

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik I  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Prof. h. c. A. Thiede

**Der Verschluss nach alloplastischer  
infragenualer Gefäßrekonstruktion  
- Ursachen und Konsequenzen -  
Eine retrospektive Analyse 1993 - 2001.**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
vorgelegt von  
**Christian Kegel**  
aus Höchheim

im November 2006

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Larena-Avellaneda

Koreferent: Prof. Dr. med. Prof. h. c. A. Thiede

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 17.01.2007

Der Promovend ist Arzt.

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 ARTERIOSKLEROSE UND PAVK.....	1
1.2 THERAPIE DER PAVK.....	2
1.2.1. <i>Konservativ</i> .....	3
1.2.2. <i>Interventionelle Verfahren</i> .....	3
1.2.3. <i>Operative Verfahren</i> .....	3
1.2.3.1 <i>Revaskularisation</i> .....	3
1.2.3.2 <i>Umgehungsoperationen</i> .....	4
1.3 KUNSTSTOFFPROTHESEN.....	5
1.3.1. <i>Die Polyethylenterephthalat-Prothese (Dacron®)</i> .....	5
1.3.2. <i>Die Polytetrafluorethylen-Prothese (Goretex® und Teflon®)</i> .....	6
1.4 URSACHEN EINES PROTHESENVERSCHLUSSES.....	6
1.4.1. <i>Thrombogenität</i> .....	6
1.4.2. <i>Intimahyperplasie</i> .....	7
1.4.3. <i>Infekt</i> .....	7
1.4.4. <i>Fortschreiten der Grunderkrankung</i> .....	7
1.5 THERAPIE DES PROTHESENVERSCHLUSSES.....	8
1.5.1. <i>Lyse</i> .....	8
1.5.2. <i>PTA von Bypassstenosen und -verschlüssen</i> .....	8
1.5.3. <i>Sympathektomie/Sympathikolyse</i> .....	9
1.5.4. <i>Bypassrevision und Bypassneuanlage</i> .....	9
<b>2. FRAGESTELLUNG</b> .....	<b>10</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>11</b>
3.1 RETROSPEKTIVE DATENERHEBUNG.....	11
3.2 TABELLE, FAKTOREN.....	12
3.3 TEXTVERARBEITUNG.....	12
3.4 STATISTISCHE METHODEN.....	12
<b>4. ERGEBNISSE</b> .....	<b>15</b>
4.1 PATIENTENGUT.....	15
4.1.1. <i>Alters- und Geschlechtsverteilung</i> .....	15
4.1.2. <i>AVK-Schweregrad vor der Erstimplantation</i> .....	15
4.1.3. <i>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</i> .....	15
4.1.4. <i>Gesonderte Betrachtung des Nikotinabusus</i> .....	17
4.1.5. <i>AVK-Stadium und Risikofaktoren</i> .....	19
4.1.6. <i>Vorerkrankungen</i> .....	20
4.1.7. <i>Voroperationen</i> .....	21

4.1.8. Demographisches und Voroperationen.....	21
4.1.9. Risikofaktoren und Voroperationen.....	22
4.2 OPERATIVE DATEN DER ERST-OPERATION .....	23
4.2.1. Lokalisation der Anastomosen .....	23
4.2.2. Bypassmaterial.....	24
4.3 DATEN BEI VERSCHLUSS.....	25
4.3.1. Art des Verschlusses .....	25
4.3.2. Operateur.....	25
4.3.3. Zeit bis zur 1. Verschlussoperation.....	26
4.3.4. Klinik bei Verschluss .....	26
4.3.5. Anzahl Revisionen .....	27
4.3.6. Art der Revision.....	27
4.3.7. Antikoagulationstherapie.....	31
4.4 ENDPUNKTE .....	31
4.4.1. Offenheit .....	32
4.4.1.1 Gesamtoffenheitsrate .....	32
4.4.1.2 AVK-Schweregrad und Offenheitsrate.....	33
4.4.1.3 Risikofaktoren und Offenheitsrate .....	34
4.4.1.4 Vorerkrankungen und Offenheitsrate .....	35
4.4.1.5 Bypass-Implantation und Offenheitsrate nach Verschluss.....	38
4.4.1.6 Marcumartherapie und Offenheitsrate nach Verschluss .....	39
4.4.1.7 Klinik und Offenheitsrate.....	40
4.4.1.8 Offenheitsrate bei neuem Bypass, Material .....	41
4.4.1.9 Offenheitsrate bei Einstromqualität.....	43
4.4.1.10 Multivariate Überlebensstatistik der Offenheit .....	44
4.4.2. Amputation.....	45
4.4.2.1 Gesamtbeinerhaltungsrate .....	46
4.4.2.2 Nikotinabusus.....	47
4.4.2.3 Niereninsuffizienz.....	48
4.4.2.4 Herzinsuffizienz.....	49
4.4.2.5 Arrhythmie .....	50
4.4.2.6 Apoplex.....	51
4.4.2.7 Bypassinfekt .....	52
4.4.2.8 Marcumar .....	53
4.4.2.9 Klinik bei Verschluss .....	54
4.4.2.10 Multivariate Überlebensstatistik der Beinerhaltung.....	55
4.4.3. Tod.....	56
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>58</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>68</b>
<b>7. BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNG.....</b>	<b>71</b>

**LITERATUR**

**DANKSAGUNG**

**CURICULUM VITAE**

# 1. Einleitung

## 1.1 Arteriosklerose und pAVK

Durch die zunehmende Lebenserwartung unserer Bevölkerung, das Vorliegen prädisponierender Faktoren sowie ungenügende Präventionsmaßnahmen steigt die Inzidenz arteriosklerotisch bedingter Krankheitsbilder. Die Arteriosklerose mit ihren gefürchteten Nachfolgekrankeheiten ist trotz der Zunahme bösartiger Tumorerkrankungen immer noch die häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Als Haupttodesursache ist hierbei die koronare Herzerkrankung (ca. 55 %) zu nennen<sup>2</sup>. Ca. 11 % der Patienten mit Claudicatio intermittens versterben an zerebro-vaskulären, 9 % an anderen vaskulären und 25 % an nicht-vaskulären Ereignissen.<sup>2;21</sup>

In den vergangenen Jahren hat in den Industrienationen die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit immer mehr zugenommen. Allein in Deutschland leiden ca. 4,5 Mio. an den Symptomen einer pAVK, jährlich werden ca. 1 Mio. Patienten wegen einer pAVK behandelt, davon müssen bei ca. 40000 Beine oder Füße amputiert werden. Ab dem 65. Lebensjahr ist jeder fünfte betroffen, mit steigender Tendenz.<sup>21</sup>

Die Ursachen für das Entstehen einer Arteriosklerose sind noch nicht gänzlich geklärt. Als wichtigste Risikofaktoren für die Entwicklung der Arteriosklerose gelten als beeinflussbar die Hypercholesterinämie, Bluthochdruck, Rauchen, Diabetes mellitus, Übergewicht und Hyperhomocysteinämie (Risikofaktoren 1. Ordnung), sowie als unbeeinflussbar höheres Alter, männliches Geschlecht und genetische Vorbelastung.<sup>53</sup>

Pathogenetisch liegt dieser langsam fortschreitender Arterienerkrankung eine entzündliche Intimaproliferation<sup>37</sup> zugrunde, die durch fibröse Einlagerungen zunehmend das Lumen des Blutgefäßes einengt. Dies beginnt mit einer subendothelialer Anhäufung großer, fetthaltiger Zellen, den sog. Schaumzellen. Später bilden sich fibröse Plaques oder Atherome, die aus einer fibrösen Deckplatte aus Bindegewebe und eingewanderten Muskelzellen und einem nekrotischem Kern aus Schaumzellen, Makrophagen, Monozyten, T-Lymphozyten, Zelltrümmern und Cholesterinkristallen bestehen.<sup>37;54</sup>

Diese Plaques sind häufig mit *Chlamydia pneumoniae* infiziert. Dies wird zusammen mit Endothelverletzungen als primäres Ereignis diskutiert.<sup>46</sup>

Lokalisiert sind arteriosklerotisch bedingte Gefäßveränderungen meist an mechanisch hoch beanspruchten Stellen (Verzweigungsstellen) wie an der Bauchaorta (Aortenaneu-

rysma), den Koronararterien, den Aa. popliteae, der absteigenden Thorakalaorta, den Aa. carotis internae und dem Circulus arteriosus cerebri (geordnet nach Häufigkeit).

