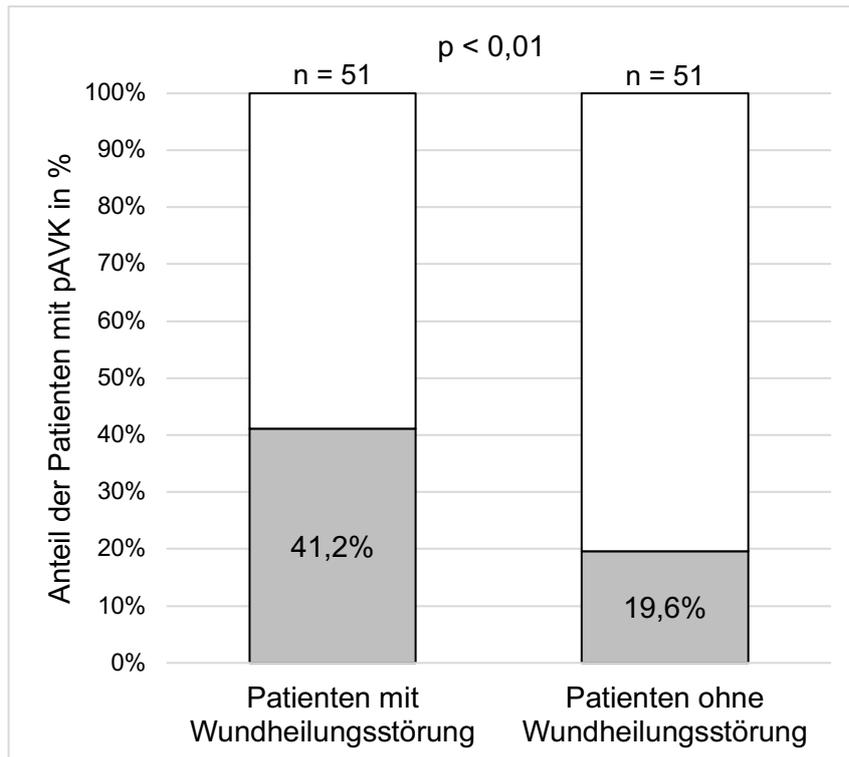


Abbildung 7: Prävalenz der pAVK

Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen nimmt weiter zu, wenn entgegen der Leitlinie ein pathologischer ABI in mindestens einer der beiden Fußarterien festgestellt wurde. Mehr als die Hälfte der Patienten mit Wundheilungsstörung hatten einen abnormalen ABI in mindestens einer der beiden Fußarterien ($p < 0,001$).

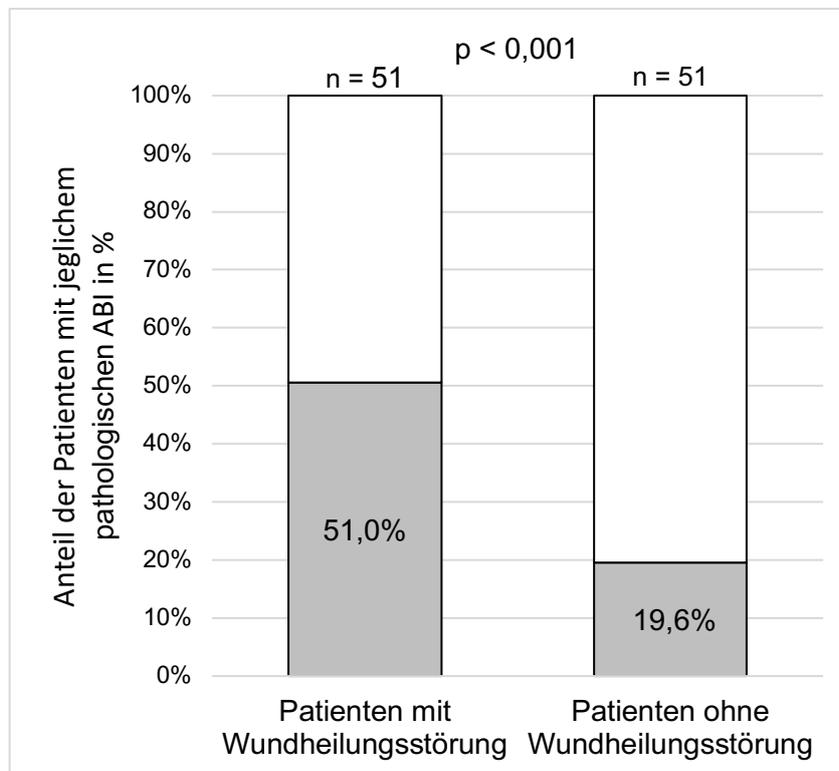


Abbildung 8: Anteil der Patienten mit jeglichem pathologischen ABI

Um die unterschiedliche Verteilung der Risikofaktoren in der Fall- und Kontrollgruppe zu berücksichtigen wurde eine Adjustierung vorgenommen. Nach der Adjustierung für die Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hypertonie, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus blieb die pAVK, definiert als jeder abnormale ABI oder bereits aktenkundige pAVK, ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Wundheilungsstörungen (Odds Ratio 3,28; 95% CI, 1,24–8,71).

4.7. Klinische Symptomatik der Patienten mit pAVK

Zwei Drittel der Patienten mit pAVK aus der Fallgruppe und 90% der Patienten mit pAVK aus der Kontrollgruppe waren asymptomatisch. In der Fallgruppe hatte rund ein Fünftel der Patienten eine symptomatische pAVK im Sinne einer Claudicatio Intermittens. In der Kontrollgruppe war nur ein Zehntel der Patienten im Stadium II.

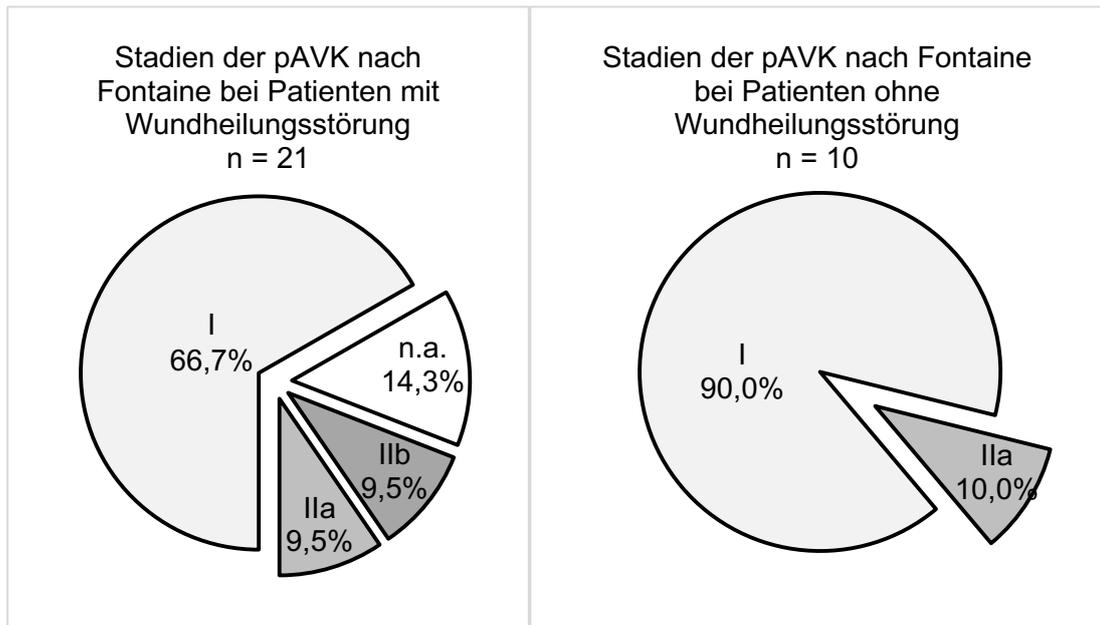


Abbildung 9: Stadien der pAVK nach Fontaine bei Patienten mit und ohne Wundheilungsstörung

4.8. Lokalisation des abnormalen ABI im Bezug zur OP Seite

Der abnormale ABI konnte bei knapp drei Viertel der Patienten mit Wundheilungsstörung und jeglichem abnormalem ABI mindestens am operierten Bein gemessen werden. Bei Patienten ohne Wundheilungsstörung waren es nur knapp zwei Drittel. Der Unterscheid war nicht signifikant.

