

Aus der Universitätsklinik für Neuroradiologie  
Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Und der Klinik für Gefäßchirurgie des St. Michael-Krankenhauses  
in Völklingen, zertifiziertes Gefäßzentrum  
Direktor: Priv. Doz. Dr. med. Thomas Petzold

**Infrainguinale Revaskularisation bei dialysepflichtigen Patienten mit kritischer Extremitätenischämie: Ist die aufwändige Rekonstruktion zum Extremitätenerhalt bei dieser Gruppe multimorbider Patienten indiziert?**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2009

Vorgelegt von Ahmad Ardestani  
geb. am 12.12.1966  
in Esfahan (Iran)

# Inhaltsverzeichnis

## 1 Zusammenfassung / Summary

1.1 Zusammenfassung	7
1.2 Summary	9

## 2 EINLEITUNG

2.1 Grundlagen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	11
2.2 Klinische Symptomatik der pAVK	13
2.3 Ätiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei chronischer Niereninsuffizienz	15
2.3.1 Störung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, sekundärer HPT und Fehlen kalziumregulierender Proteine	15
2.3.2 Chronische Mikroinflammation	16
2.3.3 Asymmetrisches Dimethylarginin	17
2.3.4 Advanced glycation end products	18
2.4 Pathophysiologie vaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz	19
2.5 Prognose der Wundheilung bei dialysepflichtigen Patienten	20
2.6 Häufigkeit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei dialysepflichtigen Patienten	21
2.7 Zielstellung der Studie	21

### **3 MATERIAL UND METHODE**

3.1 Patientendaten	22
3.2 Einschlusskriterien	24
3.3 Ausschlusskriterien	24
3.4 Indikationsstellung und technische Durchführung der Operation	25
3.5 Präoperative Maßnahmen	28
3.6 Intraoperatives Vorgehen	29
3.7 Postoperative Therapie und Verlaufskontrolle	32
3.8 Statistik	33

### **4 ERGEBNISSE**

4.1 primäre Bypassoffenheit	34
4.2 Beinerhaltungsrate	36
4.3 Abheilungsverhalten	38
4.4 Letalität	43
4.4.1 kumulatives Überleben	43
4.4.2 kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	45
4.4.3 kumulatives Überleben mit und ohne Diabetes	47

4.4.4 kumulatives Überleben in Abhängigkeit von Alter	49
4.4.5 kumulatives amputationsfreies Überleben	51
4.5 Komplikationen	53
<b>5 Diskussion</b>	
5.1 Die kritische Extremitätenischämie bei Dialysepatienten	54
5.2 Streitpunkt bezüglich des Therapiekonzeptes	56
5.3 Problematik	56
5.4 Primäre Bypassöffenheitsrate	57
5.5 Beinerhaltungsrate	59
5.6 Abheilung der Operationswunden und pedalen Gewebedefekten	59
5.7 Kumulatives Überleben und Letalität	60
5.8 Schlussfolgerung	62
<b>6 Literatur</b>	63
<b>7 ANHANG</b>	
7.1 Übersichtsanhänge 1	75
7.2 Übersichtsanhang 2	77

7.3 Kaplan-Meier-Schätzungen ( SPSS 17.0)	79
<b>8 Lebenslauf</b>	<b>111</b>
<b>9 Danksagung</b>	<b>112</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle Brachial Index - Knöchel-Arm-Dopplerindex
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
AGE	Advanced glycation end-products
A. fem.	Arteria femoralis
A. pop.	Arteria poplitea
Ata	Arteria tibialis anterior
Atp	Arteria tibialis posterior
Af	Arteria fibularis
CaP-Produkt	Kalzium-Phosphat-Produkt
CLI critical limb ischemia	kritische Extremitätenischämie
CRP	C- reaktives Protein
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
D.m.	Diabetes mellitus
HD	Hämodialyse
HI	Herzinsuffizienz
KHK	koronare Herzerkrankung
iPTH	intaktes Parathormon
NO	Stickstoffmonoxid
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
POP I	erstes ( supragenuales) Segment der Arteria Poplitea
POP III	drittes ( infragenuales) Segment der Arteria Poplitea
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
TEA	Thrombendarteriektomie

# 1 Zusammenfassung / Summary

## 1.1 Zusammenfassung

Der Anteil dialysepflichtiger Patienten mit pAVK und kritischer Beinischämie nimmt stetig zu. Die Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und kritischer Beinischämie stellen für die Gefäßchirurgie aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Mortalität eine zunehmende Herausforderung dar. Oft besteht ein Diabetes mellitus, welcher dann zumeist auch die Ursache der terminalen Niereninsuffizienz darstellt. Gerade bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Diabetes gelten die durchzuführenden Revaskularisationen aufgrund der peripheren Lage der Verschlussprozesse sowie der erheblichen Gefäßwandverkalkungen als äußerst anspruchsvoll. Strukturelle Gefäßveränderungen beim niereninsuffizienten Patienten unterscheiden sich zum Teil deutlich von denen Nierengesunder.

Ziel dieser retrospektiven Erhebung ist es deshalb, das klinische Ergebnis nach Revaskularisation bei dieser Hochriskogruppe zu untersuchen.

Bei 39 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden infrainguinale Bypassoperationen wegen kritischer Beinischämie durchgeführt, 7 im Stadium III und 32 im Stadium IV. Dabei handelte es sich um 19 femoropopliteale und 20 crurale oder pedale Rekonstruktionen. Als Bypassmaterial wurde ausschließlich autologe Vene verwendet. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 71 Jahren, davon der Diabetikeranteil 87%. Die Indikation zur Bypassanlage erfolgte bei kritischer Beinischämie zum Extremitätenerhalt, zur Abheilung von chronischen pedalen Gewebedefekten oder mit dem Ziel der Verlagerung der Amputationsebene nach distal. Die auf Zehen und Vorfuß beschränkten Läsionen konnten komplett zur Abheilung gebracht werden, während bei Läsionen an den Fersen die Abheilungsrate sehr gering war.

In 87 % der Fälle konnte bei unseren Hochrisikopatienten eine Majoramputation umgangen werden. Eine primäre Majoramputation erfolgte bei 1 Patient (1/39). Sekundäre Majoramputation wurde bei 4 Patienten (4/39) durchgeführt. Jedoch verstarben 24 Patienten (24/39) während des ersten postoperativen Jahres im Rahmen ihrer Grunderkrankung.

Zusammenfassend können infrainguinale Revaskularisationen bei dialysepflichtigen Patienten mit akzeptablen Offenheits- und Beinerhaltungsraten durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden jedoch durch die hohe Mortalität im Rahmen der Grunderkrankungen stark limitiert.

## **1.2 Schlüsselwörter**

Infrainguinale Rekonstruktion, pAVK und terminale Niereninsuffizienz, Bypassoffenheit, Beinerhalt und Überlebensrate.



## 1.2 Summary

The number of patients on chronic hemodialysis suffering from peripheral artery disease and critical limb ischemia is continuously increasing. Due to elevated cardiovascular mortality these patients are extremely challenging for vascular surgery. In many patients diabetes exists for the most part the cause of end stage renal insufficiency.

Especially in patients with renal insufficiency and concomitant diabetes the revascularisation procedures are extremely difficult due to the distal sites of anastomoses and the extent of calcification of the target vessel. In patients with renal insufficiency, structural vascular modifications differ from those of patients with intact renal function. The aim of our study is to evaluate the clinical outcome after revascularisation in this high risk population.

In 39 patients with end stage renal insufficiency and critical limb ischemia, infrainguinal bypass procedures were carried out, 7 times in patients with chronic rest pain and 32 times in patients with tissue damage. There were 19 femoro-popliteal reconstructions. In 20 patients, distal anastomosis was carried out on a crural or a pedal vessel. In all cases, graft material was autologous vein. Mean age was 71 years, 87 percent of the patients suffered from diabetes. Indication for operation was critical limb ischemia with the intent to limb salvage, to healing of chronic, pedal tissue loss or to distalisation of amputation level. Tissue defects limited to toes and forefoot could be completely healed, whereas treatment of lesions concerning the heel was not successful.

In 87% of our high risk patients, major amputation could be avoided. In one patient, primary major amputation was carried out (2,5%). Secondary major amputation were necessary in 4 patients (10%). 24 Patients (61%) died during the first year after operation due to their comorbidity. In conclusion, infrainguinal bypass procedures in end stage renal insufficiency patients can be carried out with acceptable patency and limb salvage rates. Nevertheless, the results are limited by a high mortality in the course of comorbidity.

## **Key words**

Infrainguinal arterial reconstruction. peripheral arterial disease and end-stage renal disease. graft patency. Limb salvage. Patient survival

## 2 Einleitung

### 2.1 Grundlagen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)

Die Definition der Atherosklerose lautet nach WHO folgendermaßen: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia (13). In 95% der Fälle wird die pAVK durch atherosklerotische Gefäßwandveränderungen verursacht. In der Allgemeinbevölkerung sind hohes Lebensalter, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Adipositas und Nikotinabusus als Risikofaktoren für das Auftreten atherosklerotischer Erkrankungen identifiziert worden (24, 18). Auch eine Hyperhomozysteinämie führt zu einer Risikosteigerung, an einer pAVK zu erkranken (12). Die Gesamtprävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beträgt für sämtliche Altersklassen und für beide Geschlechter 2,7%. Zwischen dem 35. und 44. Lebensjahr erkranken rund 2% der Männer, zwischen dem 55. und 64. Lebensjahr sind es rund 11%. Auch wenn in dieser Altersgruppe Männer fünfmal häufiger betroffen sind als Frauen, so verwischt die Geschlechtsspezifität mit zunehmendem Lebensalter. Frauen erkranken an einer pAVK rund 10 Jahre später als Männer (2).

Bei der Arteriosklerose unterscheidet man die Atherosklerose, die Arteriolosklerose und die Mönckeberg-Arteriosklerose. Sie kommt in allen Gefäßen vor, an kleinen muskulären Arterien und Arteriolen (Arteriolosklerose) wie auch großen Gefäßen (Atherosklerose), weshalb sie Auswirkungen auf alle Organe besitzt. Sie ist in westlichen Industrieländern die Hauptursache für Morbidität und Mortalität. Neben der koronaren Herzkrankheit (KHK), an der in Westeuropa jährlich mehr als eine Million Menschen versterben, ist die Arteriosklerose auch für die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und den cerebralen ischämischen Insult verantwortlich. Zur Stadieneinteilung der Arteriosklerose und ihres pathomorphologischen Korrelats, des arteriosklerotischen Plaque, gibt es verschiedene Klassifikationen, von denen die nach Stary (Tabelle 1) wohl die gebräuchlichste ist (2).

<p><b>Typ I Läsion, <i>initiale Schädigung</i></b></p> <p>Aufnahme und Einlagerung von Lipoprotein (LDL) in die Gefäßintima; nur mikroskopisch nachweisbar</p>
<p><b>Typ II Läsion, <i>Fettstreifen („Fatty Streaks“)</i></b></p> <p>Akkumulation von Lipoprotein in Intima, Makrophagen und aktivierte Muskelzellen; mit bloßem Auge erkennbar</p>
<p><b>Typ III Läsion, <i>Präatherom</i></b></p> <p>Einwanderung von glatten Muskelzellen in Intima, welche proteinreiches Bindegewebe produzieren, in denen sich extrazelluläre Lipide einlagern</p>
<p><b>Typ IV Läsion, <i>Atherom bzw. arteriosklerotischer Plaque</i></b></p> <p>ausgeprägte Zerstörung der Intima; Organisation des Plaque; Bildung eines innen gelegenen Lipidkerns; klinische Symptome treten auf</p>
<p><b>Typ V Läsion, <i>Fibroatherom</i></b></p> <p>Entwicklung einer Bindegewebsschicht aus überwiegend Kollagen und Vermehrung der Muskelzellen über dem Lipidkern</p>
<p><b>Typ VI Läsion, <i>komplizierte Läsion</i></b></p> <p>Fissur, Erosion, Hämatom und/oder Thrombus des Atheroms</p>
<p><b>Typ VII Läsion, <i>kalzifizierte Läsion</i></b></p> <p>fortgeschrittene und vorrangig aus Kalzium bestehende arteriosklerotische Läsion</p>
<p><b>Typ VIII Läsion, <i>fibrotische Läsion</i></b></p> <p>fortgeschrittene und vorrangig aus Kollagen bestehende arteriosklerotische Läsion</p>

**Tabelle 1: Einteilung und Nomenklatur der arteriosklerotischen Läsionen nach Stary bzw. der „American Heart Association“ (AHA).**

## 2.2 Klinische Symptomatik der pAVK

Der Schweregradeinteilung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit liegt das Ausmaß der klinischen Symptomatik des Patienten durch die Minderdurchblutung zugrunde, d.h. der Stenosegrad spielt hierfür nur eine untergeordnete Rolle. Durch das langsame Fortschreiten der arteriellen Verschlusskrankheit kann der Körper ein Kollateralgefäßsystem ausbilden, mit dem der Blutfluss stenosierte Gefäßareale umgehen kann. Somit wird eine Grunddurchblutung der Extremität weiter gewährleistet, und der Patient bleibt trotz schwerer Gefäßwandveränderungen bei einer guten Kollateralisation unter Umständen beschwerdefrei. Patienten mit einer klinischen Symptomatik bemerken vor allem den durch die Minderperfusion auftretenden Schmerz, den sog. Ischämieschmerz. In der Tabelle 2 sind die Stadien der pAVK-Einteilung nach Fontaine-Ratschow dargelegt (2).

• <b>Stadium I</b>	Beschwerdefreiheit, jedoch Gefäßalterationen
• <b>Stadium II</b>	Claudicatio intermittens
<b>II a</b>	schmerzfreie Gehstrecke > 200m
<b>II b</b>	schmerzfreie Gehstrecke < 200 m
• <b>Stadium III</b>	Ruhe-, Nachtschmerzen
• <b>Stadium IV</b>	Ulcus, Nekrose, Gangrän

**Tab. 2: Stadien der pAVK nach Fontaine-Ratschow**

Das Stadium I stellt meist einen Zufallsbefund dar, denn trotz objektiv nachweisbarer Gefäßwandveränderungen, gibt der Patient Beschwerdefreiheit an. Durch Belastung induzierte Ischämieschmerzen werden als Claudicatio intermittens (Schaufensterkrankheit) beschrieben, die je nach Weglänge von über bzw. unter 200m Gehstrecke als Stadium II a bzw. II b beschrieben werden. Im Stadium III wird bereits in Ruhe ein durch Minderperfusion hervorgerufener Ischämieschmerz ausgelöst - typischerweise nachts auftretend, wenn der Patient ruhig im Bett liegt. Durch das Aufstehen, Ausschütteln, oder Herabhängenlassen des betroffenen Beines wird der Schmerz verbessert. Trophische Störungen, wie die Ausbildung von Nekrosen, Gangrän oder arteriellen Ulcera, zählt man zum Stadium IV. Arterielle Ulcera findet man im Gegensatz zu den chronisch venösen Ulcera vor allem an druckexponierten Arealen, im Bereich der Ferse, oder der Zehen. Allein durch die Erhebung einer Anamnese und einer klinischen Untersuchung mit Inspektion und Palpation von arteriellen Pulsen kann über die vermutliche Lokalisation der Gefäßstenosierungen eine Aussage getroffen werden. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen pAVK der unteren Extremität, erhält man bei der klinischen Untersuchung die in Tabelle 3 zusammengefassten Befunde (2).

<b>Typ ( Häufigkeit)</b>	<b>Fehlende Pulse</b>	<b>Ischämieschmerz</b>
Beckentyp	ab Leiste	Oberschenkel/Hüfte
Oberschenkel	ab A. poplitea	Wade
Peripher	Fußpulse	Fußsohle

**Tab. 3: Befunde an unterschiedlichen Lokalisationen der unteren Extremität bei Patienten mit einer pAVK (2)**

## 2.3 Ätiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei chronischer Niereninsuffizienz

Nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Rasse konnten Lonenecker et al. (44) zeigen, dass einige traditionelle Risikofaktoren bei inzidenten Dialysepatienten häufiger vorkommen als in der Normalpopulation. Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder nephrotisches Syndrom bedingen einerseits einen atherogenen Status, sind andererseits Ursache einer chronischen Niereninsuffizienz, so dass es bei diesen Patienten zu einem Zusammentreffen von Risikofaktoren und Niereninsuffizienz kommt. Unabhängig von der renalen Grunderkrankung geht die Urämie mit einer Dyslipidämie (47) und einer Hyperhomozysteinämie (50) einher, letzteres durch die verminderte renale Clearance. Die chronische Wasser- und Natriumüberladung führt zur Entwicklung eines arteriellen Hypertonus. Durch den Ausfall der Nierenfunktion kommt es zum gehäuften Auftreten atherogener Risikofaktoren. Neben den klassischen Risikofaktoren resultieren aus der Niereninsuffizienz so genannte nicht klassische Risikofaktoren, die das Gefäßrisiko dieser Patienten potenzieren: Das sind **hohes Kalzium-Phosphat-Produkt, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Fehlen kalziumregulierender Faktoren, chronische Mikroinflammation, Akkumulation von asymmetrischen Dimethylarginin und erhöhte Spiegel von advanced glycation end products**. Sie sind zum Teil urämie- und zum Teil dialyseinduziert.