Anders ist die Pathogenese der AVK bei bestehendem Diabetes mellitus. Durch die erhöhte Gerinnungsbereitschaft des Blutes (aufgrund der vermehrten Bildung von zuckerhaltigen Plasmaproteinen wie Fibrinogen, Haptoglobin,  $\alpha_2$ -Makroglobulin, sowie Gerinnungsfaktoren V und VIII) zusammen mit einem bestehenden Hypertonus und Anstieg der VLDL im Blut wird die Entstehung einer pAVK gefördert.

Auswirkungen einer pAVK zeigen sich als kurze ischämische Symptome bis hin zum Gewebstod im Versorgungsgebiet, was letztendlich zur Amputation führt.

Eingeteilt werden die Stadien der AVK nach Fontaine wie folgt:

Stadium I: Keine Symptome, Gefäßwandveränderungen nur radiologisch

Stadium IIa: Symptome einer Ischämie bei einer Gehstrecke > 200 Meter

Stadium IIb: Symptome einer Ischämie bei einer Gehstrecke < 200 Meter

Stadium III: Ruheschmerzen

Stadium IV: Gewebsschäden/Nekrosen

Nach Bollinger<sup>11</sup> werden die Stadien III und IV durch objektive Messwerte unterstützt:

- nächtliche Ruheschmerzen
- lange Anamnese der pAVK
- radiologisch sichtbare arteriosklerotische Veränderungen und Verschlüsse auf mehreren Etagen und von mindestens zwei Unterschenkelstammarterien
- Knöchelarteriendruck unter 60 mmHg (Mediasklerose ausgenommen)
- ein nicht mehr messbarer systolischer Zehenarteriendruck

## **1.2 Therapie der pAVK**

Für die Indikationsstellung müssen der Schweregrad der Durchblutungsstörung, der aktuelle Gefäßstatus, die Prognose, der Allgemeinzustand der Patienten und die personellen Möglichkeiten berücksichtigt werden.

Zur Behandlung der pAVK stehen konservative, interventionelle und operative Behandlungsmethoden zur Verfügung:<sup>39;70</sup>

### **1.2.1. Konservativ**

Beim Stadium I wird eine Lebensstiländerung in Form von Gewichtsreduktion, Nikotinkarenz, Ernährungsumstellung (cholesterinreduziert, salzarm) und Steigerung der physischen Aktivität, sowie die medikamentöse Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren empfohlen. Medikamentös wird seit längerem die Therapie um Acetylsalicylsäure (ASS) 100 mg/d zur Thrombozytenaggregationshemmung erweitert. In jüngerer Zeit findet auch immer mehr Clopidogrel Einzug, welches auch die Aggregation der Thrombozyten hemmt.

Ein anderer Therapieansatz wird mit der Verabreichung von Prostaglandin E1 (PGE1) v. a. in den Stadien III und IV verfolgt. PGE1 hat eine stark vasodilatatorische Potenz auf die Arteriolen, präkapillaren Sphinkteren und postkapillaren Venolen. Des Weiteren wird die Fließfähigkeit der Erythrozyten erhöht. (Heidrich et al. (2002); Angiologisches Kolloquium der Schwarz Pharma, noch nicht publiziert)

### **1.2.2. Interventionelle Verfahren**

Kurzstreckige, wenig verkalkte Stenosen oder Verschlüsse sind eine Indikation für die perkutane, transluminale Angioplastie (PTA). Hierbei wird unter radiologischer Kontrolle über einen Führungsdraht ein spezieller Ballonkatheter im Stenosebereich für ca. 20 Sekunden aufgeblasen und dadurch die Enge aufgeweitet. Häufig wird eine PTA bei längerstreckigen Stenosen durch einen sog. Stent (selbstexpandierender oder ballonexpandierender Maschendrahttubus) ergänzt.

### **1.2.3. Operative Verfahren**

#### **1.2.3.1 Revaskularisation**

Man kann im wesentlichen die revaskularisierenden von den Umgehungsoperationen unterscheiden. Bei erstgenannten wird der Gefäßverschluss entfernt. Man kann dabei zwischen einer (Thromb-)Embolektomie und einer Thrombendarteriektomie (TEA) unterscheiden.

Bei der Embolektomie wird der Thrombus entweder direkt geborgen oder indirekt entfernt: Über einen einfach zu erreichenden Zugang (z.B. A. femoralis in der Leiste) wird der Fogarty-Ballonkatheter über den Thrombus vorgeschoben. Nach Blockung kann dann der Katheter mit dem Thrombus zurückgezogen werden.

Bei der Thrombendarteriektomie oder auch Desobliteration wird der Verschlusszylinder in der Schicht zwischen Intima und Media herausgeschält.

Die TEA kann sowohl offen (Längsarrieriotomie im Bereich des freigelegten Gefäßabschnittes) als auch halboffen (nach proximal und distal über die Freilegungsstelle hinaus) durchgeführt werden. Bei der offenen TEA werden mit dem Dissektor die arteriosklerotischen und ulzerös veränderten Gefäßabschnitte abgetragen und die dabei entstehenden Intimastufen mit einer Naht angeheftet.

Die halboffene Methode beinhaltet die Lösung der veränderten Intimazyylinder durch einen Ringstripper, der über einen liegenden Ballonkatheter nach proximal oder distal vorgeschoben wurde. Entfernt wird der Zylinder durch Rückzug des geblockten Katheters. Abhängig vom Ausmaß wird die Gefäßwand direkt genäht oder mit einem Flecken aus Vene oder Kunststoff im Sinne einer Patchplastik (Lichtungserweiterung an Gefäßen) erweitert.

### **1.2.3.2 Umgehungsoperationen**

Nicht rekanalisierbare, langstreckig verschlossene Arterienabschnitte können bei ausreichendem Ausstromgebiet mittels Bypass in anatomischer oder extra-anatomischer Position, sprich innerhalb oder außerhalb der natürlichen Gefäßverläufe, im Weichteilgebiet umgangen werden.

Verschiedene Bypassmaterialien stehen zur Verfügung:

Für Rekonstruktionen mittlerer und kleiner Arterien hat sich die Eigenvene als Transplantat der Wahl herausgestellt. Meist wird hierbei auf die V. saphena magna zurückgegriffen, wobei aber auch die V. saphena parva und die oberflächlichen Armvenen verwendet werden können. In Ausnahmesituationen wird auch die tiefe Vena femoralis als Gefäßersatz eingesetzt.

Mit homologen Arterien konnten in den 50er Jahren erstmals große Aorteneingriffe durchgeführt werden. Mit der Entdeckung der textilen Polymere und aufgrund der Tendenz zu degenerativen Veränderungen wurde die routinemäßige Verwendung wieder verlassen. Homografts werden heutzutage bei tiefen Protheseninfekten als Alternative verwendet.