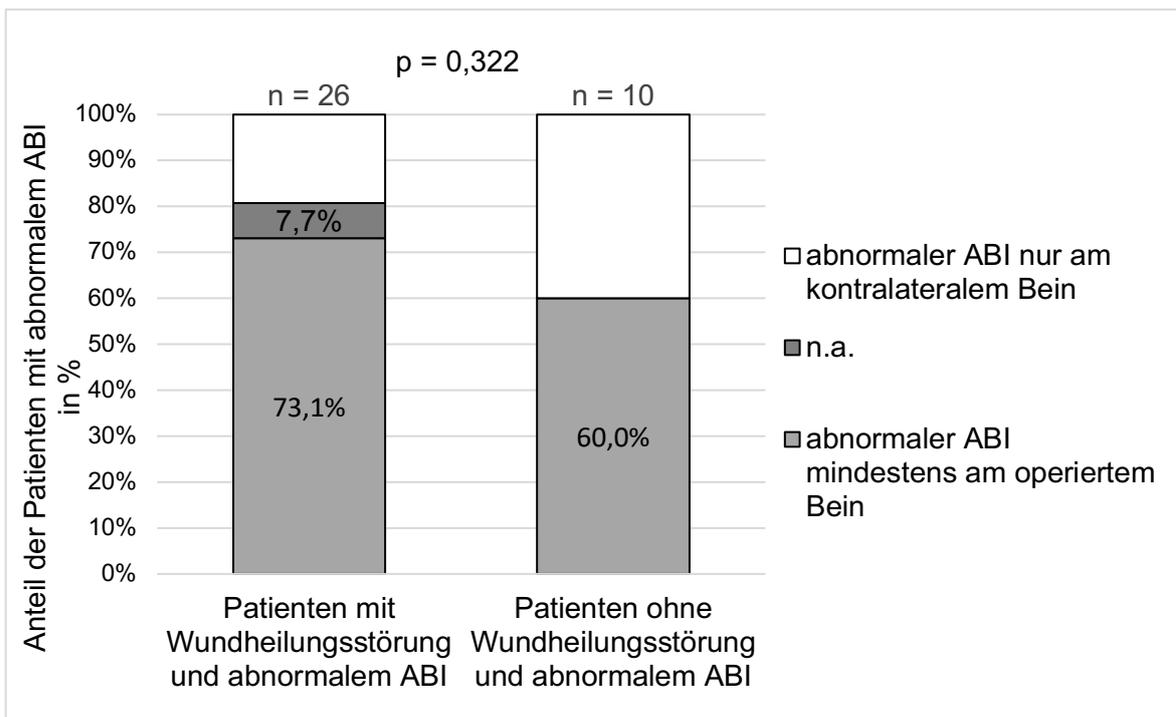


Abbildung 10: Lokalisation des abnormalen ABI im Bezug zur operierten Seite bei Patienten mit gestörter oder normaler Wundheilung

4.9. Notwendigkeit eines Sekundäreingriffes bei Patienten mit Wundheilungsstörung

Bei Patienten mit abnormalem ABI waren chirurgische Wundrevisionen etwas häufiger als bei Patienten ohne pAVK.

Gut zehn Prozent der Patienten erhielten eine sekundäre Revaskularisierung. Aufgrund der bestehenden Wundheilungsstörungen wurden die Patienten bereits postoperativ auf das Vorliegen einer pAVK untersucht. Die Diagnose einer pAVK konnte in diesen Fällen gesichert werden. Die Indikation zur Revaskularisierung der betroffenen Gefäße wurde gestellt, um eine suffiziente Heilung der Wunde zu gewährleisten.

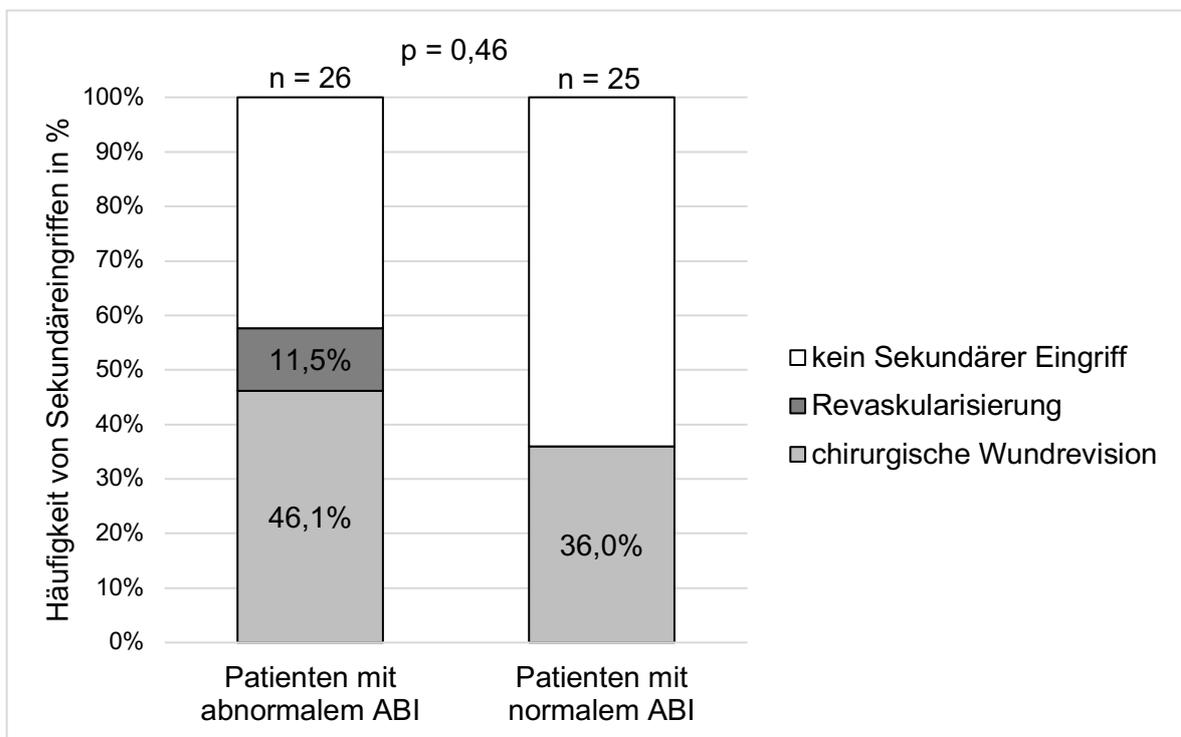


Abbildung 11: Notwendigkeit eines Sekundäreingriffs in der Fallgruppe bei Patienten mit normalem oder abnormalem ABI

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methoden

5.1.1. Studiendesign

Mit der vorliegenden Untersuchung wurde die Prävalenz der pAVK bei Patienten mit einer postoperativen Wundheilungsstörung ermittelt und mit der Prävalenz der pAVK einer entsprechenden Kontrollgruppe ohne Wundheilungsstörung verglichen. Es handelt sich um eine prospektive Fall-Kontrollstudie, bei der die Auswahl der Patienten auf Basis einer retrospektiven Datenanalyse erfolgte. Die Prävalenz der pAVK wurde prospektiv mittels Follow-Up Untersuchung oder retrospektiv über entsprechende Krankenakten ermittelt.