### 2.3.1 Störung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels, sekundärer HPT und Fehlen kalziumregulierender Proteine

Urämieinduziert ist die komplexe Störung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels. Calcitriolmangel führt zu Hypokalziämie durch Abnahme der 1-alpha-Hydroxylase. 1-alpha-Hydroxylasedefizienz, Hypokalziämie und renale Phosphatretention stimulieren die Bildung und Freisetzung von Parathormon in der Parathyroidea. Der therapeutische Einsatz von aktiven Vitamin D-Metaboliten, kalziumhaltigen Phosphatbin-

dern und/oder die Kalziumkonzentration im Dialysat führen zur Normalisierung des Kalziumspiegels, induzieren aber auch Hyperkalziämien.

Problematisch ist auch die Beeinflussung der renalen Phosphatretention. Diese beiden Mechanismen führen dazu, dass bei Urämikern das Löslichkeitsprodukt aus Kalzium und Phosphat im extrazellulären Milieu häufig überschritten wird. Hohes Kalzium-Phosphat-Produkt und der sekundäre Hyperparathyreoidismus korrelieren mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (9). In jüngster Zeit sind durch transgene Tierexperimente zahlreiche biologisch wirksame Verkalkungsinhibitoren identifiziert worden, die auch bei Überschreiten des Kalzium-Phosphat-Produktes noch eine Präzipitation und damit extraossäre Verkalkungen verhindern können (45, 32). Für Gefäß - und Weichteilverkalkungen urämischer Patienten sind am ehesten Dysregulationen von Fetuin A, Matrix Gla Protein (MPG) und Pyrophosphaten von Belang (34). Weiterhin konnten Jono et al. (33) zeigen, dass in vitro die Exposition glatter Gefäßmuskelzellen gegenüber hohen Phosphatkonzentrationen zu einem phänotypischen Switch in osteoblastenähnliche Zellen führt und damit zu einem knochenähnlichen Umbau der Gefäßwand. Vor diesem Hintergrund ist die ausgeprägte Verkalkungstendenz von Gefäßwandläsionen bei urämischen Patienten gut erklärbar. Die Entwicklung kalziumfreier Phosphatbinder, wie Sevelamer und Lanthancarboxonat, haben zu Fortschritten in der Behandlung der renalen Phosphatretention geführt. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz des nicht resorbierbaren Hydrogels Sevelamer die Progression der Kalzifizierung reduziert (70).

### **2.3.2 Chronische Mikroinflammation**

Gegenstand intensiver Forschungen ist der Zusammenhang zwischen Atherosklerose und Inflammation. Eine epidemiologische Beziehung ist sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für Patienten mit chronischer Nierenkrankheit gut dokumentiert. In zahlreichen Arbeiten ist belegt worden, dass das überwiegend hepatisch produzierte C-reaktive Protein ein solider prädiktiver Marker der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität von Hämodialysepatienten ist (75, 76). Das erhöhte CRP bei Dialysepatienten kann allein durch die Bioinkompatibilität des Nierenersatzverfahrens



(Kontakt des Blutes mit Schlauchsystem und Dialysemembran, Einschwemmung von Bakterien und Pyrogenen über das Dialysat) generiert werden (64). Diskutiert werden darüber hinaus endogene, dialyseunabhängige Mechanismen, die bereits vor Beginn der Nierenersatztherapie zu einer Erhöhung des CRP als Ausdruck einer chronischen Inflammation führen (68). Dabei ist CRP nicht nur ein Marker der Atherosklerose, sondern spielt auch eine kausale Rolle. Es aktiviert das Komplementsystem, induziert die Expression des Tissue-Faktors sowie der Adhäsionsmoleküle und bindet an enzymatisch abgebaute LDL-Partikel (40, 4). Auf zellulärer Ebene ist die proinflammatorische Situation des Urämikers gekennzeichnet durch eine monozytäre Überaktivierung (27). Monozyten sind neben Makrophagen pathomorphologisch wichtige Komponenten der cholesterinreichen Plaque in der Gefäßwand.

### **2.3.3 Asymmetrisches Dimethylarginin**

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der Stickstoffmonoxid (NO) - Synthase, die die Bildung von Stickstoffmonoxid aus L-Arginin unter anderem in Endothelzellen katalysiert (10). NO ist wichtig für die Aufrechterhaltung des vaskulären Tonus, hemmt darüber hinaus die Thrombozytenaggregation, die Proliferation glatter Muskelzellen und die Adhäsion von Monozyten und Leukozyten am Gefäßendothel (62). NO wird als endogenes antiarteriosklerotisches Molekül bezeichnet (16). Die Inhibition seiner Produktion führt zur endothelialen Dysfunktion, welche als frühes Stadium der Atherosklerose angesehen wird. ADMA akkumuliert bei chronischer Niereninsuffizienz, was vermutlich nur partiell auf die verminderte renale Clearance zurückzuführen ist. ADMA degradierende Enzyme sind in renalen Endothel- und Tubuluszellen lokalisiert. Der Untergang des renalen Interstitiums könnte eine weitere Ursache für die Erhöhung des ADMA-Spiegels bei Nierenkran-ken sein. Diese Erhöhung wird bereits bei Patienten mit strukturellen Nierenerkrankungen gefunden, ohne dass die GFR eingeschränkt ist (36). Das Ausmaß der ADMA Blutspiegelerhöhung korreliert mit dem Ausmaß der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (77, 73, 78). Bei niereninsuffizienten Patienten ist ein erhöhter ADMA-Spiegel nach dem Alter der zweithöchste Prädiktor der Gesamtmortalität (79).

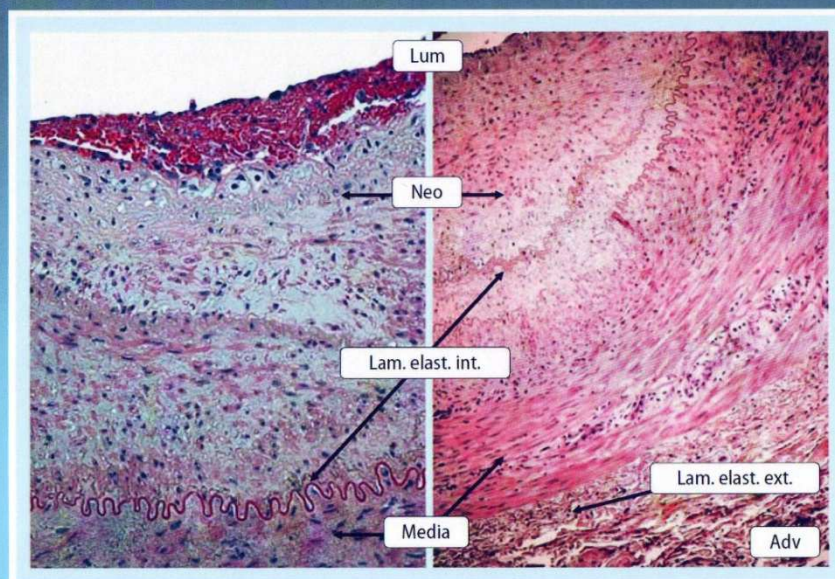
### 2.3.4 Advanced glycation end products

Advanced glycation end products (AGE) resultieren aus einer nicht enzymatischen Glykosilierung von Makromolekülen, wie Proteinen, Phospholipiden und Nucleinsäuren, was deren biologisches Verhalten verändert. Effekte auf Gefäßendothelzellen vermitteln die AGE durch Bindung an Rezeptoren (RAGE). Über den Transkriptionsfaktor NF B wird die Genexpression von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen hochreguliert (52). Dadurch werden wesentliche Funktionen des Gefäßendothels beeinträchtigt. Die Permeabilität erhöht sich mit verstärktem Transit von Makromolekülen. Monozyten und Makrophagen adhären und werden aktiviert. Durch Reduktion der Expression von Thrombomodulin bei gleichzeitiger Induktion der Expression von tissue factor entsteht eine eher prokoagulatorische Oberfläche (51). Hinweise auf die Rolle der AGE für die Entwicklung der Atherosklerose lieferten Untersuchungen an der Apolipoprotein-E-defizienten Maus. Die beschleunigte Atherosklerose konnte unterdrückt werden, wenn als kompetitiver Hemmer die extrazelluläre Domäne des AGE-Rezeptors injiziert wurde (54). Immunhistochemische Analysen von atherosklerotischen Plaques mit monoklonalen Anti-AGE-Antikörpern zeigten sowohl diffuse extrazelluläre als auch dichte intrazelluläre AGE-Ablagerungen in Makrophagen und glatten Muskelzellen. Dabei korrelierte die AGE-Konzentration mit dem Schweregrad der atherosklerotischen Läsionen (51). Aus der renalen Elimination von AGEs resultiert deren Konzentrationserhöhung bei Urämikern in Korrelation mit der Einschränkung der GFR. Ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen erhöhten AGEs und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität konnte kürzlich bei nichtdiabetischen Frauen nachgewiesen werden (36).

## 2.4 Pathophysiologie vaskulärer Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Formal wird die Arteriosklerose von der Atherosklerose unterschieden (23). Histologisches Korrelat der Atherosklerose ist eine Intimahyperplasie, die in fortgeschrittenen Stadien mit einer Plaquebildung einhergeht.

### Morphologie der Neointimahyperplasie



Kühnl, 2006

Die Lumenverlegung führt zu ischämischen Veränderungen im poststenotischen Stromgebiet. Häufigkeit und Schwere der Kalzifikation intimaler Plaques sind beim urämischen Patienten wesentlich ausgeprägter (65). Die primäre Altersabhängigkeit solcher Läsionen gilt hier nicht; bereits junge Erwachsene mit seit Kindheit bestehender chronischer Niereninsuffizienz weisen schwere atherosklerotische Gefäßveränderungen auf (53). Die Arteriosklerose hingegen ist eine Erkrankung der Gefäßmedia mit hypertrophiebedingter Zunahme der Mediadicke und Mediaverkalkung. Letztere ist nicht das Ergebnis passiver Kalzium-Phosphat-Ablagerungen, sondern vielmehr die Folge osteogener Differenzierung von Gefäßmuskelzellen, erkennbar an einer vermehrten Expression von Osteopontin, Osteonectin und BMP (bone morphogenetic protein) (49). Pathophysiologisch führen diese Veränderungen zum Verlust der arteriellen Compliance, in deren Folge es zu einer mechanischen Überlastung vor allem des Herzens und einem Verlust der Autoregulationsfähigkeit z.B. der zerebralen Perfusion kommt. Autopsiedaten konnten am Beispiel der Herzkranzgefäße zeigen, dass die Koronargefäßveränderungen im nierengesunden Kollektiv ausschließlich intimal lokalisiert sind, während bei Dialysepatienten zusätzlich eine Verdickung der Media mit ausgeprägten Kalzifikationen zu beobachten ist (37). Vaskuläre Veränderungen betreffen bei Urämie sowohl die Intima, als auch die Media und sind von einem hohen Kalzifikationsgrad gekennzeichnet.

## **2.5 Prognose der Wundheilung bei dialysepflichtigen Patienten**

Kompliziert wirken eine gestörte Wundheilung durch die Urämie und Diabetesbedingte metabolische Besonderheiten mit einer verminderten Infekteresistenz (55, 56). Des Weiteren besteht bei Diabetikern häufig eine diabetische Polyneuropathie, sodass die Patienten mit pedalen Läsionen sich durch die fehlenden Schmerzsymptomatik häufig zu spät adäquat behandeln lassen. Demzufolge entwickeln sich rasch tiefe infizierte Gewebedefekte mit mehrfachen Keimbesiedelungen. Insbesondere bei ungünstigeren Lokalisationen (Fersen) ist die Wundheilungsprognose bei dialysepflichtigen Patienten im Vergleich mit den nicht nierenkranken Patienten deutlich schlechter.

## **2.6 Häufigkeit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei dialysepflichtigen Patienten**

In der Literatur variieren die Angaben zur Prävalenz der pAVK in Abhängigkeit von der eingesetzten diagnostischen Methode. Untersuchungen mit nichtinvasiven Techniken zeigen, dass eine asymptomatische PAVK drei Mal häufiger ist als eine symptomatische. An 6880 unselektionierten Patienten im Alter 65 Jahren deckte die getABI-Studie unter Zugrundelegung eines Knöchel-Arm-Index 0,9 eine Prävalenz von 18% auf (26). Die Prävalenz der symptomatischen PAVK in der Allgemeinbevölkerung beträgt für Männer und Frauen im Alter von 55-74 Jahren 4,5%. Daten für die Population der dialysepflichtigen Patienten sind aus der DOPPS-Studie (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) verfügbar. Bei einem Viertel aller Dialysepatienten ist die Diagnose pAVK gestellt worden (59).

## **2.7 Zielstellung der Studie**

Aufgrund des zunehmenden Anteils dialysepflichtiger Patienten mit kritischer Beinischämie erfolgte diese retrospektive Studie mit der Frage, inwieweit diese Patienten mit zumeist bestehenden ausgeprägten kardiovaskulären Erkrankungen von einer infrainguinalen Gefäßrekonstruktion profitieren. Ziel der retrospektiven Analyse war neben der Bestimmung der Bypassoffenheitsrate vor allem die Erfassung der klinischen Parameter wie die Beinerhaltungsrate, das Abheilungsverhalten der pedalen Gewebedefekte sowie die kumulative Überlebensrate.

## 3 Patienten und Methode

### 3.1 Patientendaten

Die Studie schließt 39 dialysepflichtige Patienten ein, bei denen eine infrainguinale Bypassoperation durchgeführt wurde. Bei 8 Patienten erfolgten zusätzlich jeweils perioperative interventionelle Behandlungen. Sämtliche Patienten litten an einer kritischen Beinischämie. Die Diagnosen nach ICD10 lauteten I70.22, I70.23 oder I70.24 mit Nebendiagnose N18.0.

Die Operationen wurden von Juni 2003 bis März 2007 in der gefäßchirurgischen Klinik des St. Michael-Krankenhauses Völklingen durchgeführt. Die Datengewinnung erfolgte durch Einsicht in die Krankenblätter und die Befragung der Angehörigen sowie Haus- und Dialyseärzte.

Bei den Patienten unserer Studie lagen in 7 Fällen Ruheschmerzen (Stadium III) vor und in 32 Fällen bestanden pedale Nekrosen bzw. gangränöse Veränderungen (Stadium 4, Zeh- oder Vorfußbefall n=23, Fersen- und distaler Unterschenkelbefall n=9). Alles in allem waren 25 Männer (64%) und 14 (36%) Frauen betroffen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 71,3 Jahren. 87% der Patienten (n=34) hatten zusätzlich ein Diabetes mellitus.

Ergänzende Angaben bezüglich der Präsenz sonstiger atherogenen Risikofaktoren sowie relevanter Begleiterkrankungen finden sich in Tabelle 4.

**Tab. 4 Patientendaten**

Anzahl der Patienten	39
Anzahl der Rekonstruktionen	41
Medianes Alter (Spanne)	71 (42-84) Jahre
Stadium III	6
Stadium IV	33
Diabetes mellitus	34
Hypertonie	37
Nikotinabusus	27

## **3.2 Einschlusskriterien**

Dialysepflichtige Niereninsuffizienz

Alter über 18 Jahre

Männliches oder weibliches Geschlecht

Chronisch kritische Ischämie einer oder beider unterer Extremitäten

## **3.3 Ausschlusskriterien**

Thrombangiitis obliterans

Vaskulitis

Arterielle Embolien

Akute kritische Extremitätenischämie

Zystische Adventitiadegeneration

Popliteales Entrapment

Traumatisch bedingte Läsionen der unteren Extremitäten

Neuropathische Ulzerationen

Venöse Ulzerationen

Maligne Begleiterkrankung mit einer Lebenserwartung unter einem Jahr



### **3.4 Indikationsstellung und technische Durchführung der Operation**

Die Indikation zur Revaskularisation erfolgte bei kritischer Beinischämie zum Extremitätenerhalt, zur Abheilung von chronischen pedalen Gewebedefekten oder mit dem Ziel der Verlagerung der Amputationsebene nach distal. Bei 32 Patienten (82% der Fälle) wurde nach Revaskularisation eine Minoramputation durchgeführt. Wir verwendeten als Bypassmaterial ausschließlich autologe Vene in reversierter Technik unter orthotoper Bypassführung. Bei 9 Patienten erfolgten zusätzlich eine interventionelle Angioplastie (PTA oder Stent-PTA). Im Einzelnen (Tabelle 5) wurden 19 femoropopliteale Venenbypässe durchgeführt, davon in 15 Fällen mit distalem Anschluss auf das infragenuale Segment der Arteria Poplitea, 12 femorocrurale und 6 distal origin Bypässe mit pedalem Anschluss. Bei 2 Patienten erfolgten komplexe periphere Bypassanlagen mit mehreren distalen Anschlüssen.