### **1.3 Kunststoffprothesen**

Bereits Anfang des 20. Jahrhunderts wurden erstmals erfolgreich Venenbypässe zur Interposition bei Aneurysmen implantiert.<sup>28;36</sup> In dieser Zeit gab es auch zahlreiche aber zunächst wenig erfolgreiche Experimente mit den unterschiedlichsten Materialien als Arterienersatz.<sup>13;65</sup> Eher aus einer Zufallsentdeckung von A. Voorhees im Jahre 1949 heraus wurde mit der Verwendung von textilen Polymeren der Grundstein für die Entwicklung moderner Kunststoffprothesen gelegt.<sup>67</sup>

Nach der Implantation einer Kunststoffprothese aus Vinyon „N“ in einer Notsituation durch Voorhees wurden in der daraus entstandenen Publikation<sup>69</sup> die noch heute gültigen Anforderungen an den idealen Gefäßersatz beschrieben.<sup>68</sup>

An großkalibrigen Gefäßabschnitten werden überwiegend Kunststoffprothesen (meist aus Polytetrafluorethylen (PTFE) und Polyethylenterephthalat (PET)) verwendet, an mittel- und dünnkalibrigen Arterien werden autologe Venen (meist V. saphena magna) bevorzugt, da diese die besten Offenheitsraten aufweisen<sup>32</sup>. Ist eine autologe Vene nicht verfügbar, so kann ein Kunststoffbypass auch bei knieübergreifenden Bypässen eine gute Alternative sein.<sup>23</sup>

#### **1.3.1. Die Polyethylenterephthalat-Prothese (Dacron®)**

Nach dieser Entdeckung kristallisierte sich aus zahlreichen Versuchen mit weiteren textilen Polymeren Polyethylenterephthalat (PET) als ideales Material heraus. Prothesen aus PET sind entweder gewebt, gewirkt oder gestrickt und nahezu alle mit Velours besetzt, was ein schnelleres Einwachsen in das umgebende Gewebe durch eine größere Oberfläche bewirken soll.

### **1.3.2. Die Polytetrafluorethylen-Prothese (Goretex® und Teflon®)**

Neben dem PET hat sich das Polytetrafluorethylen (PTFE) durchgesetzt. Die direkt aus einem Pulver hergestellten Prothesen mit einer mikroporösen Knoten-Fibrillen-Struktur finden seit 1975 vor allem unter der Verwendung von gereckten („expanded“) ePTFE erfolgreich Anwendung in der heutigen Gefäßchirurgie.

## **1.4 Ursachen eines Prothesenverschlusses**

Leider gibt es abgesehen von den ganzen Erfolgen der alloplastischen Gefäßprothesen auch Probleme wie Thrombogenität, Intimahyperplasie und Infektgefahr sowie das Fortschreiten der Grunderkrankung, was zu einem Prothesenverschluss führen kann. Die Prothesenverschlüsse werden zur Zeit in Sofort- (0-3 Tage), Früh- (4-365 Tage ) und Spätverschlüsse (nach 1 Jahr) unterteilt.

### **1.4.1. Thrombogenität**

Als wichtigste Ursache für ein Bypassversagen innerhalb der ersten postoperativen Monate werden laut Steppt LL et al<sup>59</sup> operativ-technische Probleme gesehen, wie z. B. zu enge Anastomosen.

Als nicht operativ-technische Ursache ist bei kleinkalibrigen Gefäßen als Hauptgrund für den Verschluss die Thrombogenität von Kunststoffprothesen zu erwähnen, da deren Oberfläche im Vergleich zu den mit Endothel ausgekleideten Eigenvenen thrombogen ist, was zur Ausbildung von akuten Thrombosen und im weiteren Verlauf zu Stenosen an den Anastomosen führen kann. So konnte beispielweise für PET-Prothesen (auch für PTFE) eine deutlich erhöhte Thrombenablagerung kurz nach der Implantation und auch nach längerer Zeit nachgewiesen werden.<sup>60;61</sup>

Des Weiteren sind ein Hyperkoagulationssyndrom oder auch eine Plättchenaggregation sowie mangelnde Flussgeschwindigkeit aufgrund einer Einstrom- oder Ausstrom-Problematik zu erwähnen.<sup>59</sup>

### **1.4.2. Intimahyperplasie**

Bei der Intimahyperplasie (IH) handelt es sich um die Reaktion eines Gefäßes auf ein beliebiges Trauma<sup>17</sup>, im Falle einer Bypassimplantation das iatrogene Trauma. Nach einer Bypassimplantation gelten Flussphänomene („shear stress“) und der Dehnbarkeitsunterschied zwischen Kunststoff und Arterie („compliance mismatch“) als wesentliche Faktoren bei der Ausprägung der Intimahyperplasie. Diese soll in ca. 50 % der Fälle für den Verschluss verantwortlich sein<sup>60;61</sup>. Pathophysiologisch liegt ihr die Proliferation der glatten Muskelzellen zugrunde<sup>17;42</sup>. Schon 30 Minuten nach Gefäßverletzung werden diese durch nukleäre Onkogene aktiviert und proliferieren nach einer Latenzzeit von 24 bis 48 Stunden in die Media. Nach ca. 1 Woche migrieren die Zellen dann in die Intima bis nach ca. 3 Monaten ein dynamisches Gleichgewicht erreicht ist<sup>16;17;73</sup>, die dann zu 47-80% aus der extrazellulären Matrix besteht. Man spricht dann von der Intimahyperplasie<sup>15;16</sup>.

Es gibt einige Therapieansätze, diese zu unterdrücken bzw. zu reduzieren. Zum einen werden an den Verbindungsstellen Venenstücke („Patches“ oder „Cuffs“) zwischengeschaltet<sup>49;64</sup>, zum anderen werden Prothesen, die mit Karbon oder Heparin beschichtet sind, implantiert<sup>3;5;7;19</sup>. Der klinische Nutzen ist zwar noch nicht sicher bewiesen, allerdings gibt es bisher auch keine nachteiligen Effekte.

### **1.4.3. Infekt**

In seltenen Fällen begünstigt ein Infekt des Bypasses den Verschluss. Mit einer Inzidenz von 0,9-2,5% sind tiefe Protheseninfekte eher eine seltene Komplikation<sup>24;31;38</sup>, allerdings ist diese mit einer hohen Letalität (12-22%) und Amputationsrate (17-79%) verbunden<sup>24;31;34;38;44;58</sup>. Vor allem ist bei einem bestehenden Primärherd an der betroffenen Extremität das Risiko einer Sekundärinfektion signifikant erhöht. Deshalb ist bei Implantation darauf zu achten, dass der infizierte Bypass vollständig entfernt wird und ein neuer Kunststoffbypass nicht mit dem infizierten Lager in Berührung kommt<sup>41</sup>.

### **1.4.4. Fortschreiten der Grunderkrankung**

Mittel- und langfristig wird der Bypassverschluss auch durch eine Progredienz der Arteriosklerose in Ein- und Ausstrom-Arterien begünstigt.<sup>56;25</sup>

Die Progredienz der pAVK wird von einigen Autoren in der Literatur als Hauptursache für ein drohendes Versagen bei Kunststoffbypässen angegeben.<sup>56</sup>

## **1.5 Therapie des Prothesenverschlusses**

Prinzipiell kommen beim Bypassverschluss alle Verfahren in Frage, die auch beim akuten oder chronischen Gefäßverschluss angewandt werden. Neben der konservativen Therapie mit Prostaglandinen (s. 1.2.1) gibt es auch eine Reihe von interventionellen Verfahren.

### **1.5.1. Lyse**

Früher wurde bei thromboembolischen Gefäß- bzw. Bypassverschluss eine systemische Thrombolyse mit Urokinase/Streptokinase, recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) oder Annisoyl-Plasminogen-Streptokinase-Activator-Complex (APSAC) durchgeführt. Allerdings wird wegen der vielen Kontraindikationen und hohen Komplikationsrate heute darauf verzichtet. Hierbei hat sich die zwar aufwendigere aber gezielter durchführbare Kathetherthrombolyse als bessere Alternative durchgesetzt. Dabei wird das Thrombolytikum direkt über einen Katheder in den Thrombus eingelegt.<sup>40</sup>

### **1.5.2. PTA von Bypassstenosen und -verschlüssen**

Wie bei der Primärtherapie der pAVK wird auch bei Bypassstenosen das Prinzip der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) angewandt. Bei cruralen Bypässen muss häufig bedingt durch die limitierte Katheterlänge im Cross-over-Verfahren ein antegrader Zugangsweg gewählt werden, um bessere Manipulationsmöglichkeiten zu erreichen. Sanchez et al.<sup>56</sup> empfehlen eine PTA lediglich bei Stenosen < 1,5 cm und bei Anastomosenstenosen. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass man durch die PTA das Gefäß traumatisiert und dadurch wiederum die Thrombogenität an dieser Stelle erhöht.