Die Kriterien für das Vorhandensein einer postoperativen Wundheilungsstörung in der Fußchirurgie sind nicht einheitlich definiert und wurden erst im Studienprotokoll festgelegt. Die Kriterien für eine postoperative Wundheilungsstörung nach Definition des Studienprotokolls waren den behandelnden Orthopäden zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchungen somit nicht bekannt. Ob eine postoperative Wundheilungsstörung nach den entsprechenden Kriterien vorlag wurde rein retrospektiv über die Dokumentation der Nachsorgeuntersuchung der Orthopäden in den Krankenakten untersucht. Um genauere Aussagen über die Prävalenz von postoperativen Wundheilungsstörungen treffen zu können, müssten Patienten prospektiv auf die definierten Kriterien untersucht werden.

Eine Limitation des Studiendesigns war die Möglichkeit der Neuinzidenz der pAVK nach erfolgter Operation im Gegensatz zur Prävalenz. Aus diesem Grund wurde das retrospektive Rekrutierungsintervall auf 4 Jahre begrenzt.

Die zu erwartenden Zielgrößen waren zu Beginn der Studie nicht bekannt und wurden ermittelt. Eine vorherige Fallzahlermittlung mit $p < 0,05$ und Power von 80 % ergab ein zu erwartendes Untersuchungskollektiv von je 50 Patienten mit und ohne Wundheilungsstörung. Es wurden 51 Patienten in jeder Gruppe eingeschlossen.

5.1.2. Untersuchungsmethodik

In dieser Studie sollte ein Ansatz für ein geeignetes pAVK Screening gefunden werden, welcher in der Primärversorgung und in der Orthopädie durchführbar ist. Die ABI Messung ist nicht-invasiv, schnell und kostengünstig, und eignet sich daher sehr gut als Screening Methode (Itoga, Minami et al. 2018, Kieback, Espinola-Klein et al. 2019). Es sollte beachtet werden, dass die ABI-Messung eine obliterierende Arteriosklerose unterhalb des Knöchels möglicherweise nicht detektieren kann. Außerdem sind Messwerte in nicht komprimierbaren Arterien bei der Mönckeberg'schen Mediasklerose unter Umständen nicht aussagekräftig (Lanzer, Boehm et al. 2014, Ho and Shanahan 2016). Eine alternative Untersuchungsmethode ist die Bestimmung des Toe-Brachial-Index (TBI) mittels Zehendruckmessung. Sie wird in der Regel von Angiologen durchgeführt und kann bei diesen Limitationen der ABI-Messung zuverlässige Ergebnisse liefern (Park, Choi et al. 2012, Høyer, Sandermann et al. 2013, Aboyans, Ricco et al. 2018). Als Screening Methode ist die ABI Messung aufgrund der einfachen Handhabung und der besseren Verfügbarkeit der TBI Messung vorzuziehen.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Klinische Relevanz der Studie

Postoperative Wundheilungsstörungen in der Fuß- und Sprunggelenkschirurgie und die pAVK sind zwei Krankheitsbilder mit hoher Prävalenz. Im untersuchten Kollektiv konnte die hohe Prävalenz von postoperativen Wundheilungsstörungen bestätigt werden. Nach Operationen an Fuß- und Sprunggelenk im Klinikum rechts der Isar konnten bei fast 10% der Patienten über 45 Jahren postoperative Wundheilungsstörungen festgestellt werden. Die ermittelte Prävalenz lag im Rahmen der in der Literatur angegebenen Rate von 2% bis 15% für postoperative Wundheilungsstörungen nach Fußoperation (Donley, Philbin et al. 2001, Butterworth, Gilheany et al. 2010, Grunfeld, Kunselman et al. 2011, Bettin, Gower et al. 2015, Wiewiorski, Barg et al. 2015). Bei der Hälfte der untersuchten Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung konnte in der folgenden Untersuchung ein pathologischer ABI in mindestens einer der beiden Fußarterien festgestellt werden. Der starke Zusammenhang der beiden Erkrankungen, in Kombination mit der hohen Prävalenz von postoperativen Wundheilungsstörungen im untersuchten Kollektiv, verdeutlicht die hohe klinische Relevanz der vorliegenden Untersuchung.

5.2.2. Zusammenhang der pAVK mit dem Auftreten von postoperativen Wundheilungsstörungen

Die primäre Zielgröße dieser Studie war die Prävalenz der pAVK. Die pAVK wurde im Studiendesign nach der Leitlinie der ESC definiert. Ein ABI von $<0,9$ oder $>1,4$ wurde als pAVK gewertet. Waren die Verschlussdrücke der beiden Fußarterien verschieden, wurde der höhere systolische Verschlussdruck und somit der höhere ABI gewertet. Bei über 40% der Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung konnte in dieser Auswertung eine pAVK diagnostiziert werden.

In einer weiteren Auswertung wurde jeder abnormale ABI von $<0,9$ oder $>1,4$ und nicht nur der höhere ABI als Kriterium für das Vorhandensein einer pAVK gewertet. Gut die Hälfte der Patienten mit Wundheilungsstörung hatte einen pathologischen ABI. Das Risiko für postoperative Wundheilungsstörung ist bei Patienten mit jedem pathologischen ABI noch höher als in der ursprünglichen Auswertung. Die Ergebnisse legen nahe, dass in präoperativen Screening Untersuchungen jeder pathologische ABI in einer der beiden Fußarterien als pAVK gewertet werden sollte.

5.2.3. Die pAVK als unabhängiger Risikofaktor für postoperative Wundheilungsstörungen und die Verteilung von Risikofaktoren in der Fall- und Kontrollgruppe

In der Fuß- und Sprunggelenkschirurgie sind einige Risikofaktoren für postoperative Wundheilungsstörungen bekannt. Diabetes mellitus und Nikotinkonsum zählen mitunter zu den relevantesten Risikofaktoren für die Entwicklung von postoperativen Wundheilungsstörungen (Smola, Eming et al. 2001, Butterworth, Gilheany et al. 2010, Bettin, Gower et al. 2015). Auch in der Studie konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Wundheilungsstörungen signifikant häufiger aktive oder ehemalige Raucher waren. Diabetiker waren hingegen in beiden Gruppen gleich häufig vertreten.

Auch für die pAVK sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt. Die pAVK ist stark abhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren (Hirsch, Haskal et al. 2006, Duval, Massaro et al. 2012, Krause, Burghaus et al. 2016). Entsprechend der signifikant höheren Prävalenz der pAVK in der Fallgruppe, waren in diesem Kollektiv kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, die KHK oder der Myokardinfarkt häufiger als in der Kontrollgruppe.

Die höhere Prävalenz einiger Risikofaktoren in der Fallgruppe war durch den Zusammenhang zahlreicher Risikofaktoren mit postoperativen Wundheilungsstörungen und/ oder der pAVK zu erwarten.

Es wurde im Anschluss untersucht, ob die pAVK trotz der Verteilung einiger Risikofaktoren ein unabhängiger Risikofaktor für postoperative Wundheilungsstörungen ist. Die Unabhängigkeit konnte nach einer Adjustierung für die Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Rauchen bestätigt werden.