## Schema der Anschlußgefäße

Patienten	A.Femoralis	A.Poplitea supragenua	A.Poplitea infragenua	A.Tibialis anterior	A.Tibialis posterior	A.Fibularis	Pedale Arterien
1	1		1				
2	1	1			1		
3	1				1		1
4	1	1		1			
5			1				1
6	1			1			
7	1		1				
8			1				1
9			1	1			
10			1				1
11	1	1					
12	1		1				
13	1		1				
14	1	1					
15	1		1				
16	1		1				
17	1		1				
18	1			1			
19	1		1				
20	1		1				
21			1				1
22			1				1

## Schema der Anschlußgefäße

Patienten	A.Femoralis	A.Poplitea supragenua	A.Poplitea infragenua	A.Tibialis anterior	A.Tibialis posterior	A.Fibularis	Pedale Arterien
23		1			1		
24	1					1	
25	1		1				
26	1				1		
27	1					1	
28	1			1			
29	1		1				
30	1		1		1		
31	1		1				
32	1		1				
33	1		1				
34	1		1				
35			1				1
36	1	1					
37	1		1				
38	1		1				
39			1	1			

**Tab. 5: Schema der Anschlussgefäße bei durchgeführten Bypassoperationen**

### **3.5 Präoperative Maßnahmen**

Die standardisierte präoperative Diagnostik und Vorbereitung beinhaltete die Abnahme des Wundabstriches gleich bei Patientenaufnahme, die Bestimmung der Dopplerverschlussdrücke sowie des Knöchel-Arm-Indexes, duplexsonographische Untersuchung arteriell und venös einschließlich der als Bypassmaterial bevorzugten Vene. Des Weiteren gehörte zur präoperativen Diagnostik in allen Fällen eine Angiographie. Die als Bypassmaterial verwendeten Venen wurden in der folgenden Reihenfolge bevorzugt: Vena Saphena Magna ipsilateral, Vena Saphena Magna kontralateral, Vena Saphena Parva ipsilateral oder als Composite ipsi- und kontralateral, Vena Cephalica oder als Composite vene mit alloplastischem Material.



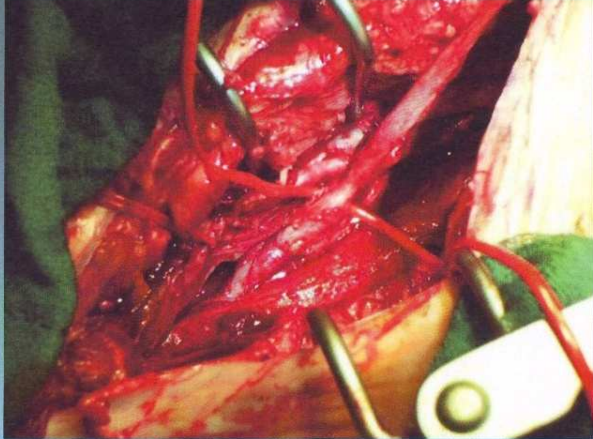
### **3.6 Intraoperatives Vorgehen**

Das intraoperative Vorgehen war folgendermaßen standardisiert. Zunächst erfolgten die Präparation und die Freilegung der Empfängergefäße mit Überprüfung der Anschlussfähigkeit und danach der Spendergefäße. Anschließend wurde die als Bypassmaterial vorgesehene Vene entnommen, um sie in reversierter Technik zu implantieren. Die Anastomosen wurden zunächst distal und nach anatomischer Bypassführung proximal durchgeführt. Die Präparation der Unterschenkelgefäße und die Erstellung der distalen Anastomosen erfolgten ausnahmslos unter Zuhilfenahme einer Lupenbrille. Insbesondere infragenual wurde auf eine atraumatische Blutungskontrolle durch das Abklemmen der Gefäße mit Minibulldogklemmen oder intraluminale Okklusion besonderer Wert gelegt. Die intraoperative Qualitätssicherung umfasste die Durchführung dopplersonographischer Flusskontrollen.

Bei fraglich pathologischem Befund erfolgte eine intraoperative Angiographie mit ggf. erforderlichen operativen Revisionen oder interventionellen Maßnahmen zur Korrektur.

Im Anschluss an die Rekonstruktion behandelten wir lokal die pedalen Läsionen und ergänzten ggf. durch Minoramputationen.

## Femoro-cruraler VSM-Bypass Art. fibularis



15.3.2005

VSM ipsilateral reversed, intraop  
Transit time 6 sec.

m, 79 Jahre, AVK IV

SHOT005.avi

Beispiel aus Klinikdokumentation

# Femoro-pedaler Composite Graft



Beispiel aus Klinikdokumentation

### **3.7 Postoperative Therapie und Verlaufskontrolle**

Die antithrombotische Therapie nach Bypassanlage bestand bei Anschluss an die Arteria Poplitea in Thrombozytenaggregationshemmung mit Acetylsalicylsäure 100mg/die oder bei Unverträglichkeit mit Clopidogrel 75 mg/die. Beim cruro/pedalem Anschluss wurde Vitamin K-Antagonisten mit Cumarinderivaten mit einem angestrebten INR-Wert von 2,5 bis 3,5 verabreicht. Bis zur Abheilung der Fußdefekte behandelten wir zumeist die Patienten in unserer Gefäßambulanz. Die Kontrolle der Bypassfunktion ermittelten wir anhand der duplexsonographischen Flussgeschwindigkeitsmessung im ersten Jahr vierteljährlich, danach in halbjährlichen Abständen. Bei einem pathologischen Befund erfolgten angiographische Abklärungen und falls erforderlich interventionell radiologische oder operative Maßnahmen.



### 3.8 Statistik

Die Datenaufbereitung erfolgte unter Nutzung des Statistikprogramms SPSS 17.0 für Windows. In der deskriptiven Statistik (Parameter mit kontinuierlicher Verteilung) wurden bei vorliegender Normalverteilung Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum, bei Abweichung von der Normalverteilung Median sowie Minimum und Maximum zur Beschreibung herangezogen.

Die Darstellung der Bypassfunktion, des Beinerhalts sowie des Überlebens (amputationsfreies, mit und ohne Diabetes mellitus sowie Altersabhängigkeit) erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen. Danach gilt für die Berechnung der Offenheitsrate nur der Bypassverschluss als Therapieversager. Die amputierten oder verstorbenen Patienten mit offenem Bypass wurden ohne Auswirkung auf die Offenheitsrate zensiert. Wir definierten den Beinerhalt als Vermeidung einer Amputation zentral der Lisfrancschen Gelenkebene.

Der Vergleich von Funktionskurven erfolgte durch den Log-rank-Test. Ein signifikanter Unterschied wurde bei einem p-Wert  $< 0,05$  angenommen.

Die Auswertung der Wundheilung in Abhängigkeit von Defektlokalisierung und Zeitpunkt der Operation nach Auftreten des pedalen Defektes erfolgte nach Mann-Whitney-U-Test.

## 4 Ergebnisse

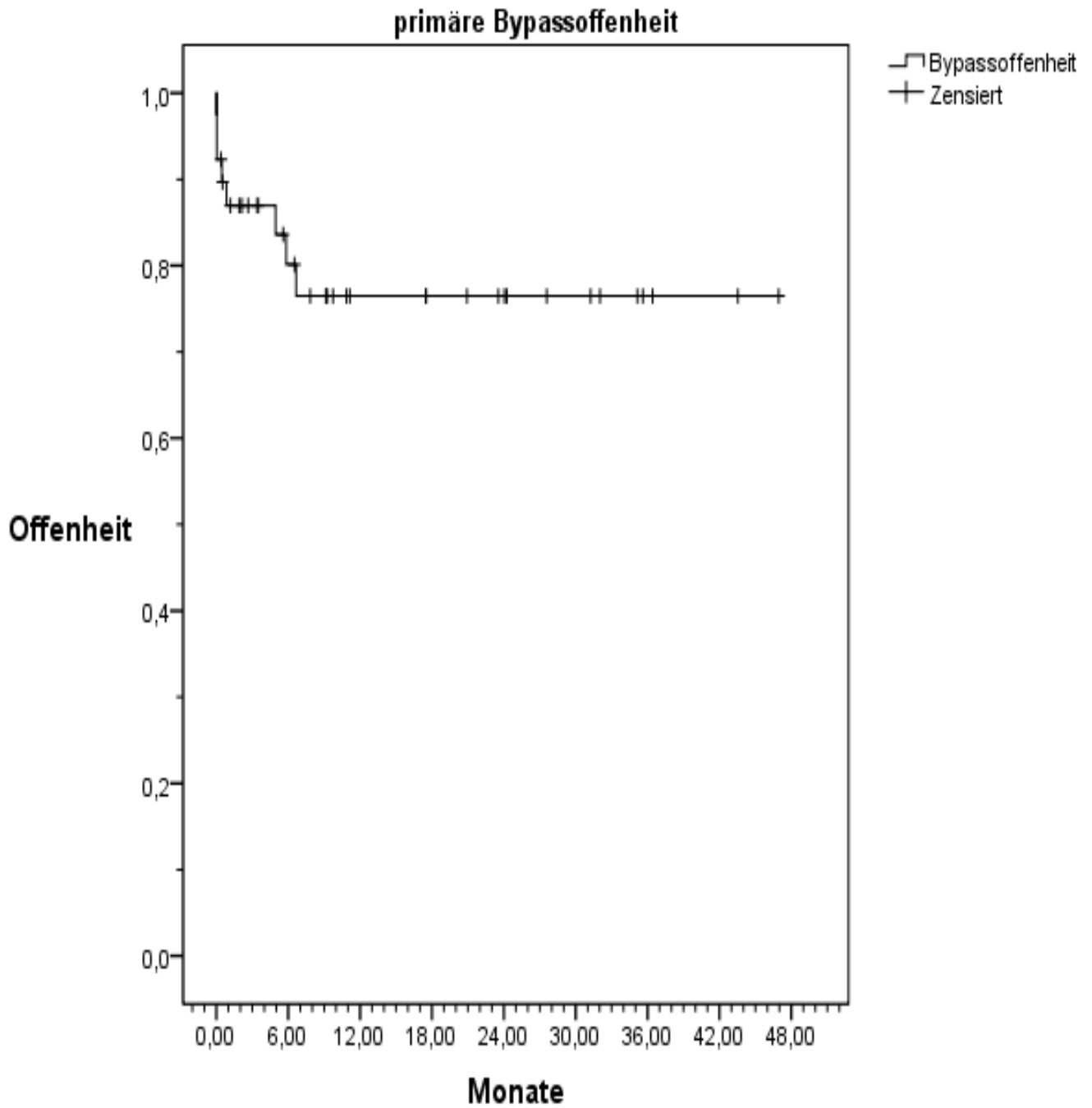
### 4.1 primäre Bypassoffenheit

Die primäre Bypassoffenheit betrug 84% nach 30 Tagen sowie 76% nach 1 und 2 Jahren (Abbildung 1).

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Verschlüsse	N	Prozent
39	8	31	79,5%

Nach Kaplan-Meier-Schätzung beträgt das 95% - Konfidenzintervall für die primäre Bypassoffenheit 30 bis 40 Monate.



**Abbildung 1: kumulative primäre Bypassoffenheit nach infrainguinalen Bypassoperationen bei Dialysepatienten.**

## 4.2 Beinerhaltungsrate

Insgesamt belief sich die Beinerhaltungsrate für das Gesamtkollektiv auf 87,1% nach einem Monat sowie auf 79,4% nach 1 bzw. 2 Jahren (Abbildung 2).

Nach Kaplan-Meier-Schätzung beträgt das 95% - Konfidenzintervall für den Beinerhalt 33 bis 46 Monate.

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Amputationen	N	Prozent
39	5	34	87,2%

## kumulative Beinerhaltungsrate

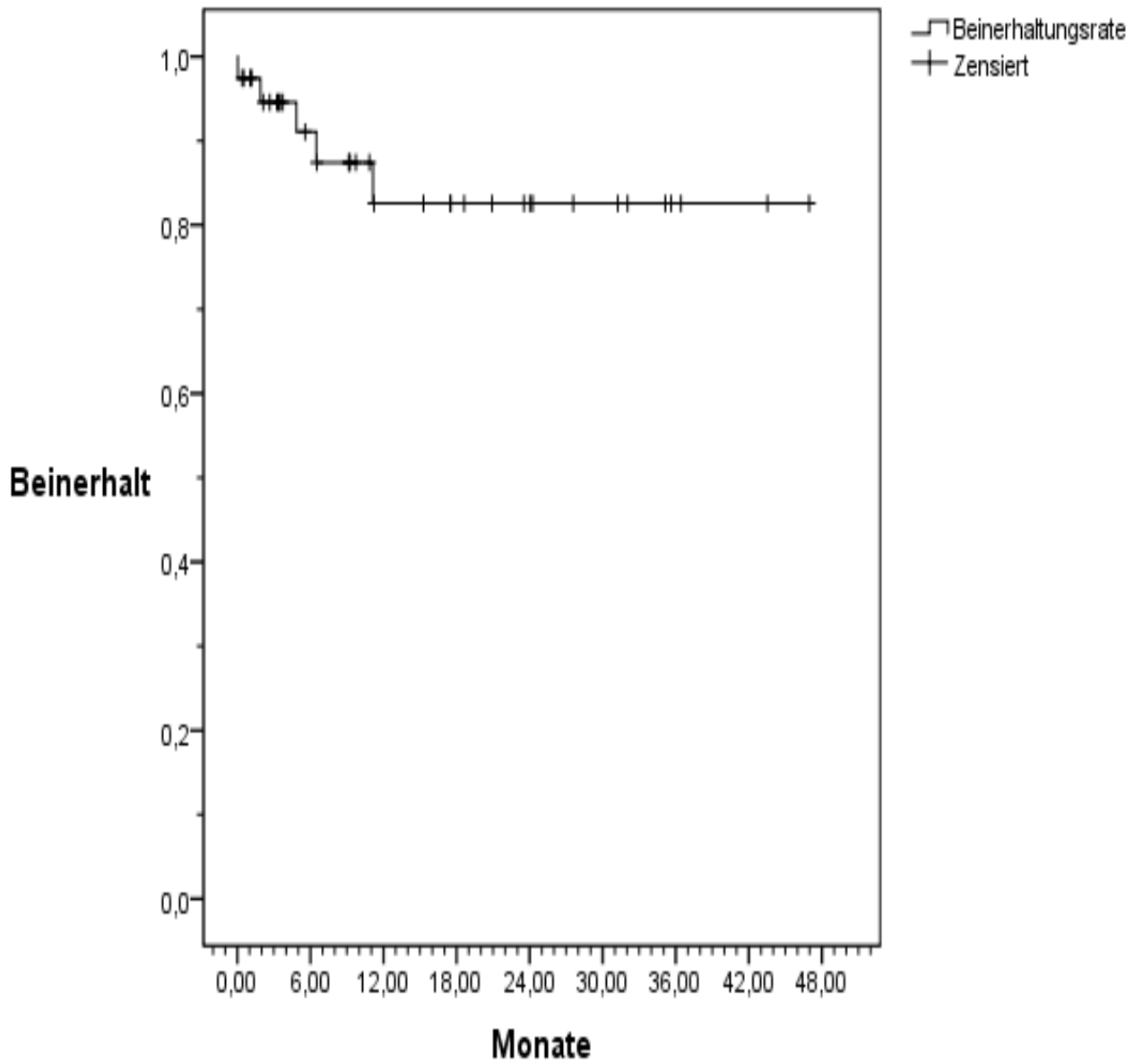


Abbildung 2: kumulative Beinerhaltungsrate nach infrainguinalen Bypassoperationen bei Dialysepatienten.

### 4.3 Abheilungsverhalten

Für die Bewertung des Abheilungsverhaltens der pedalen Läsionen konnten 21 Patienten, die nach 3 Monaten eine offene Rekonstruktion aufwiesen und in der Nachbeobachtungsgruppe verblieben sind, herangezogen werden.

Eine vollständige Abheilung der Gewebedefekte konnte bei 15 Patienten beobachtet werden. Es handelte sich hierbei ausschließlich um die Gewebedefekte, die an Zehen oder Vorfuß lokalisiert waren. Bei allen Patienten, bei denen tiefe Fersendefekte vorlagen (n=6), konnte eine Defektheilung innerhalb einer Zeit von 3 Monate nicht erzielt werden (Tabelle 3.1).