### **1.5.3. Sympathektomie/Sympathikolyse**

Die Sympathektomie umfasst die operative Entfernung, die Sympathikolyse die pharmakologische Ausschaltung des Sympathikus-Grenzstranges zur mittelfristigen Weitstellung der kleineren Arterien (6-12 Monate). Zunächst wird die Wirksamkeit dieses Schrittes mittels Infiltration eines Lokalanästhetikums zwischen LWK 2-4 überprüft (Zunahme der Hautdurchblutung, Verbesserung der Gehstrecke). Ist dieser Test positiv, wird der Grenzstrang durch lokale Applikation eines Verödungsmittels (z. B. Alkohol 70%) verödet oder entfernt. Diese kann sowohl CT-gesteuert, als auch operativ durchgeführt werden.

### **1.5.4. Bypassrevision und Bypassneuanlage**

Als offen chirurgische Therapie ist hier die Bypassrevision zu erwähnen. Hierbei wird versucht, das Gefäß zu thrombektomieren. Weiterhin werden die Anastomosen revidiert.

Die letzte Alternative der Verschlusstherapie ist die Anlage eines neuen Bypasses sofern sich noch gute Ein- und Ausstromverhältnisse und Anschlussmöglichkeiten bieten.

## 2. Fragestellung

- ➔ Fragestellung I: Wie ist die Prognose bezüglich der Offenheit bzw. des Bein-erhaltes bei Patienten mit Verschluss eines femoro-distalen Kunststoffbypasses?
  
- ➔ Fragestellung II: Gibt es Faktoren, die eine Amputation bei Bypassverschluss wahrscheinlich machen (und damit eine Bypassrevision nicht erfolgversprechend ist)?
  
- ➔ Fragestellung III: Welche Therapie weist die besten Ergebnisse beim Ver-schluss eines Kunststoffbypasses auf?

## **3. Material und Methoden**

### **3.1 Retrospektive Datenerhebung**

In die Untersuchung wurden insgesamt 202 Patienten aufgenommen, die von März 1993 bis Januar 2001 in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg, Abteilung für Gefäßchirurgie, mit akutem Verschluss eines femoro-distalen Kunststoffbypasses therapiert wurden. Die hier verwendeten Informationen stammen aus dem Patientenarchiv sowie einer Access-Datenbank der gefäßchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg, die aus der SAP-Datenbank erstellt wurde.

Das Kollektiv bestand aus 139 Männern (62,3%) und 84 Frauen (37,7%) im Alter von 39 bis 93 Jahren mit einem Gesamtdurchschnittsalter von 69,7 Jahren.

Der Median der Altersverteilung lag bei den Männern bei 67,8 und bei den Frauen bei 72,9 Jahren.

Um die intraindividuelle Korrelation (falsch positive Signifikanzen) zu vermeiden, wurde pro Patient nur ein Bein mit Bypassverschluss in die Arbeit aufgenommen.

Betrachtet wurden:

- Demographie
- kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Voroperationen
- Klinik bei Bypasserstimplantation
- Klinik bei Bypassverschluss
- Medikation
- Mögliche Ursachen

Diese wurden untersucht auf:

- Offenheitsrate
- Amputationsrate
- Letalität

### 3.2 Tabelle, Faktoren

Alle gewonnenen Daten wurden zum Zwecke einer späteren statistischen Aufarbeitung in das Datenverarbeitungsprogramm Microsoft Excel transferiert. Jeder Patient erhielt eine Identifikationsnummer, welche die entsprechenden Informationen mit numerischen Variablen kodierte. Die Auswertung selbst erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows.

### 3.3 Textverarbeitung

Die Textverarbeitung erfolgte mit Microsoft Word 2000. Zur Verwaltung der Literaturdaten wurde das Programm Reference Manager Professional Edition 10.0 verwendet. Für die graphische Darstellung kam das Programm SPSS 11.0, sowie das Graphik-Modul von MS Excel 2000 zur Anwendung.

### 3.4 Statistische Methoden

Zur Beschreibung der Ergebnisse dieser retrospektiven Studie werden folgende Tests verwendet:

- Der **Chi-Quadrat-Test** beschreibt die Abhängigkeiten zwischen zwei klassifizierten Variablen. Gewöhnlich wird der Chi-Quadrat-Test nach der maximum-Likelihood-Methode berechnet. Bei geringer Feldbesetzung, genauer gesagt bei geringen Erwartungswerten, wird für Vier-Felder-Tafeln statt dessen der **exakte Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates** berechnet und für größere Tafeln der **exakte Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel**.
- Mit dem Rangsummentest (**U-Test nach Mann und Whitney**) vergleicht man einen Messwert zwischen zwei Gruppen, wenn keine Gauß'sche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden kann.
- Die einfaktorielle **Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis** ersetzt den U-Test, wenn zwischen drei oder mehr Gruppen zu vergleichen ist.

- Eine Korrelation beschreibt die Abhängigkeit zwischen zwei Messwerten. In dieser Arbeit wird die **Rangkorrelation nach Kendall** berechnet. Diese setzt keine Gauß'sche Normalverteilung voraus und kann aber wegen ihrer Unempfindlichkeit gegenüber Rangbindungen auch für Schweregrad-Einteilungen, verwendet werden. Angegeben wird ein Korrelationskoeffizient (hier tau), der zwischen  $-1$  und  $+1$  liegt.  $+1$  bedeutet ideale Abhängigkeit,  $-1$  bedeutet ebenfalls ideale Abhängigkeit, aber gegensinnig und  $0$  bedeutet keinerlei Beziehung zwischen den Messwerten. Der p-Wert dazu besagt, dass der berechnete Korrelationskoeffizient signifikant von  $0$  abweicht.
- Die **Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier** schätzt aus der Beobachtungszeit der überlebenden Patienten und der Überlebenszeit der verstorbenen ab einem bestimmten Zeitpunkt den Anteil derjenigen Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt noch am Leben sind. Anstelle des Todes kann auch der Zeitpunkt eines anderen „sicher“ irgendwann eintretenden Ereignisses geschätzt werden. Hier wird ab der Operation des ersten Prothesenverschlusses für alle Zeiten nach der Operation der Anteil derjenigen Patienten geschätzt, die (a) zu diesem Zeitpunkt noch keinen zweiten Verschluss erlitten haben, die (b) noch nicht amputiert werden mussten und (c) die noch am Leben sind. Die Statistik nach Kaplan und Meier erlaubt auch den Vergleich der Überlebensraten zwischen Gruppen. Zum Vergleich von je zwei Gruppen wird der **log-rank Test** berechnet. Bei mehr als zwei Gruppen, die Rangreihenfolge aufweisen (z.B. AVK-Stadium, Einstromqualität), wird der **Test auf Trend nach Tarone** berechnet.
- Die **multivariate Überlebensstatistik** testet den konkurrierenden Einfluss von mehreren maßartigen Variablen auf die Überlebensrate nach dem "**Proportional Hazards**"-Modell von Cox.
- Ein **Konfidenzintervall** wird berechnet, um die Güte eines Schätzwertes zu beurteilen. Der aus der Stichprobe ermittelte Schätzwert repräsentiert vermutlich nicht den tatsächlichen Wert der Grundgesamtheit, und es ist kaum zu erwarten, dass dieser Schätzwert mit der wahren Sensitivität der Grundgesamtheit exakt übereinstimmt. Man darf aber vermuten, dass die wahre Sensitivität in der näheren Umgebung des Schätzwertes liegt. Durch ein **Konfidenzintervall** (oder: Vertrauensbereich) wird

dieser unscharfe Ausdruck „nähere Umgebung“ präzisiert, da er einen Hinweis auf die Genauigkeit des errechneten Ergebnisses liefert und macht. Ein **95%-Konfidenzintervall** gibt den Bereich an, der mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha=5\%$  den ermittelten Parameter überdeckt.

Um die Testergebnisse quantitativ vergleichen zu können, werden p-Werte berechnet. Ein p-Wert  $< 0,05$  wird als signifikant bezeichnet und das Ergebnis wird als wesentlich interpretiert. Die p-Werte werden wie gewohnt mit Stern-Symbolen gekennzeichnet:

$p < 0,05$  mit \*,  $p < 0,01$  mit \*\* und  $p < 0,001$  mit \*\*\* .