5.2.4. Möglicher pathophysiologischer Mechanismus

Die physiologische Wundheilung ist ein komplexer Prozess. Eine ausreichende Perfusion des Gewebes ist nachweislich ein wichtiger Faktor der intakten Wundheilung (Jonsson, Jensen et al. 1991, Whitney and Heitkemper 1999). Die pAVK führt zu einer verminderten Perfusion durch die Obstruktion des Gefäßlumens (Garcia 2006, Sillesen and Falk 2011, Allen 2012). In weit fortgeschrittenen Stadien der pAVK kann es aufgrund der geringen Perfusion sogar zu Ulzerationen und Nekrosen kommen. (Hirsch, Haskal et al. 2006, Norgren, Hiatt et al. 2007). Die Vermutung liegt nahe, dass die reduzierte Perfusion bei einer pAVK zu einer Beeinträchtigung der physiologischen Wundheilung führt und letztendlich eine Wundheilungsstörung verursachen kann. Das Studiendesign lässt trotz der naheliegenden Pathophysiologie lediglich den Rückschluss auf eine Korrelation der pAVK mit dem Auftreten von Wundheilungsstörungen zu. Rückschlüsse auf die Kausalität der beiden Variablen lassen sich nicht schließen.

5.2.5. ABI Messung als präoperatives Screening

Die pAVK ist ein bekannter Risikofaktor für chronische Wunden. Der Zusammenhang der pAVK mit postoperativen Wundheilungsstörungen scheint bei der präoperativen Untersuchung von Patienten hingegen bislang eine untergeordnete Rolle zu spielen, solange keine sichtbaren Wunden vorhanden sind - eine Situation, die sich auch in den aktuellen Operationsleitlinien widerspiegelt. In dieser Studie konnte deutlich gezeigt werden, dass selbst asymptomatische Patienten ein höheres Risiko für postoperative Wundheilungsstörung haben. Patienten mit einer pAVK, und somit einem erhöhten Risiko für postoperative Wundheilungsstörungen, könnten durch ein systematisches präoperatives ABI Screening erkannt werden.

Im Allgemeinen ist die ABI Messung eine nicht invasive, schnelle und kostengünstige Methode, weshalb sie sich als Screening Methode eignet (Itoga, Minami et al. 2018,

Kieback, Espinola-Klein et al. 2019). Trotzdem ist ein ABI Screening mit einem finanziellen, personellen und zeitlichen Mehraufwand verbunden. Es stellt sich daher die Frage, welche Patienten ein erhöhtes Risiko für eine pAVK haben und besonders von einem präoperativen ABI Screening profitieren könnten.

Die pAVK ist eine Erkrankung mit stark ansteigender Prävalenz in zunehmendem Alter (Diehm, Schuster et al. 2004, Fowkes, Rudan et al. 2013). Aus diesem Grund wurden Patienten erst ab einem Alter von 45 Jahre in die Studie eingeschlossen. Auch für ein präoperatives ABI Screening empfiehlt es sich daher die Patienten erst ab einem gewissen Alter in das Screening einzuschließen.

Weiterhin ist die pAVK stark abhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren. Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil haben ein höheres Risiko für eine pAVK und sollten in ein präoperatives ABI Screening eingeschlossen werden. Basierend auf diesen Studienergebnissen könnte es sogar gerechtfertigt sein alle Patienten über 45 Jahren zu untersuchen, da frühe Stadien von Gefäßkrankungen möglicherweise nicht verlässlich durch Risikoprofil und Risikobewertung vorhergesagt werden können.

5.2.6. Therapeutische Konsequenzen

Ein Behandlungskonzept für Patienten mit präoperativ diagnostizierter pAVK existiert bislang nicht. Es ist interdisziplinär zu diskutieren, von welchen therapeutischen Konsequenzen pAVK Patienten in der Fuß- und Sprunggelenkschirurgie profitieren könnten.

Grundsätzlich sollte bei Patienten mit diagnostizierter pAVK die präoperative Revaskularisierung in Erwägung gezogen werden. Die Revaskularisierung ist primär für Patienten ab dem Stadium II nach Fontaine vorgesehen (Lawall, Huppert et al. 2015, Aboyans, Ricco et al. 2018). Wird bei einem Patienten präoperativ eine symptomatische pAVK diagnostiziert, sollte der Patient über die Möglichkeit einer präoperativen Revaskularisierung aufgeklärt werden.

Der Großteil der Patienten mit pAVK befand sich in dieser Studie jedoch im asymptomatischen Stadium. Die Indikation für eine Revaskularisierung war nach aktuellen Empfehlungen nicht gegeben. Indiziert ist im Stadium I der pAVK nach Fontaine ein strukturiertes Gehtraining und die Modifikation der Risikofaktoren mittels Nikotinkarenz, Blutzuckereinstellung, antihypertensiver Therapie und Statinen. Gegebenenfalls sind auch die Thrombozytenaggregationshemmer ASS und Clopidogrel einzusetzen (Conte,

Pomposelli et al. 2015, Lawall, Huppert et al. 2015). Patienten mit abnormem ABI und bevorstehender Fußoperation könnten durch eine intensivierete medikamentöse Therapie profitieren. In Bezug auf die bevorstehende Operation lässt sich eine erweiterte Indikationsstellung, insbesondere für asymptomatische Patienten, diskutieren, wenn entsprechende Zielläsionen identifiziert werden können.

Eine Veränderung des operativen Vorgehens kann bei Patienten mit pathologischen Gefäßbefunden eine Option sein. Die Verwendung einer weniger invasiven und daher weniger traumatischen Operationstechnik führt zu geringeren Gewebeschäden. Sie ist möglicherweise eine sinnvolle Methode, die Inzidenz von Wundheilungsstörungen in dieser Patientengruppe zu reduzieren. Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Rate an postoperativen Wundheilungsstörungen bei Patienten mit diabetischer neuropathischer Osteoarthropathie (Charcotarthropathie) durch den Wechsel von herkömmlichen Operationsverfahren zu Minimal-Invasiven Operationstechniken gesenkt werden konnte (Mehlhorn, Harrasser et al. 2020). Auch Patienten mit pAVK könnten von dem Einsatz minimal-invasiver Verfahren profitieren.

Eine andere Möglichkeit besteht darin die perioperative Ischämiezeit zu minimieren. Eine längere Ischämiezeit geht mit einem höheren Komplikationsrisiko einher (Wiewiorski, Barg et al. 2015, Brophy, Bansal et al. 2019). Patienten mit bereits pathologischem arteriellem Blutfluss könnten von einer Reduktion der Ischämiezeit oder dem Verzicht auf eine Blutsperrung profitieren.

Ein weiterer Ansatz ist in die Berücksichtigung des Angiosom-Konzepts in die Operationsplanung. Das Angiosom-Konzept besagt, dass sich jeder Teil des menschlichen Körpers in dreidimensionale Gewebeareale (sogenannte Angiosome) unterteilen lässt, welche von einer bestimmten Quellarterie versorgt werden (Taylor and Palmer 1987, Taylor, Corlett et al. 2017). Am Fuß versorgen die Äste der drei Arterien A. dorsalis pedis, A. tibialis posterior und A. fibularis insgesamt sechs Angiosome (Fujii and Terashi 2019). Im Zusammenhang mit der pAVK wurde gezeigt, dass Patienten mit CLI von einer direkten Revaskularisierung der entsprechenden Quellarterie am meisten profitieren (Attinger, Evans et al. 2006). Um die Blutversorgung intraoperativ so gut wie möglich zu erhalten, sollten Chirurgen gegebenenfalls das Angiosomkonzept in die Operationsplanung miteinbeziehen (Fujii and Terashi 2019). Operationsgebiet und Angiosome mit verminderter Perfusion sollten dann präoperativ berücksichtigt werden.