Bei 10 Patienten mit pedalen Defekten erfolgte die Revaskularisation bis 14 Tagen nach Auftreten des Defektes, 11 Patienten erhielten einen Bypass erst mehr als 2 Wochen nach den aufgetretenen pedalen Läsionen. Bei 9 von 10 Fällen (90%) der frühdiagnostizierten und revaskularisierten Patienten (kürzer als 14 Tagen) heilten die pedalen Defekte primär innerhalb von 3 Monaten ab. Dagegen zeigten die Patienten mit bereits länger bestehenden pedalen Läsionen postoperativ eine schlechtere Heilungstendenz (Tabelle 3.2).

Bei 6 von 11 Patienten (54%) kam es innerhalb 3 Monaten zur völligen Abheilung der pedalen Defekte.

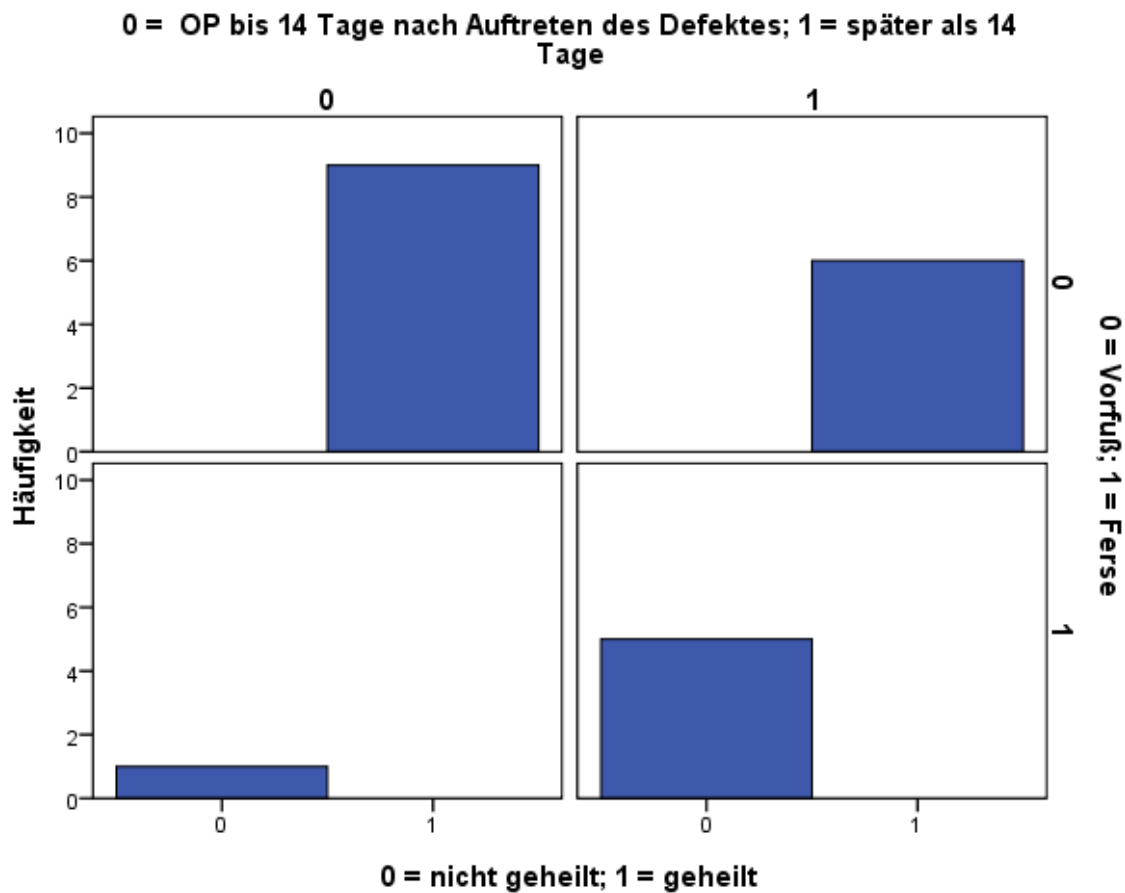
**Tabelle 3.1: Abheilungsvergleich der pedalen Defekten abhängig von der Lokalisation.**

Pedale Defekte nach 3 Monaten	Lokalisation der pedalen Defekte	
	Vorfuß	Ferse
Abgeheilt	15	0
Nicht abgeheilt	0	6

**Tabelle 3.2: Abheilungsvergleich der pedalen Defekte abhängig vom Operationszeitpunkt nach dem Auftreten der pedalen Läsionen.**

Pedale Defekte nach 3 Monaten	Operationszeitpunkt	
	Weniger als 14 Tage	Mehr als 14 Tage
Abgeheilt	9	6
Nicht abgeheilt	1	5

Das Abheilungsverhalten der pedalen Defekte zeigt mithin eine klare Abhängigkeit sowohl von der Lokalisation der Gewebedefekte als auch vom Zeitpunkt der Operation.



**Abbildung 3: Abheilungsvergleich der pedalen Defekte abhängig von der Lokalisation und dem Operationszeitpunkt.**



## Mann-Whitney-U-Test

### Einfluß vom OP-Zeitpunkt

	0 = bis 14 Tage ; 1 = später	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
0 = nicht geheilt; 1= geheilt	0	10	12,95	129,50
	1	11	9,23	101,50
	Gesamt	21		

### Statistik für Test<sup>b</sup>

	0 = nicht ge- heilt; 1 = ge- heilt
Mann-Whitney-U	35,500
Wilcoxon-W	101,500
Z	-1,753
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,080
Exakte Signifikanz [2*(1- seitig Sig.)]	,173 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: 0 = bis 14 Tage ; 1 =  
später

## Mann-Whitney-U-Test

### Einfluß der Lokalisation

	0 = Vorfuß; 1 = Ferse	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
0 = nicht geheilt; 1 = geheilt	0	15	14,00	210,00
	1	6	3,50	21,00
	Gesamt	21		

### Statistik für Test<sup>b</sup>

	0 = nicht geheilt; 1 = geheilt
Mann-Whitney-U	,000
Wilcoxon-W	21,000
Z	-4,472
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,000 <sup>a</sup>

a. Nicht für Bindungen korrigiert.

b. Gruppenvariable: 0 = Vorfuß; 1 = Ferse

## 4.4 Letalität

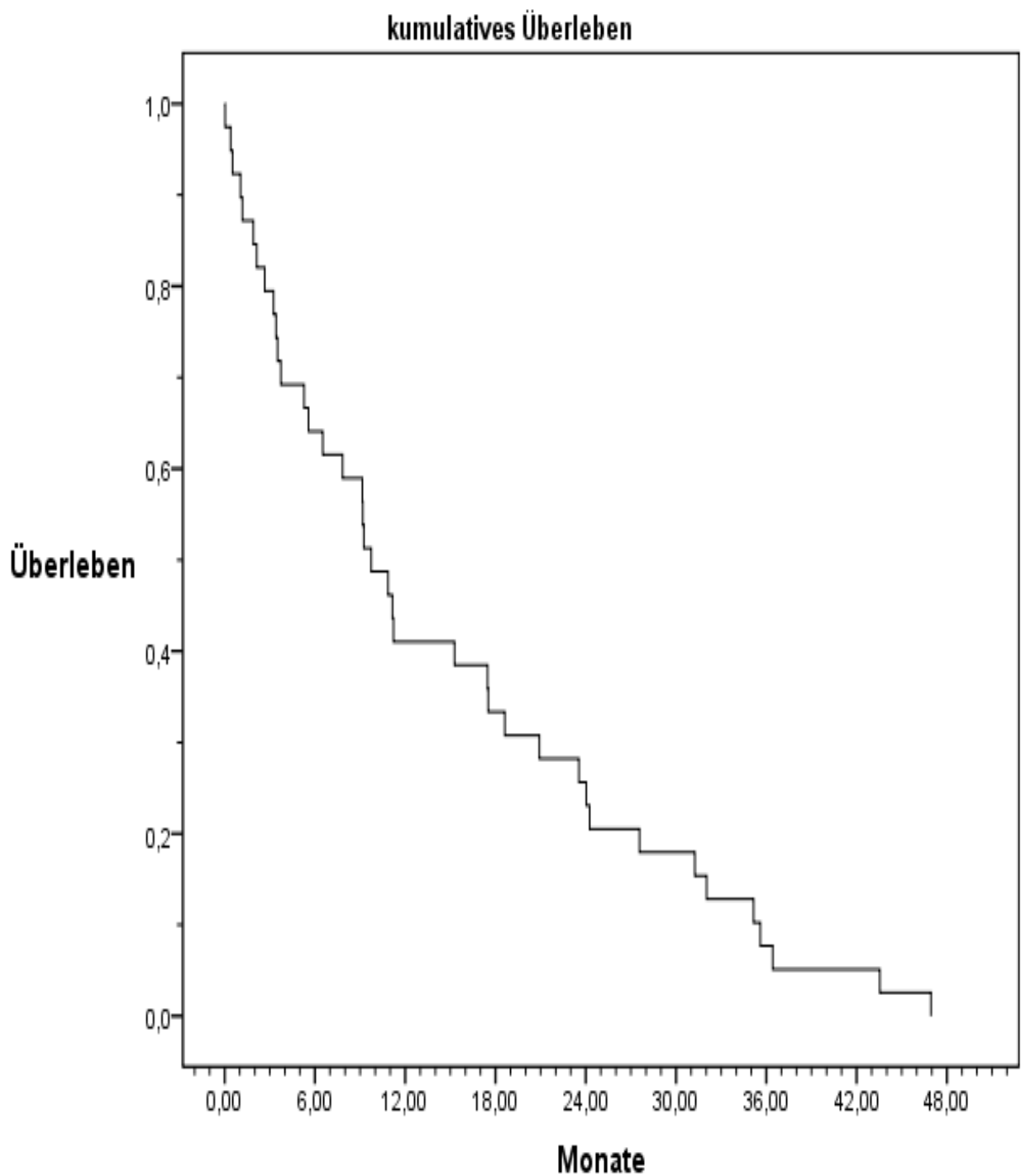
Innerhalb des ersten Monats postoperativ verstarben 6 Patienten. Die Todesursache eines Patienten war Sepsis mit Multiorganversagen ausgehend von einer Peritonitis. Die anderen 5 Patienten verstarben aufgrund ihrer kardiovaskulären Grunderkrankung. Bezogen auf die Gesamtzahl der Eingriffe ergibt sich eine perioperative Letalität von 11%. Im weiteren Verlauf sank die Überlebenskurve auf 39% nach einem Jahr sowie auf 23% nach 2 Jahren (Abbildung 4).

### 4.4.1 Kumulatives Überleben

Nach Kaplan-Meier-Schätzung betrug das 95% - Konfidenzintervall für das kumulative Überleben 10 bis 19 Monate.

## Zusammenfassung der Fallverarbeitung

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Patienten	N	Prozent
39	39	0	0%



**Abbildung 4: Kumulative Überlebensrate nach infrainguinalen Bypassoperationen bei Dialysepatienten**

#### 4.4.2 Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht

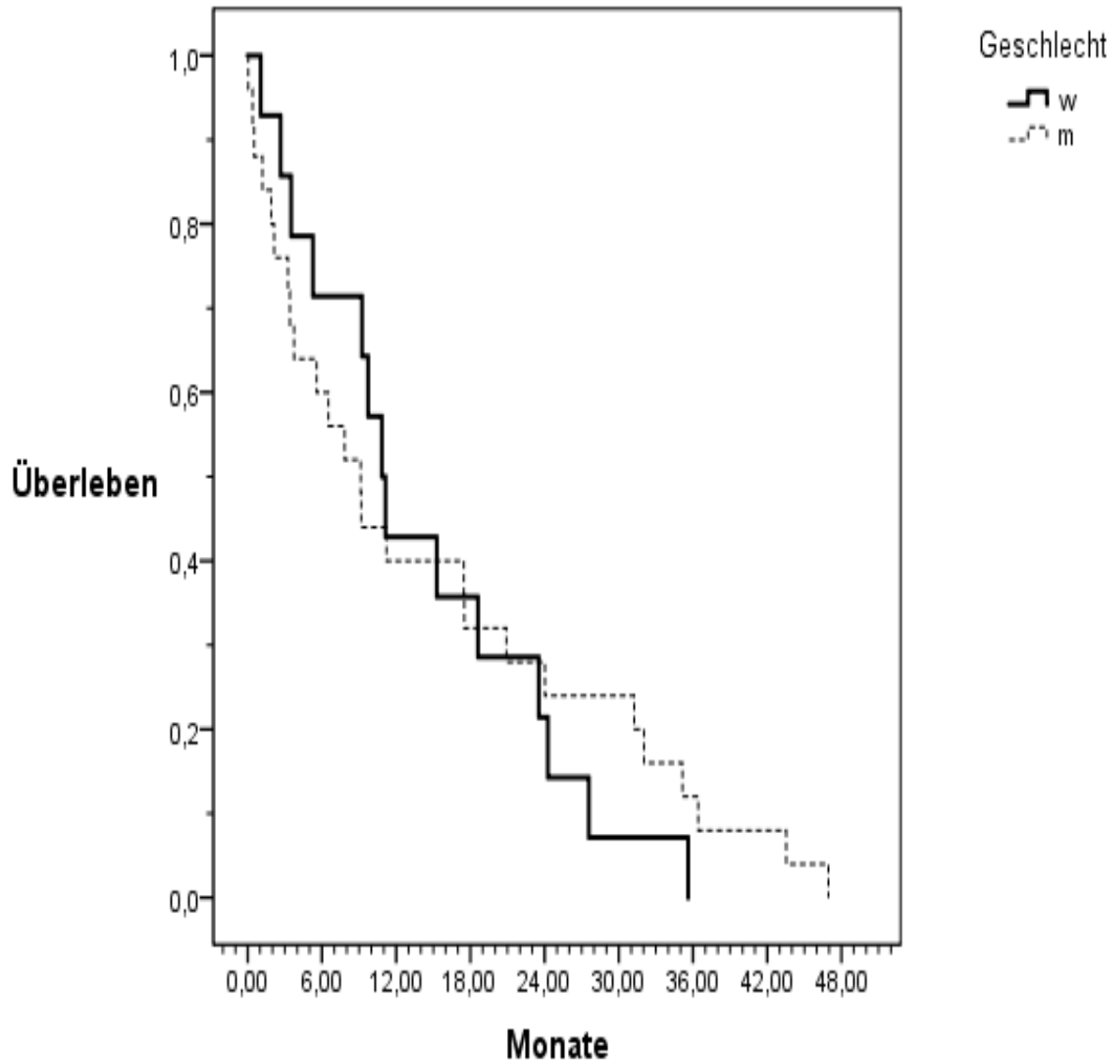
Für das kumulative Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 5).

Nach Kaplan-Meier-Schätzung betrug das 95% - Konfidenzintervall 10 bis 19 Monate.