Die p – Werte in deskriptiven Arbeiten stellen keine Irrtumswahrscheinlichkeiten dar, da es sich dann nicht um eine geplante prospektive Studie mit einer zu beweisenden Hypothese handelt, sondern sie dienen zur Beurteilung und zum Vergleich der verschiedenen Testergebnisse.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patientengut

#### 4.1.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den 202 Patienten mit Bypassverschluss waren 128 (63,4%) männlich und 74 (36,6%) weiblich.

98 Patienten wurden linksseitig und 104 rechtsseitig operiert.

Die Patienten waren im Mittel 69,7 Jahre alt, die jüngste Patientin war 39, die älteste 93 Jahre. Die Patientinnen (MW 72,9 +/- 10,1) waren signifikant älter als die männlichen Patienten (MW 67,8 +/- 9,1),  $p=0,00015$ .

#### 4.1.2. AVK-Schweregrad vor der Erstimplantation

Die Hälfte der Patienten litt vor der 1. Bypass-Operation an einer AVK vierten Grades, wobei mehr als drei Viertel der Patienten an einer kritischen Durchblutungsstörung litten (78%, AVK III+AVK IV, siehe Tabelle 1).

AVK-Schweregrad	Anzahl	%
IIb	45	22.28 %
III	54	26.73 %
IV	103	50.99 %

*Tabelle 1. Schweregrad der AVK.*

#### 4.1.3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Nur 27 Patienten (13,3%) hatten keinerlei kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinabusus, Hypertonie, Hypercholesterinämie und/oder Diabetes). Ein Drittel hatte einen Risikofaktor, die übrigen 109 hatten zwei bis vier Risikofaktoren.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten war eine Hypertonie angegeben, auch Diabetes war häufig (40%).

Risiko	n	%	95%-Konfidenzintervall	
Hypertonie	113	55.9%	48.8%	62.9%
KHK	29	14.3%	10.0%	20.1%
Diabetes	81	40.1%	33.3%	47.2%
Hypercholesterinämie	9	4.5%	2.1%	8.6%
Nikotin	87	43.1%	36.2%	50.2%
<b>Gesamt</b>	202			

**Table 2.** Risikofaktoren der  $n = 202$  Patienten. Anzahl, Prozentsatz und 95%-Konfidenzintervall der Prozentsätze. Die Summe der Prozente ist über 100, weil ein Patient mehrere Risiken haben kann.

Faktorenzahl	Zahl Patienten	%
0	27	13.37 %
1	66	33.67 %
2	78	38.61 %
3	27	13.37 %
4	4	1.98 %
<b>Summe</b>	202	100.00 %

**Table 3.** Zahl der kardiovaskulären Risikofaktoren. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit keinem, einem, zwei usw. Faktoren.

Von den männlichen Patienten wiesen 64/128 (50,0%) eine Hypertonie auf, von den Patientinnen aber 49/74 (66,2%). Von den Männern waren nur 38/128 (29,7%) Diabetiker, von den Frauen aber 43/74 (58,1%). Beides ist mit  $p = 0,024^*$  bzw.  $0,000074^{***}$  signifikant im Chi-Quadrat-Test.

Der Anteil der Patienten mit Diabetes und Bluthochdruck ist in dieser Studie bei beiden Geschlechtern höher als in der Normalbevölkerung. Frauen sind allerdings überproportional häufiger in dieser Studie davon betroffen, als Männer.

	Diabetes				Bluthochdruck			
	Bevölk.	Studie	Konfidenzintervall		Bevölk.	Studie	Konfidenzintervall	
m	18%	30%	21.9	38.2	43%	50%	40.7	58.5
w	14%	58%	46.1	69.3	38%	66%	54.2	76.5

**Table 4,** Verteilung der Risikofaktoren Diabetes und Hypertonie in der Bevölkerung und in der Studie

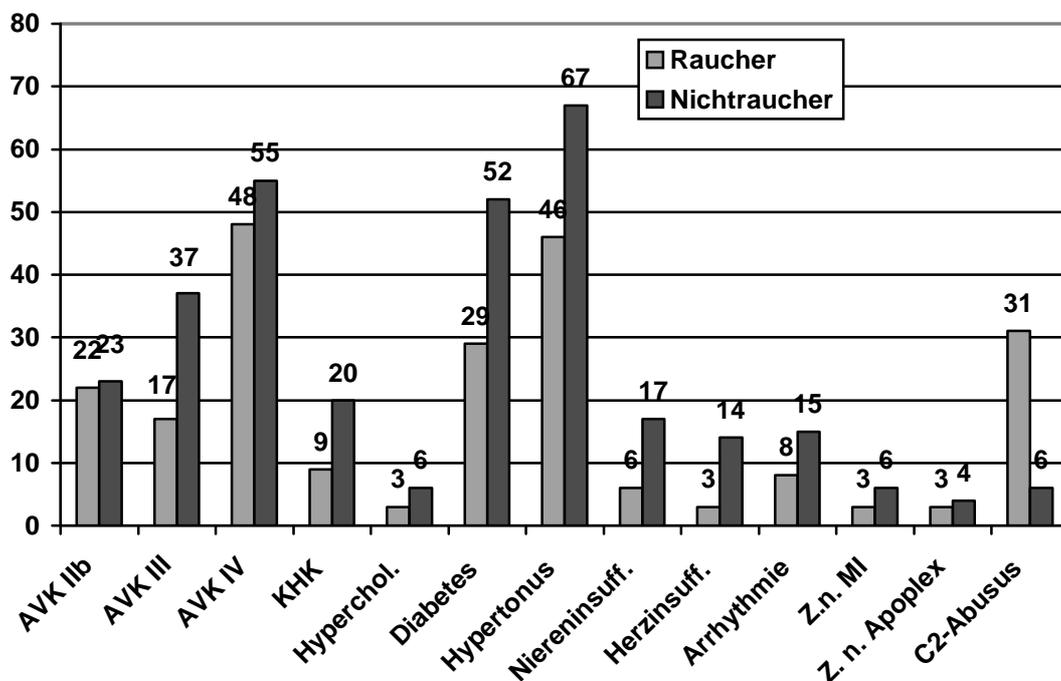
#### 4.1.4. Gesonderte Betrachtung des Nikotinabusus

Es fällt auf, dass die Raucher signifikant jünger waren (im Durchschnitt 7,2 Jahre) und einen signifikant höheren Anteil von Männern (58,4 % der Männer, nur 14,9 % der Frauen) aufwiesen, als die Nichtraucher.

Bei den Rauchern liegen außer dem Risikofaktor Nikotinabusus nur wenige zusätzliche Risikofaktoren bzw. schwerere Begleiterkrankungen vor (Abb. 1). Am häufigsten kommen Hypertonie und Alkoholabusus in Verbindung mit Nikotinkonsum vor. Lediglich ¼ der Raucher haben mehr Erkrankungen bzw. Risikofaktoren.

	Alter				Geschlecht				p(Chi)
	n	MW	ST	p(U)	männlich n	weiblich n	%	%	
<b>Nikotinabusus</b>									
ja	88	65.992	8.757	<0.000005***	77	11	59.69%	14.86%	<0.00000005 ***
nein	115	72.629	9.517		52	63	40.31%	85.14%	

**Table 5.** Nikotinabusus und Demographisches. Alters- und Geschlechtsvergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern und zwischen Patienten. *p(U)* aus dem U-Test nach Mann und Whitney, *p(Chi)* aus dem Chi-Quadrat-Test.