5.3. Ausblick

Es wurde gezeigt, dass die pAVK ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Wundheilungsstörungen ist. In weiteren Studien sollte untersucht werden, ob Patienten mit einem erhöhten Risiko für postoperative Wundheilungsstörungen in der Fußchirurgie mit einem präoperativen ABI Screening erkannt werden können, und ob die Inzidenz von postoperativen Wundheilungsstörungen mit Hilfe der Screening Untersuchung in Kombination mit einem adjustierten Behandlungskonzept reduziert werden kann.

6. Zusammenfassung

Postoperative Wundheilungsstörungen stellen eine relevante Komplikation nach elektiven Fuß- und Sprunggelenksoperationen dar. Die pAVK ist als Risikofaktor für chronische Wunden und verzögerte Heilung traumatischer Läsionen bekannt (Chiriano, Bianchi et al. 2010). Es gibt kaum Evidenz für ihre Bedeutung als Risikofaktor für Wundheilungsstörungen nach elektiven Fuß- und Sprunggelenksoperationen.

In dieser multizentrischen Fall-Kontroll-Studie wurde untersucht, ob sich die pAVK als unabhängigen Risikofaktor für postoperative Wundheilungsstörungen nach orthopädischer Fußoperation identifizieren lässt. Die Prävalenz einer symptomatischen oder asymptomatischen pAVK wurde bei Patienten mit und ohne Wundheilungsstörung nach erfolgter Fußoperation ermittelt. Mittels retrospektiver Datenanalyse konnten 51 Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen und 51 alters- und geschlechtsgepaarte Kontrollpatienten ohne Wundheilungsstörung eingeschlossen und mittels ABI Screening prospektiv auf das Vorhandensein einer pAVK untersucht werden (sofern eine pAVK nicht bereits aktenkundig war).

Die Prävalenz der pAVK lag bei Patienten mit postoperativer Wundheilungsstörung bei 41,2% und war damit signifikant höher als die Prävalenz der pAVK in der Kontrollgruppe mit 19,6% ($p < 0,01$). Wurde bereits ein abnormaler ABI in einer einzelnen Knöchelarterie als Kriterium für das Vorhandensein einer pAVK gewertet, war der Unterschied noch ausgeprägter (51,0% vs. 19,6%, $p < 0,001$). Die pAVK blieb auch nach Adjustierung für die Risikofaktoren Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten postoperativer Wundheilungsstörungen (Odds Ratio 3,28; 95% CI, 1,24–8,71).

Die Ergebnisse legen nahe, dass ein präoperatives ABI-Screening geeignet ist, Risikopatienten für postoperative Wundheilungsstörungen zu identifizieren. Perspektivisch könnte mit Hilfe eines adjustierten Behandlungskonzepts die Inzidenz von postoperativen Wundheilungsstörungen in der Fuß- und Sprunggelenkschirurgie bei diesen Patienten vermindert werden.

Eigene Publikation

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Journal *Vascular Medicine* publiziert.

Müller AM, A Toepfer, N Harrasser, B Haller, M Walther, R von Eisenhart-Rothe, **K Gemperlein**, K Bergman, C Bradaric, KL Laugwitz, T Ibrahim and RJ Dirschinger (2020). "Significant prevalence of peripheral artery disease in patients with disturbed wound healing following elective foot and ankle surgery: Results from the ABI-PRIORY (ABI as a PRedictor of Impaired wound healing after ORthopedic surgerY) trial." Vasc Med **25**(2): 118-123.

Literaturverzeichnis

- Aboyans, V., J. B. Ricco, M. E. L. Bartelink, M. Bjorck, M. Brodmann, T. Cohnert, J. P. Collet, M. Czerny, M. De Carlo, S. Debus, C. Espinola-Klein, T. Kahan, S. Kownator, L. Mazzolai, A. R. Naylor, M. Roffi, J. Rother, M. Sprynger, M. Tendera, G. Tepe, M. Venermo, C. Vlachopoulos and I. Desormais (2018). "2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)." Eur Heart J **39**(9): 763-816.
- Aday, A. W., P. R. Lawler, N. R. Cook, P. M. Ridker, S. Mora and A. D. Pradhan (2018). "Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence." Circulation **138**(21): 2330-2341.
- Adler, A. I., R. J. Stevens, A. Neil, I. M. Stratton, A. J. Boulton and R. R. Holman (2002). "UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes." Diabetes Care **25**(5): 894-899.
- Aihara, H., Y. Soga, S. Mii, J. Okazaki, T. Yamaoka, D. Kamoi, Y. Shintani and T. Ishikawa (2014). "Comparison of long-term outcome after endovascular therapy versus bypass surgery in claudication patients with Trans-Atlantic Inter-Society Consensus-II C and D femoropopliteal disease." Circ J **78**(2): 457-464.
- Allen, J. D. (2012). "Nitrate/nitrite and physical function in peripheral arterial disease." Nitric Oxide **27**: S4-S5.
- Ambrose, J. A. and M. Singh (2015). "Pathophysiology of coronary artery disease leading to acute coronary syndromes." F1000Prime Rep **7**: 08.
- Attinger, C. E., K. K. Evans, E. Bulan, P. Blume and P. Cooper (2006). "Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization." Plast Reconstr Surg **117**(7 Suppl): 261s-293s.
- Badimon, L. and G. Vilahur (2014). "Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture." J Intern Med **276**(6): 618-632.
- Bartholomew, J. R. and J. W. Olin (2006). "Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development." Cleve Clin J Med **73** Suppl 4: S8-14.
- Belatti, D. A. and P. Phisitkul (2014). "Economic burden of foot and ankle surgery in the US Medicare population." Foot Ankle Int **35**(4): 334-340.
- Bettin, C. C., K. Gower, K. McCormick, J. Y. Wan, S. N. Ishikawa, D. R. Richardson and G. A. Murphy (2015). "Cigarette smoking increases complication rate in forefoot surgery." Foot Ankle Int **36**(5): 488-493.

Bowler, P. G. (2002). "Wound pathophysiology, infection and therapeutic options." Annals of Medicine **34**(6): 419-427.

Brophy, R. H., A. Bansal, B. L. Rogalski, M. G. Rizzo, E. J. Weiner, B. D. Wolff and C. A. Goldfarb (2019). "Risk Factors for Surgical Site Infections After Orthopaedic Surgery in the Ambulatory Surgical Center Setting." J Am Acad Orthop Surg **27**(20): e928-e934.

Butterworth, P., M. F. Gilheany and P. Tinley (2010). "Postoperative infection rates in foot and ankle surgery: a clinical audit of Australian podiatric surgeons, January to December 2007." Aust Health Rev **34**(2): 180-185.

Chiriano, J., C. Bianchi, T. H. Teruya, B. Mills, V. Bishop and A. M. Abou-Zamzam, Jr. (2010). "Management of lower extremity wounds in patients with peripheral arterial disease: a stratified conservative approach." Ann Vasc Surg **24**(8): 1110-1116.

Chobanian, A. V., G. L. Bakris, H. R. Black, W. C. Cushman, L. A. Green, J. L. Izzo, Jr., D. W. Jones, B. J. Materson, S. Oparil, J. T. Wright, Jr. and E. J. Roccella (2003). "Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure." Hypertension **42**(6): 1206-1252.

Conte, M. S., F. B. Pomposelli, D. G. Clair, P. J. Geraghty, J. F. McKinsey, J. L. Mills, G. L. Moneta, M. H. Murad, R. J. Powell, A. B. Reed, A. Schanzer and A. N. Sidawy (2015). "Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication." J Vasc Surg **61**(3 Suppl): 2s-41s.

Criqui, M. H., A. Fronek, E. Barrett-Connor, M. R. Klauber, S. Gabriel and D. Goodman (1985). "The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population." Circulation **71**(3): 510-515.