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Geschl.	Gesamtzahl	Anzahl der Patienten	N	Zensiert
				Prozent
W	14	14	0	0%
M	25	25	0	0%
Gesamt	39	39	0	0%

## kumulatives Überleben: Geschlechtsvergleich



**Abbildung 5: Kumulative Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht nach infrainguinalen Bypassoperationen bei Dialysepatienten**

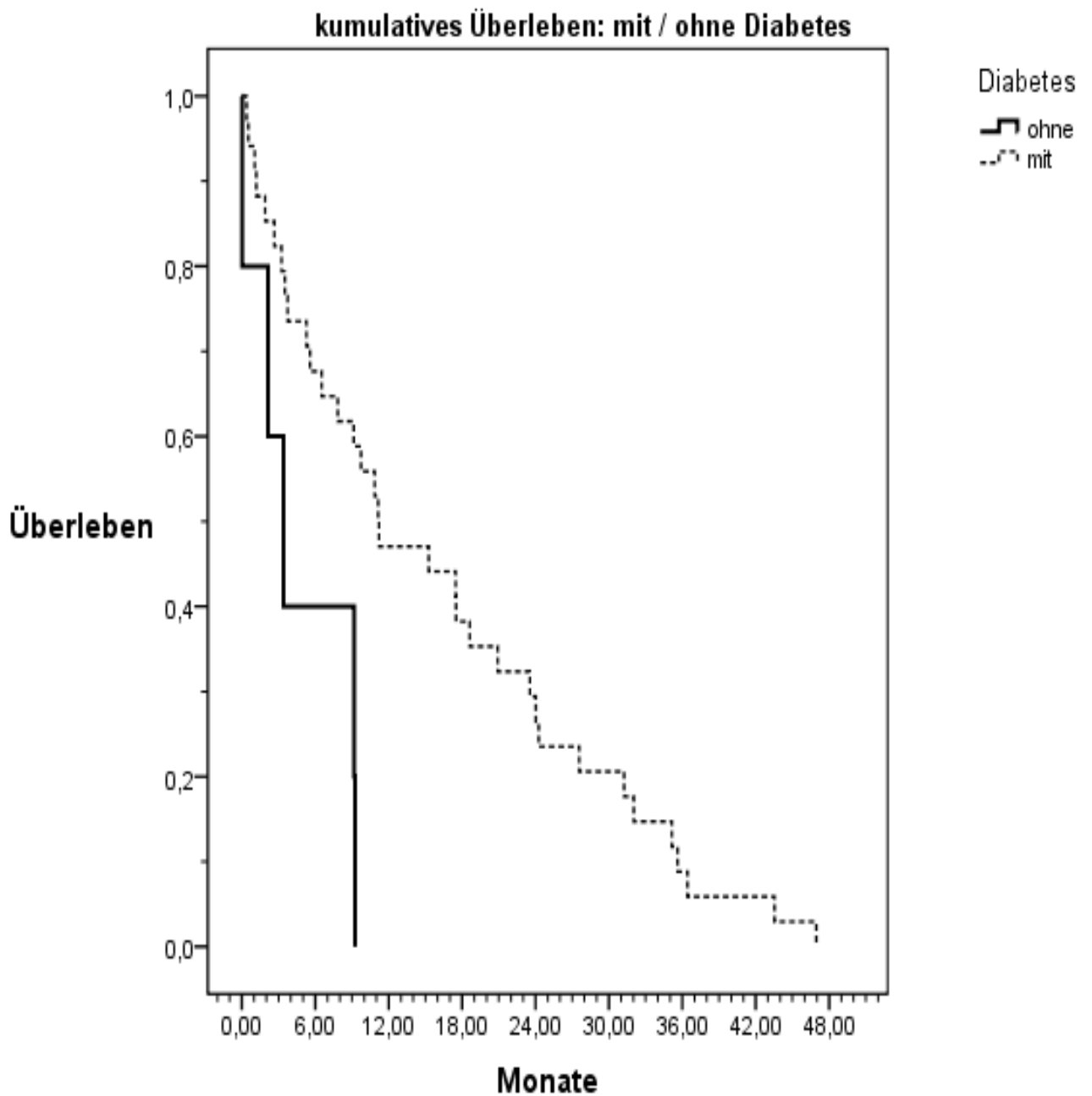
#### 4.4.3 Kumulatives Überleben mit und ohne Diabetes

Interessanterweise zeigten Patienten mit Diabetes mellitus ein längeres kumulatives Überleben (Log-rank-Test  $p < 0.05$ ) (Abbildung 6). Jedoch einschränkend muss auf die niedrige Rate an Nicht-Diabetikern ( $n=5$ ) am Gesamtkollektiv ( $n=39$ ) hingewiesen werden.

Nach Kaplan-Meier-Schätzung betrug das 95% - Konfidenzintervall für das kumulative Überleben der Patienten mit Diabetes 11 bis 21 Monate und ohne Diabetes 1 bis 8 Monate.

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

			Zensiert	
	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
Mit Diabetes	5	5	0	0%
Ohne Diabetes	34	34	0	0%
Gesamt	39	39	0	0%



**Abbildung 6: Kumulative Überlebensrate mit und ohne Diabetes nach infrainguinalen Bypassoperationen bei Dialysepatienten**



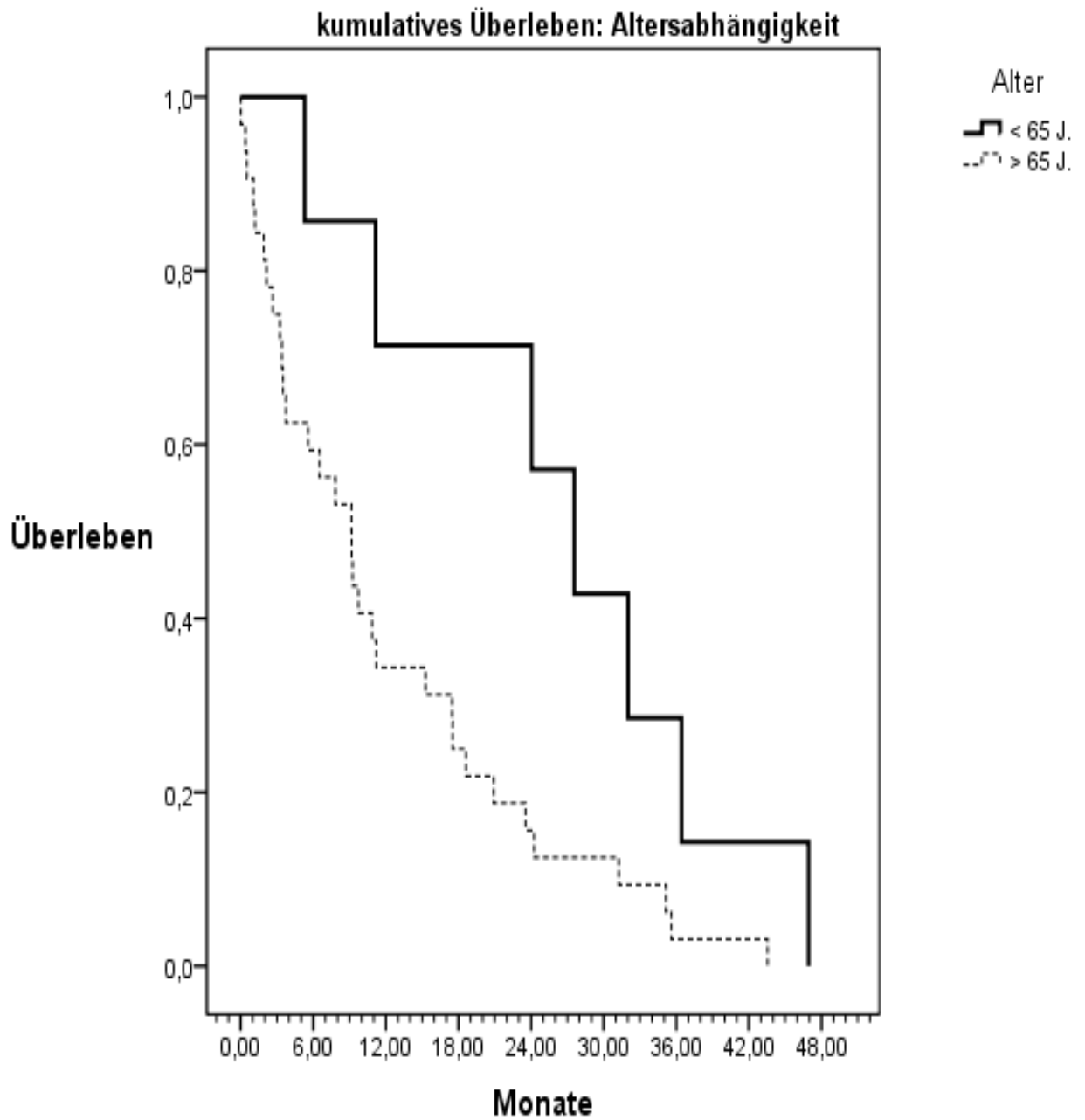
#### 4.4.4 Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom Alter

Wie erwartet erwies sich ein Lebensalter von über 65 Jahren als grenzwertiger Prädiktor eines verkürzten Überlebens (Log-rank-Test  $p < 0.05$ ) (Abbildung 7).

Nach Kaplan-Meier-Schätzung betrug das 95% - Konfidenzintervall für das kumulative Überleben der Patienten bis 65 Jahre 15 bis 37 Monate. Bei einem Lebensalter über 65 Jahre betrug es 8 bis 16 Monate.

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Alter	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
< 65 J.	7	7	0	0%
> 65 J.	32	32	0	0%
Gesamt	39	39	0	0%



**Abbildung 7: Altersabhängige kumulative Überlebensrate nach infrainguinalen Bypassoperationen bei Dialysepatienten**

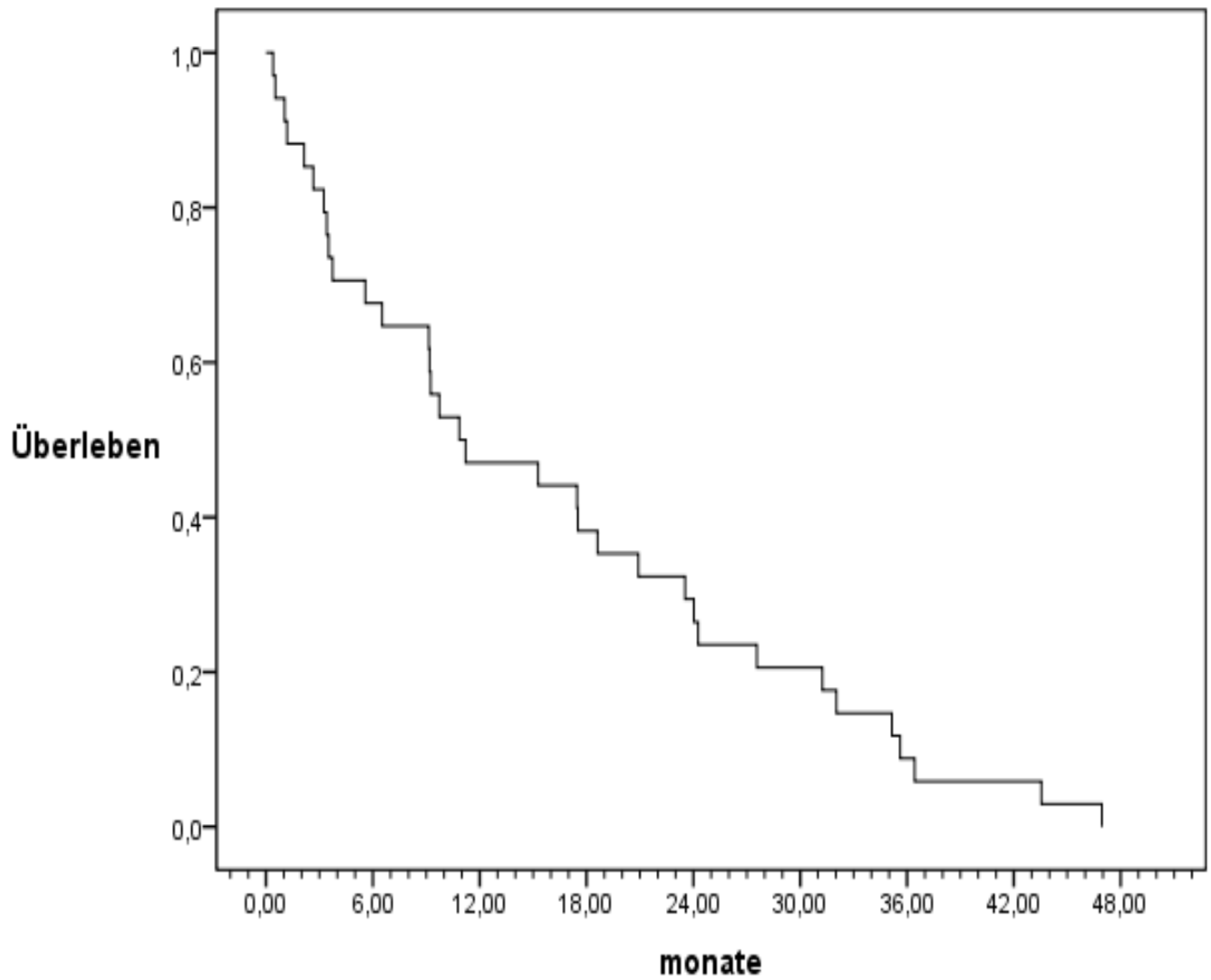
#### 4.4.5 Kumulatives amputationsfreies Überleben

Nach Kaplan-Meier-Schätzung betrug das 95% - Konfidenzintervall für das kumulative amputationsfreie Überleben 11 bis 21 Monate (Abbildung. 8).

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der nicht amputierten Patienten	N	Prozent
34	34	0	0%

### kumulatives amputationsfreies Überleben



**Abbildung 8: Kumulative Überlebensrate nach infrainguinalen Bypassoperationen bei Dialysepatienten**

## 4.5 Komplikationen

Bypassfrühverschlüsse bis zum ersten postoperativen Tag traten bei 2 Patienten (2/39) auf. In 2 Fällen (2/39) gab es revisionsbedürftige Nachblutungen. Oberflächliche Wundheilungsstörungen im Bereich der Operationswunden kamen in 6 Fällen (6/39) vor.

## 5 Diskussion

### 5.1 Die kritische Extremitätenischämie bei Dialysepatienten

Die kritische Extremitätenischämie tritt auch in der Dialysepopulation typischerweise im höheren Lebensalter auf. 82% der Patienten in unserer Studie waren über 65, 20% sogar über 79 Jahre alt. Immer mehr ältere Patienten erreichen durch verbesserte Diagnostik und Therapie die Dialysepflichtigkeit ihres Nierenleidens. Bei nahezu unbegrenzten und steigenden Dialysekapazitäten stellt ein hohes Alter heute keine Kontraindikation für eine Nierenersatztherapie mehr dar. Wurde bei prävalenten Dialysepatienten im Jahre 1996 ein Median von 59 Lebensjahren ermittelt, lag dieser 2004 bei 65 Jahren. Es wurde deutlich, dass Männer häufiger und in jüngeren Jahren eine kritische Extremitätenischämie entwickeln als Frauen. Zum einen werden ca. 1,4-mal mehr Männer mit chronischer Nierenersatztherapie betreut, zum Anderen liegt der Altersmedian der weiblichen Dialysepatienten deutlich höher. Möglicherweise spielt im Hinblick auf die Entstehung der zugrunde liegenden Atherosklerose der vasoprotektive Effekt der Östrogene eine Rolle (21).

Der hohe Anteil an Diabetikern spricht für die Bedeutung dieser Erkrankung. Heute sind 34% der inzidenten Dialysepatienten Diabetiker (23). Einerseits führt die diabetische Stoffwechsellage über die Entwicklung der diabetischen Nephropathie zum chronischen Nierenversagen, andererseits erhöht sie das Risiko, an einer symptomatischen PAVK zu erkranken, auf das Vierfache (6). Dabei finden sich Parallelen im Pathomechanismus der Atherosklerose bei Diabetes mellitus und bei der Niereninsuffizienz. Auch beim Diabetes lässt sich ein Mangel an antiatherogenem NO nachweisen (51). Die Hyperglykämie hemmt die NO-Synthase unter anderem über erhöhte ADMA-Spiegel, die hier durch vermehrte Bildung und verminderten enzymatischen Abbau blutzuckerbedingt zustande kommen (69). Eine Reihe weiterer proatherogener Mechanismen werden durch die Hyperglykämie in Gang gesetzt. Einer der wichtigsten ist jedoch der Anstieg nicht-enzymatischer Glykosylierung von Makromolekü-

len mit der Bildung und Ablagerung von advanced glycation end products (AGE) (7). So führt die Kombination von Diabetes und Niereninsuffizienz zur vermehrten Bildung und verminderten renalen Elimination von AGE. Diabetische Patienten mit einer fortgeschrittenen PAVK lassen sich auch unter der Diagnose diabetisches Fuß-Syndrom (DFS) subsumieren. Ursächlich für das DFS ist neben dem rein neuropathischen Fuß, den man bei etwa 60% der betroffenen Patienten findet, ein geringerer Teil der Fälle ausschließlich durch eine PAVK bedingt. Rund 30% der Patienten weisen dagegen ein Mischbild aus Neuropathie und PAVK auf (46, 61). Patienten mit rein neuropathischen Fußläsionen waren von der Studie ausgeschlossen. Hinsichtlich des kombinierten Vorliegens einer PAVK und einer Neuropathie dürften sich die Verhältnisse niereninsuffizienter Diabetiker nicht wesentlich von denen niereninsuffizienter Patienten ohne Diabetes unterscheiden. 60 % der niereninsuffizienten Patienten entwickeln im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine periphere sensomotorische und autonome Polyneuropathie (20).

Im unseren untersuchten Patientengut konnte kein signifikanter Unterschied zwischen diabetischen und nicht diabetischen Patienten hinsichtlich der Parameter Bypassoffenheit und Beinerhalt nachgewiesen werden. Interessanterweise zeigten Patienten mit Diabetes mellitus eine längeren kumulativen Überlebensrate (Log-rank-Test  $p < 0.05$ ). Jedoch einschränkend muss auf die niedrige Rate an Nicht-Diabetiker ( $n=5$ ) an dem Gesamtkollektiv ( $n=39$ ) hingewiesen werden.

## 5.2 Streitpunkt bezüglich des Therapiekonzeptes

Aufgrund vielfältiger Problematik bei dialysepflichtigen Patienten mit kritischer Beinischämie wird von einigen Autoren (22, 66, 38) die primäre Amputation anstatt einer Rekonstruktion empfohlen, obwohl infrainguinale Bypassoperationen, auch in Kombination mit interventionellen Behandlungen, generell das etablierte Therapieverfahren für Patienten mit femorocruralen Gefäßverschlüssen und kritischer Beinischämie sind.