**Abbildung 1,** Graphische Darstellung der Verteilung der AVK-Stadien bei Erstimplantation, Risikofaktoren und Vorerkrankungen auf n-Raucher und n-Nichtraucher

	<b>Nikotin</b>				p
	ja		nein		
<b>AVK-Stadium</b>					
Ib	22	25.29%	23	20.00%	0.12
III	17	19.54%	37	32.17%	
IV	48	55.17%	55	47.83%	
<b>KHK</b>					
ja	9	10.34%	20	17.39%	0.15
nein	78	89.66%	95	82.61%	
<b>Hyperchol.</b>					
ja	3	3.45%	6	5.22%	0.73 fy
nein	84	96.55%	109	94.78%	
<b>Diabetes</b>					
ja	29	33.33%	52	45.22%	0.087
nein	58	66.67%	63	54.78%	
<b>Hypertonus</b>					
ja	46	52.87%	67	58.26%	0.45
nein	41	47.13%	48	41.74%	
<b>Nieren-Insuffizienz</b>					
ja	6	6.90%	17	14.78%	0.073
nein	81	93.10%	98	85.22%	
<b>Herzinsuffizienz</b>					
ja	3	3.45%	14	12.17%	0.020 *
nein	84	96.55%	101	87.83%	
<b>Arrhythmie</b>					
ja	8	9.20%	15	13.04%	0.39
nein	79	90.80%	100	86.96%	
<b>Z.n.Myocardinfarkt</b>					
ja	3	3.45%	6	5.22%	0.73 fy
nein	84	96.55%	109	94.78%	
<b>Apoplex</b>					
ja	3	3.45%	4	3.48%	1.0 fy
nein	84	96.55%	111	96.52%	
<b>Alkohol</b>					
ja	31	35.63%	6	5.22%	<0.00000005 ***
nein	56	64.37%	109	94.78%	
<b>Summe Risikofakt</b>					
0	26	29.89%	27	23.48%	0.21 mp
1	38	43.68%	40	34.78%	
2	20	22.99%	40	34.78%	
3	3	3.45%	7	6.09%	
4	0	0.00%	1	0.87%	

**Tabelle 6**, fy = exakter Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates, mp = exakter Chi-Quadrat-Test nach Mehta und Patel, sonst Chi-Quadrat-Test. Summe Risikofaktoren, da ist Nikotin abgezogen.

#### 4.1.5. AVK-Stadium und Risikofaktoren

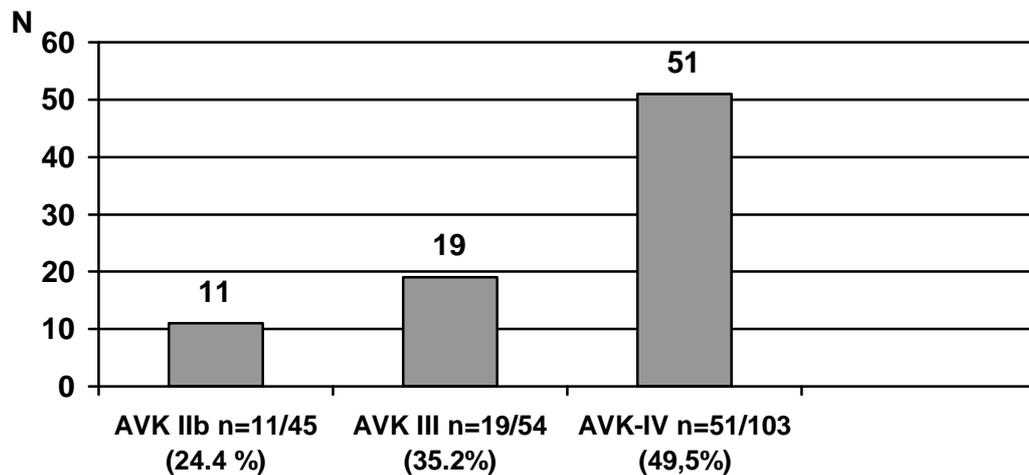
Je fortgeschrittener das AVK-Leiden war, desto mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren lagen vor (tau = 0.10, p = 0.042\* in der Kendall'schen Rangkorrelation).

In der Gruppe mit Stadium IV gibt es signifikant mehr Diabetiker aber signifikant weniger Patienten mit Hypercholesterinämie.

	AVK-Stadium						p
	II		III		IV		
	n=45	%	n=54	%	n=103	%	
KHK	5	11.11%	11	20.37%	13	12.62%	0.35
Hyperchol.	5	11.11%	4	7.41%	0	0.00%	0.0011 **
Diabetes	11	24.44%	19	35.19%	51	49.51%	0.010 **
Hypertonie	22	48.89%	31	57.41%	60	58.25%	0.56
Nikotin	22	48.89%	17	31.48%	48	46.60%	0.12

**Table 7.** Risiken und AVK-Stadium bei der Primäroperation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit dem genannten Risiko in der Gruppe mit Stadium II, III bzw. IV. Die Prozentsätze beziehen sich auf das Stadium. p aus dem Chi-Quadrat-Test. Die Summe ist größer als die jeweilige Zahl n, da ein Pat. mehrere Risikofaktoren haben kann.

In Abb. 2 erkennt man, dass der Anteil der Diabetiker in den höheren Stadien größer ist.



**Abbildung 2.** AVK-Stadium und Risikofaktor Diabetes. Anzahl und Anteil der Patienten mit Diabetes.

#### 4.1.6. Vorerkrankungen

Von den Patienten mit Vorerkrankungen litten die meisten unter Alkoholabusus (18,3%), gefolgt von dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (11,4%) und Arrhythmie (11,4%).

Vorerkrankung	n	%
Niereninsuffizienz (dial.-pflichtig)	23	11.4%
Herzinsuffizienz	17	8.4%
Arrhythmie	23	11.4%
Z.n. Myokardinfarkt (KHK)	9	4.5%
Z.n. Apoplex	7	3.5%
Alkoholabusus	37	18.3%

**Table 8.** Vorerkrankungen der n = 202 Patienten. Anzahl, Prozentsatz.

In der Gruppe mit Stadium IV gibt es signifikant mehr Patienten mit Herzinsuffizienz und Apoplex. Auch hier fällt die Dominanz von Alkoholabusus und Niereninsuffizienz auf.

	AVK-Stadium						p
	IIb		III		IV		
	n	%	n	%	n	%	
Niereninsuffizienz	2	4.44%	5	9.26%	16	15.53%	0.10
Herzinsuffizienz	0	0.00%	6	11.11%	11	10.68%	0.011 *
Arrhythmie	3	6.67%	8	14.81%	12	11.65%	0.42
Z. n. Myokardinfarkt	2	4.44%	4	7.41%	3	2.91%	0.45
Apoplex	0	0.00%	5	9.26%	2	1.94%	0.020 *
Alkoholabusus	7	15.56%	9	16.67%	21	20.39%	0.73

**Table 9.** Risiken und AVK-Stadium bei der Primäroperation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit dem genannten Risiko in der Gruppe mit Stadium II, III bzw. IV. Die Prozentsätze beziehen sich auf das Stadium, die Summe der Prozente kann über 100% liegen, weil ein Patient mehrere Vorerkrankungen aufweisen kann. p aus dem Chi-Quadrat-Test.

#### 4.1.7. Voroperationen

Die Voroperationen dienten meist der Verbesserung des femoralen Durchflusses oder der Einstromverbesserung der vorgeschalteten Gefäße (z. B. Revaskularisation der Arteria iliaca externa). Bei zwei Patienten musste eine Vorfußamputation vorgenommen werden.

<b>Voroperation zur</b>	<b>Anzahl</b>	<b>% der Probanden</b>	<b>% der Operationen</b>
Einstromverbesserung	37	18.32%	46.25%
Femoraler Durchfluss	39	19.31%	48.75%
Ausstromverbesserung	1	0.50%	1.25%
Thrombektomie	1	0.50%	1.25%
VFA	2	0.99%	2.50%
<b>Gesamt</b>	<b>80</b>	<b>39.60%</b>	<b>100.00%</b>

**Table 10.** Gesamte Anzahl aller Voroperationen und Prozentsatz bezogen auf die Patienten sowie auf die Operationen. VFA = Vorfußamputation.

Hauptsächlich wurden bei der Voroperation Bypässe in höherer Etage (Einstromgefäße) aus Dacron® oder PTFE implantiert.