Daskalopoulou, S. S., M. Pathmarajah, S. K. Kakkos, M. E. Daskalopoulos, P. Holloway, D. P. Mikhailidis, N. E. Mayo and G. Geroulakos (2008). "Association between ankle-brachial index and risk factor profile in patients newly diagnosed with intermittent claudication." Circ J **72**(3): 441-448.

Debus, E. S., G. Torsello, T. Schmitz-Rixen, I. Flessenkämper, M. Storck, H. Wenk and R. T. Grundmann (2013). "Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose." Gefäßchirurgie **18**(6): 544-550.

Diehm, C., A. Schuster, J. R. Allenberg, H. Darius, R. Haberl, S. Lange, D. Pittrow, B. von Stritzky, G. Tepohl and H. J. Trampisch (2004). "High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study." Atherosclerosis **172**(1): 95-105.

Donley, B. G., T. Philbin, J. W. Tomford and J. J. Sferra (2001). "Foot and ankle infections after surgery." Clin Orthop Relat Res(391): 162-170.

Duval, S., J. M. Massaro, M. R. Jaff, W. E. Boden, M. J. Alberts, R. M. Califf, K. A. Eagle, R. B. D'Agostino, Sr., A. Pedley, G. C. Fonarow, J. M. Murabito, P. G. Steg, D. L. Bhatt and A. T. Hirsch (2012). "An evidence-based score to detect prevalent peripheral artery disease (PAD)." Vasc Med **17**(5): 342-351.

Duvall, W. L. and D. A. Vorchheimer (2004). "Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem." J Thromb Thrombolysis **17**(1): 51-61.

Espinola-Klein, C., H.-J. Rupprecht, S. Blankenberg, C. Bickel, S. Peth, H. Kopp, A. Victor, G. Hafner and J. Meyer (2002). "Manifestationen der Atherosklerose in verschiedenen Gefäßregionen Gemeinsamkeiten und Unterschiede hinsichtlich Epidemiologie, Ätiologie und Prognose." Medizinische Klinik **97**(4): 221-228.

Faxon, D. P., V. Fuster, P. Libby, J. A. Beckman, W. R. Hiatt, R. W. Thompson, J. N. Topper, B. H. Annex, J. H. Rundback, R. P. Fabunmi, R. M. Robertson and J. Loscalzo (2004). "Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology." Circulation **109**(21): 2617-2625.

Fowkes, F. G., E. Housley, E. H. Cawood, C. C. Macintyre, C. V. Ruckley and R. J. Prescott (1991). "Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population." Int J Epidemiol **20**(2): 384-392.

Fowkes, F. G., D. Rudan, I. Rudan, V. Aboyans, J. O. Denenberg, M. M. McDermott, P. E. Norman, U. K. Sampson, L. J. Williams, G. A. Mensah and M. H. Criqui (2013). "Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis." Lancet **382**(9901): 1329-1340.

Fujii, M. and H. Terashi (2019). "Angiosome and Tissue Healing." Ann Vasc Dis **12**(2): 147-150.

Garcia, L. A. (2006). "Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease." Journal of endovascular therapy **13**(2_suppl): II-3-II-9.

Gary Sibbald, R. and K. Y. Woo (2008). "The biology of chronic foot ulcers in persons with diabetes." Diabetes Metab Res Rev **24** Suppl 1: S25-30.

Gerhard-Herman, M. D., H. L. Gornik, C. Barrett, N. R. Barshes, M. A. Corriere, D. E. Drachman, L. A. Fleisher, F. G. R. Fowkes, N. M. Hamburg, S. Kinlay, R. Lookstein, S. Misra, L. Mureebe, J. W. Olin, R. A. G. Patel, J. G. Regensteiner, A. Schanzer, M. H. Shishehbor, K. J. Stewart, D. Treat-Jacobson, M. E. Walsh, J. L. Halperin, G. N. Levine, S. M. Al-Khatib, K. K. Birtcher, B. Bozkurt, R. G. Brindis, J. E. Cigarroa, L. H. Curtis, L. A. Fleisher, F. Gentile, S. Gidding, M. A. Hlatky, J. Ikonomidis, J. Joglar, S. J. Pressler and D. N. Wijeyesundera (2017). "2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients with Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary." Vasc Med **22**(3): Np1-np43.

getABI Study Group (2002). "getABI: German epidemiological trial on ankle brachial index for elderly patients in family practice to detect peripheral arterial disease, significant marker for high mortality." Vasa **31**(4): 241-248.

Grunfeld, R., A. Kunselman, J. Bustillo and P. J. Juliano (2011). "Wound complications in thyroxine-supplemented patients following foot and ankle surgery." Foot Ankle Int **32**(1): 38-46.

Guo, S. and L. A. Dipietro (2010). "Factors affecting wound healing." J Dent Res **89**(3): 219-229.

Han, G. and R. Ceilley (2017). "Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments." Advances in Therapy **34**(3): 599-610.

Heart Protection Study Collaborative Group (2002). "MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." Lancet **360**(9326): 7-22.

Hirsch, A. T., Z. J. Haskal, N. R. Hertzler, C. W. Bakal, M. A. Creager, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, W. R. Murphy, J. W. Olin, J. B. Puschett, K. A. Rosenfield, D. Sacks, J. C. Stanley, L. M. Taylor, Jr., C. J. White, J. White, R. A. White, E. M. Antman, S. C. Smith, Jr., C. D. Adams, J. L. Anderson, D. P. Faxon, V. Fuster, R. J. Gibbons, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, A. K. Jacobs, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page and B. Riegel (2006). "ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation." J Am Coll Cardiol **47**(6): 1239-1312.

Hirsch, A. T., Z. J. Haskal, N. R. Hertzler, C. W. Bakal, M. A. Creager, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, W. R. Murphy, J. W. Olin, J. B. Puschett, K. A. Rosenfield, D. Sacks, J. C. Stanley, L. M. Taylor, Jr., C. J. White, J. White, R. A. White, E. M. Antman, S. C. Smith, Jr., C. D. Adams, J. L. Anderson, D. P. Faxon, V. Fuster, R. J. Gibbons, S. A. Hunt, A. K. Jacobs, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page and B. Riegel (2006). "ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations." J Vasc Interv Radiol **17**(9): 1383-1397; quiz 1398.