## 5.3 Problematik

Die Problematik bei diesen Patienten liegt nämlich zum einen in einer cruralen Zentrierung der pAVK (1, 5) mit der Notwendigkeit technisch schwieriger Anschlüsse auf massiv und zumeist zirkulär arteriosklerotisch veränderten distalen Arterien. Zum anderen besteht bei diesen Patienten aufgrund diverser metabolischer Störungen eine Einschränkung in der Abheilung der pedalen Läsionen (1, 17, 55, 11, 39). Dabei handelt es sich unter anderem um eine verminderte Bildung von Granulationsgewebe sowie eine eingeschränkte Infekteresistenz auf dem Boden von Funktionsdefekten der Granulozyten, wodurch diese Patienten mitunter für unkontrollierbare septische Verläufe prädisponiert sind (9, 55, 39). Des Weiteren besteht eine Komorbidität mit Diabetes bei dieser Gruppe der Patienten in 75% (5) bis 100% (28) und häufig auch mit einer diabetischen Polyneuropathie. Deshalb werden die Patienten aufgrund fehlender subjektiver Beschwerden und Schmerzsymptomatik meist zu spät angiologisch diagnostiziert und adäquat behandelt. Demzufolge kommt es häufig rasch zu fortschreitenden tiefen Gewebedefekten mit zumeist mehrfachen Keimbesiedelungen und schweren therapieresistenten Weichteilinfektionen bis einer Osteomyelitis und damit auch röntgenologisch nachweisbaren Osteolysen. Dazu kommt noch eine deutlich verminderte Lebenserwartung infolge der meist begleitenden KHK und kardiovaskulären Erkrankungen mit Todesfällen (1, 5, 41, 67, 30), so dass der Nutzen eines potenziellen Beinerhalts dadurch erheblich limitiert wird. Jedoch aufgrund der



ansteigenden Anzahl dialysepflichtiger Patienten mit kritischer Beinischämie haben sich in den letzten Jahren die Gefäßchirurgen der Herausforderung stellen und zunehmend infrainguinale Bypassoperationen in dieser Patientengruppe durchführen müssen.

#### **5.4 Primäre Bypassoffenheitsrate**

Die Ergebnisse vieler Autoren (**Tabelle 6**) zeigen erstaunlich gute primäre Offenheitsraten, die nach 2 Jahren zwischen 60% (17) und 81% (74) liegen und in unserer Abteilung 76% betragen. Diese hohe Offenheitsrate ist jedoch methodisch begründet, indem nach den gültigen Berechnungsrichtlinien gerade die Vielzahl der Dialysepatienten, die mit offenem Bypass verstorben, nicht als Therapieversager in Erscheinung tritt und somit kein Absenken der Offenheitsrate bewirkt.

**Tabelle 6 Literaturübersicht: Ergebnisse nach infrainguinalen Rekonstruktionen Dialysepatienten mit kritischer Beinischämie**

Autor	Patientenanzahl	Stadium IV (%)	Diabetiker (%)	Infrapop. Anschluss (%)	Autologes Mat. (%)	Bypassoffenheit (%)		Beinerhalt		30 Tage Letalität (%)	Überleben	
						1 J.	2 J.	1 J.	2 J.		1 J.	2 J.
Bale (2)	44	79	75	72	82	71	63	70	52	9	74	52
Hakaim (7)	23	84	100	100	100	53	-	63	-	0	52	-
Leers (11)	34	100	91	100	100	62	62	56	50	2,4	64	52
Korn (9)	23	91	65	67	91	65	65	67	59	6	64	47
Lantis (10)	60	85	83	91	90	70	70	77	77	1.3	65	51
Meyerson (12)	64	82	83	75	59	84	79	70	64	4,9	75	64
Cox (5)	63	74	81	90	95	65	60	70	62	k.A.	80	72
Wölfle (20)	34	95	79	63	68	81	81	86	86	8,1	50	21
Georgopoulos (21)	39	77	100	91	87	64	58	65	k.A.	18	63	45
Eigene Ergebnisse	39	82	81	87	100	76	76	79	79	15	41	23

## 5.5 Beinerhaltungsrate

Die in der Literatur angegebenen kumulativen Beinerhaltungsrate belaufen sich insgesamt auf 50% (42) bis 86% (74) nach 2 Jahren, in unserer Serie wurden 79% erreicht. Eine mögliche Ursache für diese überdurchschnittlich hohe Beinerhaltungsrate könnte sein, dass die von einigen Autoren (15, 28, 41, 42, 43, 38) beobachtete Amputation trotz offenem Bypass bei unseren Patienten nur in einem Fall auftrat.

## 5.6 Abheilung der Operationswunden und pedalen Gewebedefekten

Wundheilungsstörungen der Operationswunden sind in dieser Patientengruppe nach Literaturangaben in 4% (5) bis 39% (41) zu erwarten, wobei unser Ergebnis bei 15% (n=6) lag. Über das Abheilungsverhalten der pedalen Läsionen existieren in der Literatur so gut wie keine Angaben. Es wurde lediglich darauf hingewiesen, dass eine Progression eines Fußinfektes in 27% zu beobachten war (41) und mit einer Vielzahl von lokalchirurgischen Prozeduren bis zur endgültigen Sanierung zu rechnen ist (43). Unsere Auswertungen zeigten insgesamt, dass einerseits die Zeh- bzw. Vorfußdefekte gute Wundheilungstendenz hatten. Andererseits konnten tiefe Fersendefekte in keinem Fall zur Abheilung gebracht werden. Insofern hat die Lokalisation der Defekte einen signifikanten Einfluss auf das Abheilungsverhalten (Mann-Whitney-U-Test,  $p < 0,01$ ). Des Weiteren spielte der Operationszeitpunkt eine wichtige Rolle. Je früher nach Auftreten einer pedalen Läsion die Revaskularisation durchgeführt wurde, umso besser sind die klinischen Ergebnisse und Heilungserfolge gewesen. Obwohl sich eine klare Tendenz zugunsten eines frühen Operationszeitpunktes nehmen ließ, erreichten die Unterschiede nicht das Signifikanzniveau ( $p = 0.08$ )

Das Abheilungsverhalten der pedalen Defekte zeigt daher eine klare Abhängigkeit von der Lokalisation der Gewebedefekte. In diesen Zusammenhang passen auch die Angaben verschiedener Autoren (41, 42, 43, 48), die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ausdehnung der Fußdefekte und dem Beinerhalt sehen.

## 5.7 Kumulatives Überleben und Letalität

Die PAVK gilt als Markererkrankung für eine generalisierte Atherosklerose. Zahlreiche Untersuchungen, u.a. die CAPRIE-Studie als auch die getABI-Studie zeigten, dass bei vielen Patienten bei Vorliegen einer PAVK in weiteren zwei oder drei Gefäßarealen atherosklerotische Veränderungen bestehen (19, 14). Die 3-Jahresmortalität bei erniedrigtem Knöchel-Arm-Index liegt bei 10,9% in der Allgemeinbevölkerung und reflektiert eine hohe kardiovaskuläre Mortalität. Es besteht eine Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung (57). Vergleicht man diese Erkenntnisse aus der Normalbevölkerung auf terminal Niereninsuffiziente, ist bei Vorliegen einer schwersten PAVK eine hohe kardiovaskuläre Mortalität zu erwarten. In einer Untersuchung von Koch und Mitarbeitern (37) an 322 inzidenten Dialysepatienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren hatten Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie eine 5-Jahresüberlebensrate von nur 10%, unabhängig davon, ob zusätzlich ein Diabetes oder eine KHK vorlagen. Sie war damit schlechter als bei Patienten mit alleiniger KHK (5-Jahresüberlebensrate 50%). Die verstorbenen Patienten mit kritischer Extremitätenischämie waren überwiegend ältere diabetische Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung. Sie starben jedoch nicht an den Folgen der KHK, wie Herzinfarkt, plötzlicher Herztod oder Herzinsuffizienz, sondern an Infektion, Sepsis und Multiorganversagen. Auch in der Untersuchung von Jaar et al. (31) stellte die PAVK einen unabhängigen Risikofaktor für Sepsis und dadurch bedingten Tod bei dialysepflichtigen diabetischen Patienten dar. Dies weist darauf hin, dass die Bedeutung der PAVK urämischer Patienten zumindest bei kritischer Extremitätenischämie über das Maß einer Markererkrankung hinausgeht. Sie wird zur eigenständigen Ursache für den Tod dieser Patienten.

Als Todesursachen fanden sich bei Patienten in unserer Studie an der ersten Stelle kardiovaskuläre Erkrankungen und danach septisch bedingte Komplikationen.

Es wurde bisher nur in den wenigen Studien über den Gesichtspunkt der besseren Lebensqualität beim erreichten Beinerhalt und Mobilität berichtet. Während in den Arbeiten von Peltonen (55) darauf hingewiesen wird, dass kein Patient nach vier Monaten noch mit erhaltenem Bein am Leben war, zeigten andererseits die Resultate

von Korn (41), Wölfle (74) und Townly (72) jeweils ein akzeptables Amputationsfreies Überleben, vergleichbar mit unseren Ergebnissen, von 40-50% nach einem Jahr. Wichtig ist sicherlich auch die Funktionsfähigkeit des erhaltenen Beines. Denn die Mobilität dieser schwerkranken Patientengruppe nach erreichtem Beinerthalt gestaltet sich wiederum schwierig. Nach Resultaten von Lantis (42) sind nämlich nur 7% der Patienten nach zwei Jahren selbstständig gehfähig.

## 5.8 Schlussfolgerung

Die dialysepflichtigen Patienten mit kritischer Extremitätenischämie und pedalen Ulzerationen stellen für Gefäßchirurgen eine Herausforderung hinsichtlich des Therapiekonzeptes dar. Zusammenfassend ist der klinische Nutzen bezüglich Beinerhalts und Abheilung der pedalen Läsionen in dieser Patientengruppe durch eine signifikant erhöhte Absterberate limitiert. Diese ist hauptsächlich auf einen erheblichen Anteil von Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen zurückzuführen. Deshalb ist die 30-Tage-Letalität auch in unserer Arbeit, vergleichbar mit Ergebnissen in anderen Serien, deutlich erhöht, insbesondere erscheint aber das weitere Überleben im Vergleich zu nicht dialysepflichtigen Patienten signifikant reduziert. Auch die primär oder sekundär amputierten Patienten zeigten jedoch niedrige Überlebensraten nach 1 und 2 Jahren. In der Arbeit von Townley et al. (72) fanden sich sogar eine höhere 1-Jahrüberlebensrate bei der revascularisierten (50%) im Vergleich mit der primär amputierten Gruppe (39%). Demzufolge ist es gerechtfertigt, dass unter einer sorgfältigen Patientenselektion und so früh wie möglich nach der Diagnosestellung eine Revascularisation bei dialysepflichtigen Patienten mit kritischer Beinischämie durchgeführt wird. Die gefundenen Offenheits- und Beinerhaltungsraten in unserer Serie sind durchaus zufriedenstellend und rechtfertigen grundsätzlich die infrainguinale Rekonstruktion sogar in dieser Hochrisikogruppe. Die Ergebnisse werden jedoch durch die hohe Mortalität im Rahmen der kardiovaskulären Grunderkrankungen stark limitiert.

## **6 Literatur**

1 Albers M, Romiti M, Braganca Pereira CA, Fonseca RLA, da Silva Metaanalysis of infrainguinal arterial reconstruction in patients with end-stage renal disease. Eur J Vas Endovasc Surg 2001; 22: 294-300

2 Alexander K. Thiemes Innere Medizin (TIM) – Angiologie Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, 1999, 5-57

3 Ann M. O, Hare, Daniel Bertenthal, Michael G. Shlipak , Saunak Sen and Mary-Margaret Chren, Impact of Renal Insufficiency on Mortality in Advanced Lower Extremity Peripheral Arterial Disease, J Am Soc Nephrol 16: 514-519, 2005

4 Arici M, Walls J.: End-stage renal disease, atherosclerosis, and cardiovascular mortality: Is C-reactive protein the missing link? Kidney Int 59 (2001) 407-414

5 Baele HR, Piotrowski JL, Yuhus J, Anderson C Infrainguinal Bypass in patients with end-stage renal disease. Surgery 1995; 117: 319-324

6 Beach KW, Brunzell JD, Strandness DE jr.: Prevalence of severe arterio sclerosis obliterans in patients with diabetes mellitus: relation to smoking and form of therapy. Arteriosclerosis 2 (1982) 275-280

7 Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP.: AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. Cardiovasc Res, 37 (1998) 586-600

8 Blankensteijn JD, Gertler JP, Petersen MJ, Abbott WM Avoiding infrainguinal bypass wound complications in patients with chronic renal insufficiency. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996; 11: 98-104

9 Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM.: Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 15 (2004) 2208-2215

10 Bode-Böger SM, Böger RH, Kienke S, Junker W, Frölich JC.: Elevated L- arginine / dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. Biochem Biophys Res Commun 219 (1996) 598-603

11 Boufi M, Ghaffari P, Allaire E, Fessi H, Ronco P, Vayssairat M. Foot gangrene in patient with end-stage renal disease: a case control study. Angiologie, 2006 May-Juni, 57(3): 355-61.

12 Boushey CJ, Beresford SAA, Omen GS et al.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA 274 (1995) 1049-1057

13 Böcker W., Denk H., Heitz Ph.U. Pathologie Urban&Schwarzenberg Verlag, 1997, 437-452

14 CAPRIE Steering Committee: A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 348 (1996) 1329-1339



15 Carsten CG, Taylor SM, Langan EM, Crane MM. Factors associated with limb loss despite a patent infrainguinal bypass graft. *Am Surg* 1998; 64: 33-37

16 Cooke JP, Tsao PS.: Is NO an antiatherosclerotic molecule? *Arterioscler Thromb* 14 (1994) 653-655

17 Cox MH, Robinson JG, Brothers TE, Elliot BM. Contemporary analysis of outcomes following lower extremity bypass in patients with end-stage renal disease. *Ann Vasc Surg* 2001; 15: 374-382

18 Dawber TR, Meadors GF, Moore FEJ.: Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am j Public Health* (1951) 279-286

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

20 Dobbstein H.: Zentrale und periphere neurologische Störungen. In: Blutreinigerungsverfahren. Hrsg. Franz HE, Hörl WH., Georg Thieme Verlag Stuttgart (1997) 219-227

21 Dops AS, Nieto FJ, Szklo M, Barnes R, Sharrett AR.: Risk factors for popliteal and carotid wall thickness in the atherosclerosis risk communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 150 (1999) 1055-1067

22 Edwards JM, Taylor LM, Porter JM, Porter JM. Limb salvage in end-stage renal disease (ESRD): comparison of modern series in patients with and without ESRD. Arch Surg 1998; 123: 1164-1168

23 Floege J, Ketteler M.: Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 19 (2004) 59-66

24 Geiler G.: Erkrankungen der Gefäße. In Spezielle Pathologie; Hrsg. Hecht A. Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1989) 62-88

25 Georgopoulos S, Filis K, Vourliotakis G, Bakoyannis C, Papapetrou A, Klonaris C, Papapetrou A, Klonaris C, Papalambros E, Bastounis E., Lower extremity bypass procedures in diabetic patients with end-stage renal disease: is it worthwhile?, Nephron clin Pract. 2005;99(2): c37-41 .

26 getABI Study group: 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 (2002) 241-248

27 Grindt M, Sester U, Kaul H, Köhler H.: Production of proinflammatory and regulatory monokines in hemodialysis patients shown at a single-cell level: J Am Soc Nephrol 9 (1998) 1689-1696

28 Hakaim AG, Gordon JK, Scott TE. Early outcome of in situ femorotibial reconstruction among patients with diabetes alone versus diabetes and end-stage renal failure: analysis of 83 limbs. J Vasc Surg 1998; 27: 1049-1055

29 Harpavat M, Gahtan V, Ierardi R, Kerstein MD, Roberts AB. Does renal failure influence infrainguinal bypass graft outcome? *Am Surg* 1998; 64: 155-159

30 Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC, Fink NE, Longenecker C, Tracy RP, Marcovina SM, Powe NR, Coresh J. Novel and traditional cardiovascular risk factors for peripheral arterial disease in incident-dialysis patient. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Juli;14(3): 304-13.