<b>Implantationsmaterial</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Dacron®	27	40.30%
Dacron® silber	1	1.49%
PTFE	15	22.39%
Vene	24	35.82%
keine vorgeschalteten Bypässe	135	66.83%

**Table 11.** Bei Voroperation implantiertes Material. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit den genannten Material-Arten. Die Prozente beziehen sich auf die Patienten mit mindestens einer Voroperation, die letzte Angabe auf alle Patienten.

#### 4.1.8. Demographisches und Voroperationen

Je älter die Patienten waren, desto weniger Voroperationen hatten sie hinter sich (tau = -0,14, p = 0,0036\*\* in der Kendall'schen Rangkorrelation).

Ein Drittel der Patienten war bei der femoro-cruralen Bypass-Implantation bereits voroperiert, davon 9 Patienten mehrmals.

Anzahl Voroperationen	n	%
keine	135	66.83%
1	58	28.71%
2	7	3.47%
4	2	0.99%

**Table 12.** Zahl der Voroperationen vor der Bypass-Implantation. Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit keiner, einer, zwei oder vier Voroperationen.

#### 4.1.9. Risikofaktoren und Voroperationen

Zwischen den klinischen Risikofaktoren KHK, Hypercholesterinämie, Diabetes und Hypertonie sowie der Zahl der Risikofaktoren einerseits und der Zahl oder Art der Voroperationen und dem zeitlichen Abstand zur Bypass-Operation fand sich kein Zusammenhang. Wohl aber bezüglich des Nikotinabusus.

Die Raucher unter den Patienten hatten signifikant häufiger eine Voroperation, und der Zweck der ersten Voroperation war signifikant häufiger die Durchflussverbesserung.

	Nikotinabusus				p
	ja n	%	nein n	%	
Zahl der Voroperationen					
keine	50	57.47%	85	73.91%	0.039 *
1	33	37.93%	25	21.74%	
2 oder 4	4	4.60%	5	4.35%	
Art der (ersten) Voroperation					
Einstromverbesserg.	14	37.84%	15	50.00%	0.031 *
Durchflussverbess.	23	62.16%	12	40.00%	
sonstige	0	0.00%	3	10.00%	

**Table 13.** Risikofaktor Nikotinabusus und Zahl sowie Art der Voroperationen. Die Prozentsätze beziehen sich auf die Spalte. Sonstige Voroperationen = Ausstromverbesserung, Thrombektomie oder Vorfußamputation (VFA). p aus dem Chi-Quadrat-Test.

## 4.2 Operative Daten der Erst-Operation

### 4.2.1. Lokalisation der Anastomosen

Bei 201 Patienten wurde der proximale Anschluss über die A. femoralis gewählt, bei einem über die A. iliaca, die hochgradig stenosierte war. Die meisten Anschlüsse (51,0%) waren offen, neben leicht und hochgradig stenosierte kamen aber auch 14 verschlossene Anschlussarterien vor, die im gleichen Eingriff revaskularisiert wurden, i. d. R. die A. femoralis.

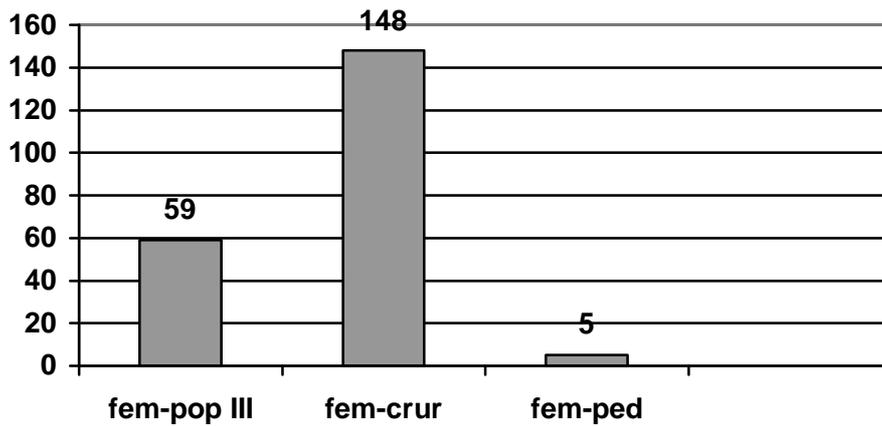
<b>Einstrom – Qualität</b>	n	%
offen	103	51.00%
leicht stenosierte < 50%	47	23.27%
hochgradig stenosierte > 50%	38	18.81%
verschlossen	14	6.93%

**Table 14.** Stenosegrad der Einstrom-Arterie. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

<b>Ausstrom</b>		Anzahl	%
Anschluss distal an	A.poplitea III	59	29.21%
	A. tibialis anterior	53	26.24%
	Truncus tibiofibularis	42	20.79%
	A. fibularis	27	13.37%
	A. tibialis posterior	26	12.87%
	A. dors. ped.	5	2.48%
Ausstromqualität	offen	43	21.29%
	leicht stenosierte	84	41.58%
	hochgradig stenosierte	71	35.15%
	verschlossen	4	1.98%

**Table 15.** Anschlüsse des Bypasses und Durchgängigkeit der Ausstromarterie. Anzahl und Prozentsatz der Patienten. Die Summe der Prozente beim distalen Anschluss liegt leicht über 100%, weil 11 Patienten zwei distale Anschlüsse erhalten hatten, einen sog. 2-Sprung-Bypass. Als Stenosierung des Ausstromes wurde bei diesen 11 Patienten die geringere aufgeführt.

Bei 11 Patienten (5,4%, 95%-Konfidenzintervall = 2,7% bis 9,8%) wurden distal zwei Anschlüsse (sog. 2-Sprung-Bypass) eingesetzt. In Abb. 3 ist die jeweilige Gesamtzahl der drei Hauptgruppen (femoro-popliteal III, femoro-crural und femoro-pedal) ersichtlich. Hierbei fällt auf, dass in nahezu 3/4 aller Fälle die Verschlüsse bei den femoro-cruralen Kunststoffbypässen liegen.



**Abbildung 3.** Distales Anschlussgefäß an den infragenualen Bypass. Anzahl der Patienten mit femoropoplitealen Bypässen, femoro-cruralen Bypässen (setzen sich zusammen aus den Bypässen mit dist. Anschlüssen an A. tibialis anterior, A. tibialis posterior, Truncus tibiofibularis und A. fibularis) und femoropedalen Bypässen. Die Gesamtzahl beträgt über 100%, weil 11 Patienten zwei distale Anschlüsse erhalten hatten.

Je schlechter das AVK-Stadium, desto höher war die Stenosierung des Ausstromgefäßes ( $\tau = 0.15$ ,  $p = 0.0014^{**}$  in der Kendall'schen Rangkorrelation). Für die Stenosierung des Einstromgefäßes fand sich keine solche Korrelation ( $\tau = 0.07$ ,  $p = 0.13$  in der Kendall'schen Rangkorrelation).

#### 4.2.2. Bypassmaterial

Überwiegend (bei fast der Hälfte der Patienten) wurde bei der Bypass-Erst-Implantation eine PTFE-Prothese eingesetzt.

		Anzahl	%
<b>Bypass-Material</b>	Dacron®	47	23.27%
	Dacron® + Silber	21	10.40%
	PTFE	93	46.04%
	PTFE + Carbon	23	11.93%
	Composite	13	6.44%
	sonstige oder unbekannt	5	2.48%
<b>Cuff</b>	ohne	120	59.41%
	Venencuff	77	38.12%
	Kunststoffpatch	5	2.48%

**Tabelle 16.** Bypass-Material und Zusatzmaßnahmen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten.

### 4.3 Daten bei Verschluss

#### 4.3.1. Art des Verschlusses

Die meisten Bypässe waren bereits innerhalb des ersten Jahres verschlossen.