- Ho, C. Y. and C. M. Shanahan (2016). "Medial Arterial Calcification: An Overlooked Player in Peripheral Arterial Disease." Arterioscler Thromb Vasc Biol **36**(8): 1475-1482.
- Høyer, C., J. Sandermann and L. J. Petersen (2013). "The toe-brachial index in the diagnosis of peripheral arterial disease." Journal of vascular surgery **58**(1): 231-238.
- Itoga, N. K., H. R. Minami, M. Chelvakumar, K. Pearson, M. M. Mell, E. Bendavid and D. K. Owens (2018). "Cost-effectiveness analysis of asymptomatic peripheral artery disease screening with the ABI test." Vascular Medicine **23**(2): 97-106.
- Jongkind, V., G. J. Akkersdijk, K. K. Yeung and W. Wisselink (2010). "A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease." J Vasc Surg **52**(5): 1376-1383.
- Jonsson, K., J. A. Jensen, W. Goodson 3rd, H. Scheuenstuhl, J. West, H. W. Hopf and T. K. Hunt (1991). "Tissue oxygenation, anemia, and perfusion in relation to wound healing in surgical patients." Annals of surgery **214**(5): 605.
- Kansal, A., C. A. Long, M. R. Patel and W. S. Jones (2019). "Endovascular treatment of femoro-popliteal lesions." Clin Cardiol **42**(1): 175-183.
- Katsiki, N., A. D. Giannoukas, V. G. Athyros and D. P. Mikhailidis (2018). "Lipid-lowering treatment in peripheral artery disease." Curr Opin Pharmacol **39**: 19-26.
- Kavanagh, C. M., M. J. Heidenreich, J. J. Albright and A. Aziz (2016). "Hybrid external iliac selective endarterectomy surgical technique and outcomes." J Vasc Surg **64**(5): 1327-1334.
- Kieback, A. G., C. Espinola-Klein, C. Lamina, S. Moebus, D. Tiller, R. Lorbeer, A. Schulz, C. Meisinger, D. Medenwald and R. Erbel (2019). "One simple claudication question as first step in Peripheral Arterial Disease (PAD) screening: A meta-analysis of the association with reduced Ankle Brachial Index (ABI) in 27,945 subjects." PloS one **14**(11): e0224608.
- Krause, D., I. Burghaus, U. Thiem, U. S. Trampisch, M. Trampisch, R. Klaassen-Mielke, H. J. Trampisch, C. Diehm and H. Rudolf (2016). "The risk of peripheral artery disease in older adults - seven-year results of the getABI study." Vasa **45**(5): 403-410.
- Kujath, P. and A. Michelsen (2008). "Wounds - from physiology to wound dressing." Dtsch Arztebl Int **105**(13): 239-248.
- Lanzer, P., M. Boehm, V. Sorribas, M. Thiriet, J. Janzen, T. Zeller, C. St Hilaire and C. Shanahan (2014). "Medial vascular calcification revisited: review and perspectives." European heart journal **35**(23): 1515-1525.
- Lanzer, P., M. Boehm, V. Sorribas, M. Thiriet, J. Janzen, T. Zeller, C. St Hilaire and C. Shanahan (2014). "Medial vascular calcification revisited: review and perspectives." Eur Heart J **35**(23): 1515-1525.

Lawall, H., C. Diehm, U. Hoffmann and H. Reinecke (2015). "[Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease]." Dtsch Med Wochenschr **140**(24): 1798-1802.

Lawall, H., P. Huppert, C. Espinola-Klein, C. S. Zemmrich and G. Ruemenapf (2017). "German guideline on the diagnosis and treatment of peripheral artery disease - a comprehensive update 2016." Vasa **46**(2): 79-86.

Lawall, H., P. Huppert and G. Rümenapf (2015). "S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit." Deutsche Gesellschaft für Angiologie und Deutsche Gesellschaft für Gefäßmedizin **30**.

Lawall, H., P. Huppert and G. Rümenapf. (2015). "S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Leitlinienreport:S3-Leitlinie PAVK." Retrieved 14.04.2019, from https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf.

Libby, P. and P. Theroux (2005). "Pathophysiology of coronary artery disease." Circulation **111**(25): 3481-3488.

Mach, F., C. Baigent, A. L. Catapano, K. C. Koskinas, M. Casula, L. Badimon, M. J. Chapman, G. G. De Backer, V. Delgado, B. A. Ference, I. M. Graham, A. Halliday, U. Landmesser, B. Mihaylova, T. R. Pedersen, G. Riccardi, D. J. Richter, M. S. Sabatine, M. R. Taskinen, L. Tokgozoglu and O. Wiklund (2020). "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk." Eur Heart J **41**(1): 111-188.

Mehlhorn, A. T., N. Harrasser and M. Walther (2020). "[Treatment of plantar, neuropathic and metatarsal ulcers by minimally invasive metatarsal osteotomy]." Orthopade **49**(7): 625-631.

Meyr, A. J., R. Mirmiran, J. Naldo, B. D. Sachs and N. Shibuya (2017). "American College of Foot and Ankle Surgeons((R)) Clinical Consensus Statement: Perioperative Management." J Foot Ankle Surg **56**(2): 336-356.

Mills, E., O. Eyawo, I. Lockhart, S. Kelly, P. Wu and J. O. Ebbert (2011). "Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis." Am J Med **124**(2): 144-154.e148.

Morbach, S., G. Rümenapf and R. Lobmann (2015). Pathogenese, Epidemiologie und Klassifikation des diabetischen Fußsyndroms. Der diabetische Fuß, Springer: 1-15.

Mori, E., K. Komori, M. Kume, T. Yamaoka, T. Shoji, T. Furuyama and H. Inoguchi (2002). "Comparison of the long-term results between surgical and conservative treatment in patients with intermittent claudication." Surgery **131**(1 Suppl): S269-274.

Muntner, P., R. P. Wildman, K. Reynolds, K. B. Desalvo, J. Chen and V. Fonseca (2005). "Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease." Diabetes Care **28**(8): 1981-1987.

Mutschler, W. (2012). "Physiologie und Pathophysiologie der Heilung von Defektwunden." Der Unfallchirurg **115**(9): 767-773.

Norgren, L., W. R. Hiatt, J. A. Dormandy, M. R. Nehler, K. A. Harris and F. G. Fowkes (2007). "Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)." J Vasc Surg **45 Suppl S**: S5-67.

Park, S. C., C. Y. Choi, Y. I. Ha and H. E. Yang (2012). "Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease." Archives of plastic surgery **39**(3): 227.

Parvar, S. L., R. Fitridge, J. Dawson and S. J. Nicholls (2018). "Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease." J Vasc Surg **68**(5): 1595-1606.

Patel, J. J., L. E. Bourne, B. K. Davies, T. R. Arnett, V. E. MacRae, C. P. Wheeler-Jones and I. R. Orriss (2019). "Differing calcification processes in cultured vascular smooth muscle cells and osteoblasts." Exp Cell Res **380**(1): 100-113.

Ray, J. J., S. A. Eidelson, C. A. Karcutskie, J. P. Meizoso, H. DeAmorim, L. J. Goldstein, J. Karwowski and A. Bornak (2018). "Hybrid Revascularization Combining Iliofemoral Endarterectomy and Iliac Stent Grafting for TransAtlantic Inter-Society Consensus C and D Aortoiliac Occlusive Disease." Ann Vasc Surg **50**: 73-79.

Rümenapf, G., S. Morbach, A. Schmidt and M. Sigl (2020). "Intermittent Claudication and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease." Dtsch Arztebl Int **117**(11): 188-193.

Rydén, L., P. J. Grant, S. D. Anker, C. Berne, F. Cosentino, N. Danchin, C. Deaton, J. Escaned, H. P. Hammes, H. Huikuri, M. Marre, N. Marx, L. Mellbin, J. Ostergren, C. Patrono, P. Seferovic, M. S. Uva, M. R. Taskinen, M. Tendera, J. Tuomilehto, P. Valensi, J. L. Zamorano, J. L. Zamorano, S. Achenbach, H. Baumgartner, J. J. Bax, H. Bueno, V. Dean, C. Deaton, C. Erol, R. Fagard, R. Ferrari, D. Hasdai, A. W. Hoes, P. Kirchhof, J. Knuuti, P. Kolh, P. Lancellotti, A. Linhart, P. Nihoyannopoulos, M. F. Piepoli, P. Ponikowski, P. A. Sirnes, J. L. Tamargo, M. Tendera, A. Torbicki, W. Wijns, S. Windecker, G. De Backer, P. A. Sirnes, E. A. Ezquerro, A. Avogaro, L. Badimon, E. Baranova, H. Baumgartner, J. Betteridge, A. Ceriello, R. Fagard, C. Funck-Brentano, D. C. Gulba, D. Hasdai, A. W. Hoes, J. K. Kjekshus, J. Knuuti, P. Kolh, E. Lev, C. Mueller, L. Neyses, P. M. Nilsson, J. Perk, P. Ponikowski, Z. Reiner, N. Sattar, V. Schächinger, A. Scheen, H. Schirmer, A. Strömberg, S. Sudzhaeva, J. L. Tamargo, M. Viigimaa, C. Vlachopoulos and R. G. Xuereb (2013). "ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD)." Eur Heart J **34**(39): 3035-3087.