31 Jaar BG, Hermann JA, Furth SL, Briggs W, Powe NR.: Septicemia in diabetic hemodialysis patients: comparison of incidence, risk factors, and mortality with nondiabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35 (2002) 282-292

32 Jahnen-Dechent W, Schinke T, Trindl A, Muller-Esterl W, Sablitzky F, Kaiser S, Blessing M.: Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem* 272 (1997) 3496-3503

33 Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM.: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87 (2000) 10-17

34 Ketteler M, Wanner C, Metzger T, Bongartz P, Westenfeld R, Gladziwa U, Schurgers LJ, Vermeer C, Jahnen-Dechne W, Floege J.: Deficiencies of calcium regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardio-vascular calcification in uremia. *Kidney Int* 84 (2003) 84-87

35 Kielstein JT, Fliser D.: Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA)- ein kleines Molekül mit großer Bedeutung für den Nephrologen? *Nephro News* 5 (2003) 1-5

36 Kilhovd BK, Juutilainen A, Letho S.: High serum levels of advanced glycation end products predict increased coronary heart disease mortality in nondiabetic women but not in nondiabetic men. A population-based 18-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25 (2005) 815-820

37 Koch M, Trapp R, Kulas W, Grabensee B.: Critical limb ischaemia as a main cause of death in patients with end stage renal disease: a single-centre study *Nephrol Dial Transplant* 19 (2004) 2547-2552

38 Koch M, Rudolf Trapp, Wolfgang Hepp. Impact of Femoropopliteal Bypass Surgery on the Survival and Amputation Rate of End-Stage Disease Patients with Critical Limb Ischemia. *Med Klin* 2007: 102;107-11.

39 Koch M, B. Haastert and R. Trapp. The Prognostic value of the C-reactive protein levels in HD patient with death risk from infektion. *Clinica nephrology Original*, 2007: ISSN 0301-0430

40 Koenig W, Wanner CH.: C-reactive protein and coronary artery disease-what is the link? *Nephrol Dial Transplant* 14 (1999) 2798-2800

41 Korn P, Hoenig SJ, Skillman JJ, Kent C. Is lower extremity revascularisation worthwhile in patients with end-stage renal disease? *Surgery* 2000; 128: 472-479

42 Lantis JC, Conte MS, Belkin M, Whittemore AD, Mannick JA, Donaldson MC. In-frainguinal bypass grafting in patients with end-stage renal disease: improving outcomes? *J Vasc Surg* 2001; 33: 1171-1178

43 Leers SA, Reifsnyder T, Delmonte R, Caron M. Realistic expectations for pedal bypass graft in patients with end-stage renal disease. *J Vasc Surg* 1998; 28: 976-983

44 Lonenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ.: Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population. *J Am Soc Nephrol* 13 (2002) 1918-1927

45 Luo D, Ducey P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G.: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386 (1997) 78-81

46 Macfarlane RM, Jeffcoate WJ.: Factors contributing to the presentation of diabetic foot ulcers. *Diabet Med* 14 (1997) 867-870

47 Menne J: Metabolische und endokrine Störungen bei Nierenerkrankungen In: Klinische Nephrologie, Hrsg. Koch KM, Urban und Fischer (2000) 888-899

48 Meyerson SI, Skelly CL, Schwartz LB. Long-term results justify autogenous infrainguinal bypass grafting in patients with end-stage renal failure. *J Vasc Surg* 2001 : 34: 27-33

49 Moe SM, O'Neill KD, Duan D, Ahmed S, Chen NX, Leapman SB, Fineberg N, Kopecky K.: Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61 (2002) 638-647

50 Moustapha A, Naso A, Nahlawi M, Gupta A, Arheart KL, Jacobson DW, Robinson K, Dennis VW.: Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 97 (1998) 138-141

51 Mulac K.: Pathomechanismen der Atherosklerose bei Diabetes mellitus. *J Kardiol* 12 (2005) 9-14

52 Nawroth PP, Bierhaus A, Vogel GE, Hofmann MA, Zumbach M, Wahl P, Ziegler R.: Nichtenzymatische Glykierung und oxidativer Stress bei chronischen Erkrankungen und Diabetes mellitus. *Med Klin* 1 (1994) 29-37

53 Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, Mehls O, Schaefer F.: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106 (2002) 100-105

54 Park L, Raman KG, Lee KJ, Lu Y, Ferran IJ jr., Chow WS, Stern D, Schmidt AM.: Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 4 (1998) 1025-1031  
34 Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ.: Efficiency of removal of circulation advanced glycolysation end products and mode of treatment in patients with ERDS. *J Am Soc Nephrol* 3 (1992) 335

55 Peltonen S, Biancardi F, Lindgren L, Mäkisalo H, Honkanen E, Lepäntalo M. Outcome of infrainguinal bypass surgery for critical leg ischemia in patients with chronic renal failure. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998 ; 15 : 122-127

56 Perschel WT, Langefeld TW, Ferlin K. Infektanfälligkeit bei Diabetes- Einflüsse auf den Stoffwechsel. *Immunol Infekt* 1995; 23: 196-200

57 Pittrow D.: Signifikant erhöhte kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit: 3-Jahres-Ergebnisse der getABI Studie. Z Kardiol 94 (2005) IV 19-IV23

58 Pomposelli FB, Marcaccio EJ, Gibbons GW. Dorsalis pedis artery bypass: durable limb salvage for foot ischemia in patients with diabetes mellitus. J Vasc Surg 1995; 21 : 375-384

59 Rajagopalan S, DelleGrottaglie S, Furniss AL et. Al.: Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease. Observations from the Dialysis Outcomes and Practice patterns Study (DOPPS).: Circulation 114 (2006) 1914-1922

60 Reddan DN, Marcus RJ, Owen WF. Longterm outcomes of revascularization for peripheral vascular disease in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 2001; 38: 57-63

61 Risse A.: Diabetisches Fußsyndrom. In: Diabetologie kompakt. Hrsg. Schatz H., Georg Thieme (2004) 314-326

62 Rösen P.: Endotheliale dysfunktion: ein Synonym für funktionelle Athero-sklerose. Journal für Kardiologie 9 (2002) 556-562

63 Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. J Vasc Surg 1997 ; 26: 517-538

64 Schiff H, Fischeder M, Sitter T.: Biokompatibilität der Nierenersatztherapie. Der Internist 108 (1999) 37- 48

65 Schwarz U., Buzello M., Ritz E., Stein G., Raabe G., Wiest G., Mall G., Amann K.: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 15 (2000) 218-22344

66 Simsir SA, Cabellon A, Kohlmann-Trigoboff D, Smith BM. Factors influencing limb salvage and survival after amputation and revascularization in patients with end-stage renal disease. Am J Surg 1995; 170: 113-117

67 Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya K, Tsujimoto Y. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular morbidity in end stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2117-2124

68 Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T.: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. Kidney Int 55 (1999) 1899-1911

69 Stühlinger M, Abbasi F, Chu JW.: Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric synthase inhibitor. J Am Assoc 287 (2002) 1420-1426

70 Suki W, Zabaneh R, Cangiano J.: The DCOR trial: A prospective, randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients. Abstract



PO745, presented at the American Society of Nephrology Renal Week; 2005, Philadelphia

71 Taylor SM, Kalbaugh CA, Blackhurst DW, Cass AL, Trent EA, Langan EM 3rd, Youkey JR. Determinants of functional outcome after revascularization for critical limb ischemia: an analysis of 1000 consecutive vascular interventions. *J Vasc Med Biol*. 2006 Oct ; 44(4): 747-55 discussion 755-6.

72 Townley WA, Carrell TW, Jenkins MP, Wolfe JH, Cheshire NJ. Critical limb ischemia in the dialysis-dependent patient: infrainguinal vein bypass is justified. *Vasc Endovascular Surg*. 2006 Oct-Nov; 40(5): 362-6.

73 Valkonen VP, Päirä H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J, Laaksonen R.: Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 358 (2001) 2113-2117

74 Woelfle KD, Bruijnen H, Loeprecht H. Infrapopliteal arterial occlusive disease in diabetics with critical foot ischaemia: The role of distal-origin bypass grafts. *Vasa* 2001; 58 (suppl): 40-43

75 Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA.: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35 (2000) 469-476

76 Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C.: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55 (1999) 648-658

77 Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F Tripepi G, Malatino LS, Böger R.:Asymmetric dimethylarginin, C reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13 (2002) 490-496

78 Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS, Cataliotti A, Böger R.: Left ventricular Hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 (2002) 339-345

79 Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 358 (2001) 2113-2117

## 7 ANHANG

### 7.1 Übersichtsanhang 1

V1	Geb.Datum	m	Alter	Diab. Mell.	OP Datum	Verschluss	Majoramputation	Todesdatum
1	04.01.22		84	1	20.07.05			30.07.07
2	07.02.33	1	73	1	27.06.03			12.01.04
3	13.12.43	1	63	1	22.07.03			06.08.06
4	01.05.28		78	1	05.08.03			01.07.04
5	13.08.38	1	68	1	19.08.03			03.02.05
6	30.09.27		79	1	14.10.03			06.08.04
7	08.03.30	1	76	1	25.11.03	15.06.04		01.11.04
8	10.04.26	1	80	1	12.02.04			19.03.04
9	31.03.28	1	78	1	14.02.04			02.08.04
10	03.08.38		68	1	16.03.04	30.03.04		05.10.05
11	10.11.56		50	1	15.04.04			04.08.06
12	22.02.26	1	80	1	07.04.04		22.10.04	02.12.04
13	29.06.33	1	73	1	27.05.04			02.03.05
14	02.05.39		67	1	21.05.04	15.11.04		30.08.05
15	09.06.31		75	1	12.08.04			01.11.04
16	04.02.26		80	1	13.09.04	14.09.04		15.10.04
17	17.03.35	1	71	1	23.09.04			10.03.06
18	17.08.37		69	1	04.11.04			19.02.05
19	29.01.30	1	76	1	11.11.04			01.07.08
20	06.06.36	1	70	1	18.01.05			30.01.05

V1	Geb.Datum	m	Alter	Diab. Mell.	OP Datum	Verschluss	Majoramputation	Todesdatum
21	24.02.49	1	57	1	01.03.05			
22	05.06.29	1	77	1	19.04.05	20.04.05		11.08.05
23	10.08.36	1	70	1	22.08.05			29.07.08
24	21.07.26	1	80	1	07.09.05			07.06.07
25	10.02.33	1	73	1	04.10.05	30.10.05		11.01.06
26	25.01.36	1	70	1	10.10.05			20.05.08
27	23.05.55		51	1	20.10.05	20.03.06	17.03.06	30.03.06
28	18.06.23		83		04.07.06			12.04.07
29	26.04.19	1	87	1	02.02.06			17.05.06
30	17.04.37		69	1	10.02.06		21.02.06	
31	25.11.64		42	1	09.02.06			15.01.07
32	20.04.50	1	56	1	17.02.06			20.02.08
33	01.05.32	1	74	1	06.03.06			22.03.06
34	16.12.24	1	82		30.03.06	30.03.06	30.03.06	31.03.06
35	15.06.28		78	1	13.02.07			
36	03.06.50	1	56	1	30.05.06			
37	23.11.32	1	74	1	11.07.06			14.09.06
38	01.04.37	1	69	1	30.05.05		30.06.05	27.07.05
39	26.04.32	1	75		29.03.07			03.01.08

## 7.2 Übersichtsanhang 2

V1	A.fem	POPI	POPIII	Ata	Atp	Af	pedal	Minoramputation	PTA
1	1		1					1	
2	1	1			1			1	Becken bds.
3	1				1		1	1	AFS u.AI
4	1	1		1				1	AFS
5			1				1	1	Apop
6	1			1				1	AFS
7	1		1					1	AFS u.POP
8			1				1	1	
9			1	1				1	
10			1				1	1	
11	1	1						1	
12	1		1					1	
13	1		1					1	
14	1	1						1	
15	1		1					1	
16	1		1					1	
17	1		1					1	
18	1			1				1	
19	1		1					1	
20	1		1					1	
21			1				1	1	
22			1				1	1	

V1	A.fem	POPI	POPIII	Ata	Atp	Af	pedal	Minoramputation	PTA
23		1			1			1	AFS
24	1					1		1	
25	1		1					1	
26	1				1			1	
27	1					1		1	
28	1			1				1	
29	1		1						
30	1		1		1			1	
31	1		1					1	
32	1		1					1	
33	1		1					1	
34									
35			1				1		AFS
36	1	1							
37	1		1					1	
38	1		1						
39									

### 7.3 Kaplan-Meier-Schätzung (SPSS 17.0)

#### Beinerhaltungsrate

##### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Amputationen	N	Prozent
39	5	34	87,2%

#### Beinerhaltungsrate

			Kumulierter Anteil der Beinerhaltungsrate zum Zeitpunkt		Anzahl der Amputationen	Anzahl der verbliebenen Fälle
	Zeit in Monaten	Amputation 1 zensiert 0	Schätzer	Standardfehler		
1	,033	1	,974	,025	1	38
2	,393	0.	.	.	1	37
3	,525	0.	.	.	1	36
4	1,049	0.	.	.	1	35
5	1,180	0.	.	.	1	34
6	1,902	1	,946	,037	2	33
7	2,131	0.	.	.	2	32
8	2,656	0.	.	.	2	31

9	3,246	0.	.	.	2	30
10	3,410	0.	.	.	2	29
11	3,508	0.	.	.	2	28
12	3,738	0.	.	.	2	27
13	4,852	1	,911	,050	3	26
14	5,574	0.	.	.	3	25
15	6,492	1	,874	,060	4	24
16	6,525	0.	.	.	4	23
17	9,148	0.	.	.	4	22
18	9,180	0.	.	.	4	21
19	9,246	0.	.	.	4	20
20	9,738	0.	.	.	4	19
21	10,852	0.	.	.	4	18
22	11,148	1	,826	,074	5	17
23	11,213	0.	.	.	5	16
24	15,279	0.	.	.	5	15
25	17,475	0.	.	.	5	14
26	17,508	0.	.	.	5	13
27	18,623	0.	.	.	5	12
28	20,918	0.	.	.	5	11
29	23,541	0.	.	.	5	10
30	24,033	0.	.	.	5	9
31	24,262	0.	.	.	5	8



32	27,574	0.	.	5	7
33	31,246	0.	.	5	6
34	32,033	0.	.	5	5
35	35,148	0.	.	5	4
36	35,607	0.	.	5	3
37	36,426	0.	.	5	2
38	43,541	0.	.	5	1
39	46,951	0.	.	5	0

**Mittelwerte und Mediane für  
die Beinerhaltungszeit**

Mittelwert <sup>a</sup>	
Schätzer	Standardfehler
39,770	2,974

a. Die Schätzung ist auf die längste Beinerhaltungszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Mittelwerte und Mediane für die Beinerhaltungszeit**

Mittelwert <sup>a</sup>		Median			
95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
33,940	45,599	.	.	.	.

a. Die Schätzung ist auf die längste Beinerhaltungszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## Kaplan-Meier-Schätzung

### Kumulatives Überleben

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Patienten	N	Prozent
39	39	0	,0%

#### Kumulatives Überleben

			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der Patienten	Anzahl der verbliebenen Fälle
	Zeit in Monaten	Status	Schätzer	Standardfehler		
1	,033	1,00	,974	,025	1	38
2	,393	1,00	,949	,035	2	37
3	,525	1,00	,923	,043	3	36
4	1,049	1,00	,897	,049	4	35
5	1,180	1,00	,872	,054	5	34
6	1,902	1,00	,846	,058	6	33
7	2,131	1,00	,821	,061	7	32
8	2,656	1,00	,795	,065	8	31
9	3,246	1,00	,769	,067	9	30
10	3,410	1,00	,744	,070	10	29

11	3,508	1,00	,718	,072	11	28
12	3,738	1,00	,692	,074	12	27
13	5,279	1,00	,667	,075	13	26
14	5,574	1,00	,641	,077	14	25
15	6,525	1,00	,615	,078	15	24
16	7,836	1,00	,590	,079	16	23
17	9,148	1,00	,564	,079	17	22
18	9,180	1,00	,538	,080	18	21
19	9,246	1,00	,513	,080	19	20
20	9,738	1,00	,487	,080	20	19
21	10,852	1,00	,462	,080	21	18
22	11,148	1,00	,436	,079	22	17
23	11,213	1,00	,410	,079	23	16
24	15,279	1,00	,385	,078	24	15
25	17,475	1,00	,359	,077	25	14
26	17,508	1,00	,333	,075	26	13
27	18,623	1,00	,308	,074	27	12
28	20,918	1,00	,282	,072	28	11
29	23,541	1,00	,256	,070	29	10
30	24,033	1,00	,231	,067	30	9
31	24,262	1,00	,205	,065	31	8
32	27,574	1,00	,179	,061	32	7
33	31,246	1,00	,154	,058	33	6

34	32,033	1,00	,128	,054	34	5
35	35,148	1,00	,103	,049	35	4
36	35,607	1,00	,077	,043	36	3
37	36,426	1,00	,051	,035	37	2
38	43,541	1,00	,026	,025	38	1
39	46,951	1,00	,000	,000	39	0

**Mittelwerte und Mediane für  
die Überlebenszeit**

Mittelwert <sup>a</sup>	
Schätzer	Standardfehler
14,607	2,121

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit**

Mittelwert <sup>a</sup>		Median			
95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
10,450	18,764	9,738	1,249	7,290	12,185

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## Kaplan-Meier-Schätzung

### Kumulatives Überleben: Geschlechtsvergleich

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Geschl.			Zensiert	
	Gesamtzahl	Anzahl der Patienten	N	Prozent
w	14	14	0	,0%
m	25	25	0	,0%
Gesamt	39	39	0	,0%

#### Überlebenstabelle

Geschlecht	Zeit in Monaten	Status	Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt	
			Schätzer	Standardfehler
w	1	1,00	,929	,069
	2	1,00	,857	,094
	3	1,00	,786	,110
	4	1,00	,714	,121
	5	1,00	,643	,128
	6	1,00	,571	,132
	7	1,00	,500	,134

	8	11,148	1,00	,429	,132
	9	15,279	1,00	,357	,128
	10	18,623	1,00	,286	,121
	11	23,541	1,00	,214	,110
	12	24,262	1,00	,143	,094
	13	27,574	1,00	,071	,069
	14	35,607	1,00	,000	,000
m	1	,033	1,00	,960	,039
	2	,393	1,00	,920	,054
	3	,525	1,00	,880	,065
	4	1,180	1,00	,840	,073
	5	1,902	1,00	,800	,080
	6	2,131	1,00	,760	,085
	7	3,246	1,00	,720	,090
	8	3,410	1,00	,680	,093
	9	3,738	1,00	,640	,096
	10	5,574	1,00	,600	,098
	11	6,525	1,00	,560	,099
	12	7,836	1,00	,520	,100
	13	9,148	1,00	,480	,100
	14	9,180	1,00	,440	,099
	15	11,213	1,00	,400	,098



16	17,475	1,00	,360	,096
17	17,508	1,00	,320	,093
18	20,918	1,00	,280	,090
19	24,033	1,00	,240	,085
20	31,246	1,00	,200	,080
21	32,033	1,00	,160	,073
22	35,148	1,00	,120	,065
23	36,426	1,00	,080	,054
24	43,541	1,00	,040	,039
25	46,951	1,00	,000	,000

#### Überlebenstabelle

Geschlecht			
		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
w	1	1	13
	2	2	12
	3	3	11
	4	4	10
	5	5	9
	6	6	8
	7	7	7
	8	8	6

	9	9	5
	10	10	4
	11	11	3
	12	12	2
	13	13	1
	14	14	0
m	1	1	24
	2	2	23
	3	3	22
	4	4	21
	5	5	20
	6	6	19
	7	7	18
	8	8	17
	9	9	16
	10	10	15
	11	11	14
	12	12	13
	13	13	12
	14	14	11
	15	15	10
	16	16	9

17	17	8
18	18	7
19	19	6
20	20	5
21	21	4
22	22	3
23	23	2
24	24	1
25	25	0

**Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit**

Geschlecht	Mittelwert <sup>a</sup>			
			95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
1= m				
w	14,169	2,785	8,710	19,627
m	14,852	2,959	9,054	20,651
Gesamt	14,607	2,121	10,450	18,764

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit**

Geschl.	Median			
			95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
w	10,852	1,319	8,268	13,437
m	9,148	2,211	4,813	13,482
Gesamt	9,738	1,249	7,290	12,185

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,119	1	,731

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Geschlecht

## Kaplan-Meier-Schätzung

### Kumulatives Überleben: mit / ohne Diabetes

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

			Zensiert	
	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
mit Diabetes	5	5	0	,0%
Ohne Diabetes	34	34	0	,0%
Gesamt	39	39	0	,0%

#### Überlebenstabelle

Diabetes		Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt			
		Zeit in Monaten	Status	Schätzer	Standardfehler
ohne	1	,033	1,00	,800	,179
	2	2,131	1,00	,600	,219
	3	3,410	1,00	,400	,219
	4	9,180	1,00	,200	,179
	5	9,246	1,00	,000	,000
mit	1	,393	1,00	,971	,029

2	,525	1,00	,941	,040
3	1,049	1,00	,912	,049
4	1,180	1,00	,882	,055
5	1,902	1,00	,853	,061
6	2,656	1,00	,824	,065
7	3,246	1,00	,794	,069
8	3,508	1,00	,765	,073
9	3,738	1,00	,735	,076
10	5,279	1,00	,706	,078
11	5,574	1,00	,676	,080
12	6,525	1,00	,647	,082
13	7,836	1,00	,618	,083
14	9,148	1,00	,588	,084
15	9,738	1,00	,559	,085
16	10,852	1,00	,529	,086
17	11,148	1,00	,500	,086
18	11,213	1,00	,471	,086
19	15,279	1,00	,441	,085
20	17,475	1,00	,412	,084
21	17,508	1,00	,382	,083
22	18,623	1,00	,353	,082
23	20,918	1,00	,324	,080

24	23,541	1,00	,294	,078
25	24,033	1,00	,265	,076
26	24,262	1,00	,235	,073
27	27,574	1,00	,206	,069
28	31,246	1,00	,176	,065
29	32,033	1,00	,147	,061
30	35,148	1,00	,118	,055
31	35,607	1,00	,088	,049
32	36,426	1,00	,059	,040
33	43,541	1,00	,029	,029
34	46,951	1,00	,000	,000

### Überlebenstabelle

		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
ohne	1	1	4
	2	2	3
	3	3	2
	4	4	1
	5	5	0
mit	1	1	33
	2	2	32

3	3	31
4	4	30
5	5	29
6	6	28
7	7	27
8	8	26
9	9	25
10	10	24
11	11	23
12	12	22
13	13	21
14	14	20
15	15	19
16	16	18
17	17	17
18	18	16
19	19	15
20	20	14
21	21	13
22	22	12
23	23	11
24	24	10



25	25	9
26	26	8
27	27	7
28	28	6
29	29	5
30	30	4
31	31	3
32	32	2
33	33	1
34	34	0

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Diabetes	Mittelwert <sup>a</sup>				Median	
			95%-Konfidenzintervall			
	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler
ohne	4,800	1,881	1,114	8,486	3,410	1,401
mit	16,049	2,321	11,500	20,599	11,148	4,039
Gesamt	14,607	2,121	10,450	18,764	9,738	1,249

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Diabetes	Median	
	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze
ohne	,664	6,155
mit	3,232	19,063
Gesamt	7,290	12,185

Gesamtvergleiche

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6,484	1	,011

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Diabetes.

## Kaplan-Meier-Schätzung

### Kumulatives Überleben: Altersabhängigkeit

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Alter			Zensiert	
	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
< 65 J.	7	7	0	,0%
> 65 J.	32	32	0	,0%
Gesamt	39	39	0	,0%

#### Überlebenstabelle

Alter			Kumulierter Anteil Überlebender zum Zeitpunkt		
	Zeit in Monaten	Status	Schätzer	Standardfehler	
< 65 J.	1	5,279	1,00	,857	,132
	2	11,148	1,00	,714	,171
	3	24,033	1,00	,571	,187
	4	27,574	1,00	,429	,187
	5	32,033	1,00	,286	,171
	6	36,426	1,00	,143	,132
	7	46,951	1,00	,000	,000

> 65 J.	1	,033	1,00	,969	,031
	2	,393	1,00	,938	,043
	3	,525	1,00	,906	,052
	4	1,049	1,00	,875	,058
	5	1,180	1,00	,844	,064
	6	1,902	1,00	,813	,069
	7	2,131	1,00	,781	,073
	8	2,656	1,00	,750	,077
	9	3,246	1,00	,719	,079
	10	3,410	1,00	,688	,082
	11	3,508	1,00	,656	,084
	12	3,738	1,00	,625	,086
	13	5,574	1,00	,594	,087
	14	6,525	1,00	,563	,088
	15	7,836	1,00	,531	,088
	16	9,148	1,00	,500	,088
	17	9,180	1,00	,469	,088
	18	9,246	1,00	,438	,088
	19	9,738	1,00	,406	,087
	20	10,852	1,00	,375	,086
	21	11,213	1,00	,344	,084
	22	15,279	1,00	,313	,082

23	17,475	1,00	,281	,079
24	17,508	1,00	,250	,077
25	18,623	1,00	,219	,073
26	20,918	1,00	,188	,069
27	23,541	1,00	,156	,064
28	24,262	1,00	,125	,058
29	31,246	1,00	,094	,052
30	35,148	1,00	,063	,043
31	35,607	1,00	,031	,031
32	43,541	1,00	,000	,000

#### Überlebenstabelle

Alter			
	Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle	
< 65 J.	1	1	6
	2	2	5
	3	3	4
	4	4	3
	5	5	2
	6	6	1
	7	7	0
> 65 J.	1	1	31

2	2	30
3	3	29
4	4	28
5	5	27
6	6	26
7	7	25
8	8	24
9	9	23
10	10	22
11	11	21
12	12	20
13	13	19
14	14	18
15	15	17
16	16	16
17	17	15
18	18	14
19	19	13
20	20	12
21	21	11
22	22	10
23	23	9

24	24	8
25	25	7
26	26	6
27	27	5
28	28	4
29	29	3
30	30	2
31	31	1
32	32	0

**Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit**

Alter	Mittelwert <sup>a</sup>				Median	
			95%-Konfidenzintervall			
	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler
< 65 J.	26,206	5,434	15,556	36,856	27,574	4,636
> 65 J.	12,070	2,077	7,999	16,141	9,148	1,924
Gesamt	14,607	2,121	10,450	18,764	9,738	1,249

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit**

Alter	Median	
	95%-Konfidenzintervall	
	Untere Grenze	Obere Grenze
< 65 J.	18,487	36,661
> 65 J.	5,376	12,919
Gesamt	7,290	12,185

**Gesamtvergleiche**

	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,061	1	,024

Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen von Alter.



## Kaplan-Meier-Schätzung

### Bypassoffenheitsrate

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der Ver- schlüsse	N	Prozent
39	8	31	79,5%

#### Bypassoffenheitsrate

			Kumulierter Anteil Patienten mit offe- nem Bypass		Anzahl der Ver- schlüsse	Anzahl der ver- bliebenen Fälle
	Zeit in Mo- naten	Status	Schätzer	Standardfehler		
1	,000	1	,974	,025	1	38
2	,033	1	.	.	2	37
3	,033	1	,923	,043	3	36
4	,393	0	.	.	3	35
5	,459	1	,897	,049	4	34
6	,525	0	.	.	4	33
7	,852	1	,870	,054	5	32
8	1,180	0	.	.	5	31
9	1,902	0	.	.	5	30
10	2,131	0	.	.	5	29

11	2,656	0.	.	.	5	28
12	3,410	0.	.	.	5	27
13	3,508	0.	.	.	5	26
14	4,951	1	,836	,062	6	25
15	5,574	0.	.	.	6	24
16	5,836	1	,801	,068	7	23
17	6,525	0.	.	.	7	22
18	6,656	1	,765	,074	8	21
19	7,836	0.	.	.	8	20
20	9,148	0.	.	.	8	19
21	9,180	0.	.	.	8	18
22	9,246	0.	.	.	8	17
23	9,738	0.	.	.	8	16
24	10,852	0.	.	.	8	15
25	11,148	0.	.	.	8	14
26	17,475	0.	.	.	8	13
27	17,508	0.	.	.	8	12
28	20,918	0.	.	.	8	11
29	23,541	0.	.	.	8	10
30	24,033	0.	.	.	8	9
31	24,262	0.	.	.	8	8
32	27,574	0.	.	.	8	7
33	31,246	0.	.	.	8	6

34	32,033	0.	.	.	8	5
35	35,148	0.	.	.	8	4
36	35,607	0.	.	.	8	3
37	36,426	0.	.	.	8	2
38	43,541	0.	.	.	8	1
39	46,951	0.	.	.	8	0

**Mittelwerte und Mediane für  
die Bypassoffenheit**

Mittelwert <sup>a</sup>	
Schätzer	Standardfehler
36,558	3,257

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Mittelwerte und Mediane für die Bypassoffenheit**

Mittelwert <sup>a</sup>		Median			
95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
30,174	42,942	.	.	.	.

a. Die Schätzung ist auf die längste Bypassoffenheit begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## Kaplan-Meier-Schätzung

### Kumulatives amputationsfreies Überleben

#### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

		Zensiert	
Gesamtzahl	Anzahl der nicht amputierten Patienten	N	Prozent
34	34	0	,0%

#### amputationsfreies Überleben

			Kumulierter Anteil amputationsfreier Überlebender zum Zeitpunkt		Anzahl der kumulativen Ereignisse	Anzahl der verbliebenen Fälle
	Zeit in Monaten	Status	Schätzer	Standardfehler		
1	,393	0	,971	,029	1	33
2	,525	0	,941	,040	2	32
3	1,049	0	,912	,049	3	31
4	1,180	0	,882	,055	4	30
5	2,131	0	,853	,061	5	29
6	2,656	0	,824	,065	6	28
7	3,246	0	,794	,069	7	27
8	3,410	0	,765	,073	8	26
9	3,508	0	,735	,076	9	25

10	3,738	0	,706	,078	10	24
11	5,574	0	,676	,080	11	23
12	6,525	0	,647	,082	12	22
13	9,148	0	,618	,083	13	21
14	9,180	0	,588	,084	14	20
15	9,246	0	,559	,085	15	19
16	9,738	0	,529	,086	16	18
17	10,852	0	,500	,086	17	17
18	11,213	0	,471	,086	18	16
19	15,279	0	,441	,085	19	15
20	17,475	0	,412	,084	20	14
21	17,508	0	,382	,083	21	13
22	18,623	0	,353	,082	22	12
23	20,918	0	,324	,080	23	11
24	23,541	0	,294	,078	24	10
25	24,033	0	,265	,076	25	9
26	24,262	0	,235	,073	26	8
27	27,574	0	,206	,069	27	7
28	31,246	0	,176	,065	28	6
29	32,033	0	,147	,061	29	5
30	35,148	0	,118	,055	30	4
31	35,607	0	,088	,049	31	3
32	36,426	0	,059	,040	32	2

33	43,541	0	,029	,029	33	1
34	46,951	0	,000	,000	34	0

**Mittelwerte und Mediane für  
das amputationsfreie Überle-  
ben**

Mittelwert <sup>a</sup>	
Schätzer	Standardfehler
15,985	2,329

a. Die Schätzung ist auf das längste amputationsfreie Überleben begrenzt, wenn sie zensiert ist.

**Mittelwerte und Mediane für das amputationsfreie Überleben**

Mittelwert <sup>a</sup>		Median			
95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	Untere Grenze	Obere Grenze
11,420	20,549	10,852	4,397	2,234	19,471

a. Die Schätzung ist auf das längste amputationsfreie Überleben begrenzt, wenn sie zensiert ist.

## **LEBENS LAUF:**

Geburtsort: Esfahan (Iran)

Geburtsdatum: am 12.12.1966

Familienstand: verheiratet, zwei Kinder

Staatsangehörigkeit: Deutsch - iranisch

Vorstudium (Studienkolleg): 1989-1990 in Saarbrücken

Medizinstudium: 1991- 1997 in Homburg

AIP in der Chirurgie 1997-1999 St. Elisabeth- KH Wadern

Assistenzarzt in der Chirurgie 1999-2000 KH Hermeskeil

Assistenzarzt in der Chirurgie und Gefässchirurgie  
2000-2004 St. Elisabeth KH- Zweibrücken

Facharzt für Chirurgie Juni 2004

Assistenzarzt in der Gefässchirurgie St. Michael KH- Völklingen  
April 2004- Dez 2005

Facharzt für Gefäßchirurgie Juni 2007

Oberarzt in der Gefässchirurgie St. Michael KH- Völklingen  
Januar 2006 bis Dez 2008

Leitender Arzt der Gefäßchirurgie in Marienhausklinik Ottweiler  
Seit 01.04.2009

Hobbys: Sport, Musik, Reisen

Sprachen: Deutsch, English, Persisch

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Thomas Petzold, für die Bereitstellung des Themas und für die interessante Aufgabenstellung, die intensiven und konstruktiven Diskussionen rund um diese Arbeit und seine Bereitschaft mir meine wissenschaftlichen Kenntnisse mit dieser Dissertation zu erweitern. Diese unermüdliche und hilfreiche Unterstützung wird mir immer in Erinnerung bleiben.

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Reith danke ich für die universitäre und wissenschaftliche Betreuung dieser extern durchgeführten Arbeit. Den gesamten Ex-Kollegen und Ex-Mitarbeiter des St. Michael- Krankenhauses danke ich für das wundervolle Arbeitsklima und die hervorragende Zusammenarbeit, insbesondere Herrn Erdal Ugur, der die Idee zur Gestaltung dieser Arbeit beisteuerte.

Herausheben möchte ich auch meinen Dank an Herrn Dipl. Phys. Mathias Rubly, der mich intensiv bei der Erstellung und Durchführung der statistischen Aufarbeitung und EDV-Problematik unterstützt hat.

Der größte Dank gebührt jedoch meiner Familie, insbesondere meiner Frau Farzana, die während der Erstellung dieser Arbeit sowohl in guten als auch schwierigen Zeiten immer die richtigen Worte fand und mir dadurch unendlich viel Kraft und Unterstützung gab.