Schwartz, S. M., D. deBlois and E. R. O'Brien (1995). "The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis." Circ Res **77**(3): 445-465.

Selvin, E. and T. P. Erlinger (2004). "Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000." Circulation **110**(6): 738-743.

Sillesen, H. and E. Falk (2011). "Peripheral artery disease (PAD) screening in the asymptomatic population: why, how, and who?" Current atherosclerosis reports **13**(5): 390-395.

Silverstein, P. (1992). "Smoking and wound healing." Am J Med **93**(1a): 22s-24s.

Singer, A. J. and R. A. Clark (1999). "Cutaneous wound healing." N Engl J Med **341**(10): 738-746.

Smola, H., S. A. Eming, S. Hess, S. Werner and T. Krieg (2001). "Wundheilung und Wundheilungsstörungen-Moderne Konzepte zur Pathophysiologie und Therapie." Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe A **98**(43): 2802-2808.

Sørensen, L. T. (2012). "Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review." Ann Surg **255**(6): 1069-1079.

Sorg, H., D. J. Tilkorn, S. Hager, J. Hauser and U. Mirastschijski (2017). "Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts." Eur Surg Res **58**(1-2): 81-94.

Stadelmann, W. K., A. G. Digenis and G. R. Tobin (1998). "Impediments to wound healing." Am J Surg **176**(2A Suppl): 39s-47s.

Strydom, H. C. (2000). "Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update." Arterioscler Thromb Vasc Biol **20**(5): 1177-1178.

Strydom, H. C., D. H. Blankenhorn, A. B. Chandler, S. Glagov, W. Insull, Jr., M. Richardson, M. E. Rosenfeld, S. A. Schaffer, C. J. Schwartz, W. D. Wagner and et al. (1992). "A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." Circulation **85**(1): 391-405.

Strydom, H. C., A. B. Chandler, R. E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, Jr., M. E. Rosenfeld, C. J. Schwartz, W. D. Wagner and R. W. Wissler (1995). "A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." Arterioscler Thromb Vasc Biol **15**(9): 1512-1531.

Strydom, H. C., A. B. Chandler, S. Glagov, J. R. Guyton, W. Insull, Jr., M. E. Rosenfeld, S. A. Schaffer, C. J. Schwartz, W. D. Wagner and R. W. Wissler (1994). "A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the

Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association." Circulation **89**(5): 2462-2478.

Stone, N. J., J. G. Robinson, A. H. Lichtenstein, C. N. Bairey Merz, C. B. Blum, R. H. Eckel, A. C. Goldberg, D. Gordon, D. Levy, D. M. Lloyd-Jones, P. McBride, J. S. Schwartz, S. T. Shero, S. C. Smith, Jr., K. Watson and P. W. Wilson (2014). "2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." J Am Coll Cardiol **63**(25 Pt B): 2889-2934.

Tandara, A. A. and T. A. Mustoe (2004). "Oxygen in wound healing--more than a nutrient." World J Surg **28**(3): 294-300.

Taylor, G. I., R. J. Corlett and M. W. Ashton (2017). "The Functional Angiosome: Clinical Implications of the Anatomical Concept." Plast Reconstr Surg **140**(4): 721-733.

Taylor, G. I. and J. H. Palmer (1987). "The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications." Br J Plast Surg **40**(2): 113-141.

van der Wal, A. C., A. E. Becker, C. M. van der Loos and P. K. Das (1994). "Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology." Circulation **89**(1): 36-44.

Virmani, R., F. D. Kolodgie, A. P. Burke, A. Farb and S. M. Schwartz (2000). "Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions." Arterioscler Thromb Vasc Biol **20**(5): 1262-1275.

Weise, K. and M. Schaffer (2000). "[Treatment strategies in wound healing disorders]." Unfallchirurg **103**(2): 100-109.

Whitney, J. D. and M. M. Heitkemper (1999). "Modifying perfusion, nutrition, and stress to promote wound healing in patients with acute wounds." Heart & lung **28**(2): 123-133.

Wiewiorski, M., A. Barg, H. Hoerterer, T. Voellmy, H. B. Henninger and V. Valderrabano (2015). "Risk factors for wound complications in patients after elective orthopedic foot and ankle surgery." Foot Ankle Int **36**(5): 479-487.

Witte, M. B. and A. Barbul (1997). "General principles of wound healing." Surg Clin North Am **77**(3): 509-528.

Wong, J., D. P. Lam, A. Abrishami, M. T. Chan and F. Chung (2012). "Short-term preoperative smoking cessation and postoperative complications: a systematic review and meta-analysis." Can J Anaesth **59**(3): 268-279.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Phasen der physiologischen Wundheilung, adaptiert nach (Mutschler 2012)	8
Abbildung 2: Einschluss der Studienteilnehmer	22
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Untersuchung, Abbildung vgl. (Aboyans, Ricco et al. 2018), bearbeitet vom Autor	27
Abbildung 4: Zusammensetzung der Fallgruppe	31
Abbildung 5: Zusammensetzung der Kontrollgruppe	32
Abbildung 6: Häufigkeit der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne Wundheilungsstörung	35
Abbildung 7: Prävalenz der pAVK	37
Abbildung 8: Anteil der Patienten mit jeglichem pathologischen ABI	38
Abbildung 9: Stadien der pAVK nach Fontaine bei Patienten mit und ohne Wundheilungsstörung	39
Abbildung 10: Lokalisation des abnormalen ABI im Bezug zur operierten Seite bei Patienten mit gestörter oder normaler Wundheilung	40
Abbildung 11: Notwendigkeit eines Sekundäreingriffs in der Fallgruppe bei Patienten mit normalem oder abnormalem ABI	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Unterschiedliche Stadien der pAVK nach Fontaine (Fontaine, Kim et al. 1954) und Rutherford (Rutherford, Baker et al. 1997)</i>	15
Tabelle 2: <i>Therapie der pAVK nach Empfehlung der deutschen Gesellschaft für Angiologie (Lawall, Huppert et al. 2015)</i>	16
Tabelle 3: <i>Interpretation der ABI-Werte nach Leitlinie der ESC (Aboyans, Ricco et al. 2018)</i>	19
Tabelle 4: <i>Anamnestisch erfasste Patientencharakteristika</i>	26
Tabelle 5: <i>Basischarakteristika der Patienten des Klinikums rechts der Isar München ...</i>	30
Tabelle 6: <i>Basischarakteristika von Fall- und Kontrollgruppe</i>	33
Tabelle 7: <i>Charakteristika der orthopädischen Erkrankungen und Therapien</i>	36

Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Tareq Ibrahim für die Überlassung des Themas und die herausragende Betreuung im Rahmen dieser Arbeit.

Mein ebenso großer Dank gilt Herrn Dr. med. Arne Müller für die großartige Unterstützung als geduldiger, motivierender und jederzeit hilfsbereiter Betreuer.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Ralf Dirschinger für die stets schnelle Hilfe bei aufkommenden Schwierigkeiten bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Norbert Harrasser und PD Dr. med. Andreas Toepfer für die gelungene Zusammenarbeit hinsichtlich der orthopädischen Fragestellungen.

Darüber hinaus will ich mich bei dem gesamten Team der angiologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar bedanken, welches mich bei der Durchführung der Studie unterstützt hat.

Von Herzen danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meinem Partner für ihren Rückhalt, ein offenes Ohr zu jeder Zeit und vor allem ihre Geduld.