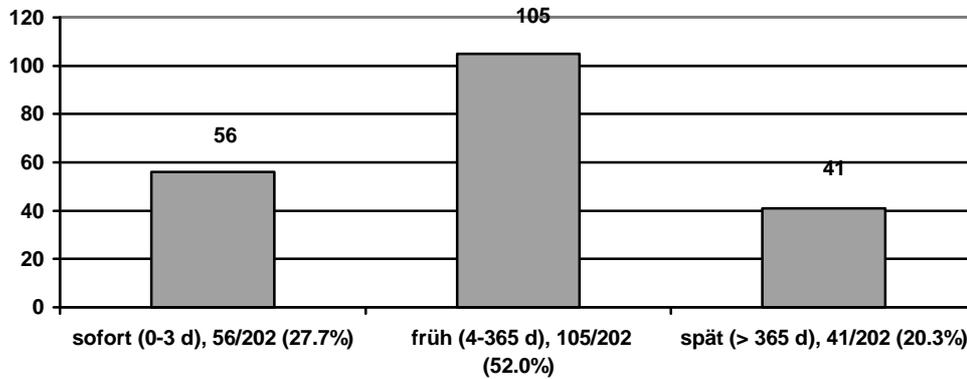


Abbildung 4, Art der Bypassverschlüsse, aufgeteilt in Sofort-, Früh- und Spätverschlüsse

#### 4.3.2. Operateur

Wie Abb. 5 zeigt, spielt die Erfahrung eines Operateurs eine große Rolle. Je mehr Bypässe ein Operateur implantiert hat, desto geringer ist die Verschlussrate.

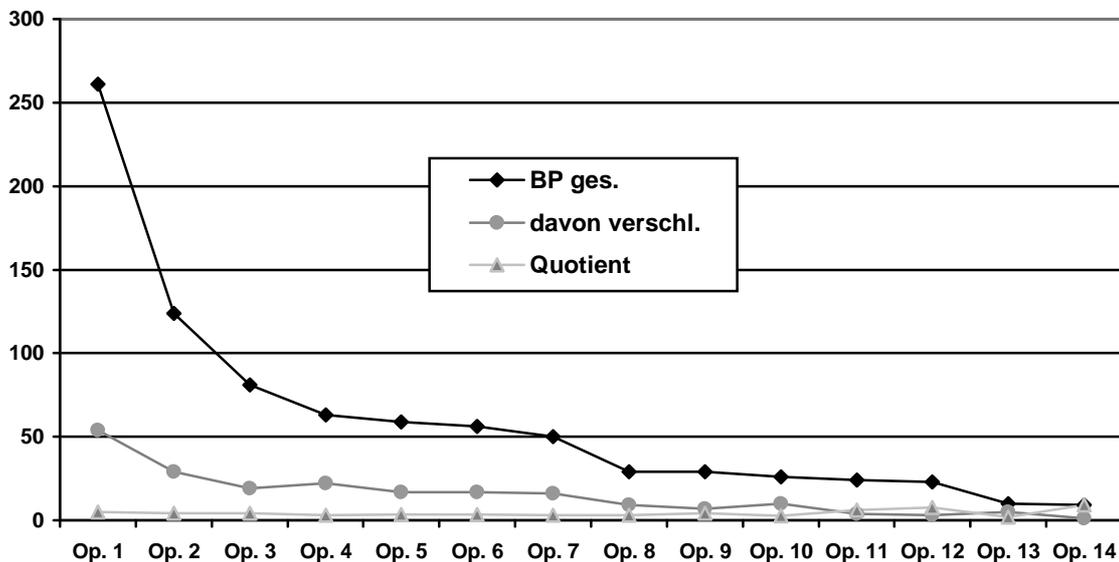


Abbildung 5. Operateure mit Anzahl der insgesamt implantierten Bypässe im Beobachtungszeitraum und den jeweiligen Verschlüssen. Die Daten der Gesamt-Bypass-Implantationen stammen aus einer Datenbank der gefäßchirurgischen Abteilung der Uniklinik Würzburg, die dieser Studie zugrunde lag. Abgebildet ist der Quotient von Operateur 1 (4,8) bis Operateur 14 (9).

### 4.3.3. Zeit bis zur 1. Verschlussoperation

Bei der Hälfte der Patienten war der Verschluss des Bypasses nach 35 Tagen bereits eingetreten. Bei 95% der Patienten lag der Zeitpunkt des Bypassverschlusses zwischen 0 Tagen und ca. 3,8 Jahren. Bei mehr als der Hälfte der Patienten wurde der verschlossene Bypass noch am gleichen Tag revidiert, die Zeitspanne bis zur Revision konnte aber auch bis auf 27 Tage ausgedehnt sein.

<b>Zeitdauer [Tage]</b>	<b>n</b>	<b>Median</b>	<b>68% der Patienten</b>		<b>95% der Patienten</b>	
Bypass bis Verschluss	202	35.0	1.0	511.7	0.0	1383.8
Verschluss bis Revision	202	0.0	0.0	5.0	0.0	18.0
Bypass bis Revision	202	36.5	1.0	514.4	0.0	1385.8

*Tabelle 17. Median mit 68%- und 95%-Vertrauensbereich (Konfidenzintervall) der Werte.*

### 4.3.4. Klinik bei Verschluss

Hauptsächlich fand man komplette oder inkomplette Ischämien aufgrund von schlechtem Ausstrom oder Bypassverschlüssen im Vergleich zur Klinik bei Erstimplantation vor. Weiterhin ist in Tabelle 18 zu sehen, dass am häufigsten ein schlechter Ausstrom bzw. eine Bypass thrombose ursächlich für einen Bypassverschluss war

		<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Klinik bei Verschluss	komplette Ischämie	91	45.05%
	inkomplette Ischämie	107	52.97%
	Thrombose	4	1.98%
Mutmaßliche Ursachen	schlechter Ausstrom/Bypass thrombose	132	65.35%
	Bypass-Infekt	11	5.45%
	Wundinfekt	1	0.50%
	Einstrom schlecht	1	0.50%
	unbekannt	57	28.22%

*Tabelle 18. Klinik und Ursache des Bypassverschlusses. Anzahl und Prozentsatz der 202 Patienten.*

Klinik	n	Zeitdauer [Tage]		
		MW	ST	p
<b>Bypass bis Verschluss</b>				
Komplette Ischämie	91	160.242	321.5	0.00094 ***
Inkomplette Ischämie	107	282.411	422.8	
Thrombose	4	57.500	58.1	

**Table 19.** Vergleich der Zeitdauer bis zum Verschluss des Bypasses zwischen Patienten mit unterschiedlicher Klinik des Verschlusses. MW = Mittelwert, ST = Standardabweichung, p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

#### 4.3.5. Anzahl Revisionen

95 der 146 primär nicht major-amputierten Patienten erlitten nach der ersten Verschlussoperation einen weiteren Verschluss, 39 hatten mindestens drei Verschlüsse und bei 9 Patienten wurden vier Verschlussoperationen dokumentiert. Zusätzlich wurde bei 19 Patienten nach der letzten Verschlussoperation noch eine Major-Amputation des operierten Beines vorgenommen.

Anzahl Verschlüsse	n	Spätere Amputation		%
		nein	ja	
1	51	41	10	25.25 %
2	56	52	4	27.72 %
3	30	25	5	14.85 %
4	9	9	-	4.46 %

**Table 20.** Anzahl Operationen. Anzahl und Prozentsatz der Patienten nach der Anzahl der bisher durchgeführten Verschlussoperationen der primär nicht major-amputierten Patienten.

#### 4.3.6. Art der Revision

In den 202 Patienten mit Verschluss des Bypasses wurde bei einem Drittel, 68 Patienten (33,7%), ein neuer knieübergreifender Bypass implantiert. Dieser Bypass ist in Tabelle 21 beschrieben. Bei 61 Patienten (30,2%) musste eine Amputation ohne weitere Revascularisation vorgenommen werden und 73 Patienten (36,1%) wurden revidiert, thrombektomiert oder konservativ therapiert.

		Anzahl	%
Bypassmaterial	Dacron®	11	16.67%
	Dacron® Silber	3	4.55%
	PTFE	24	36.36%
	PTFE Carbon	5	5.58%
	Composite Graft	5	7.58%
	Vene	18	27.27%
	Fehlende Angabe	2	2.94%
Cuff	ja	24	35.29%
	nein	44	64.71%
Proximaler Anschluss	A. femoralis	68	100.00%
Einstromqualität	offen	36	52.94%
	leicht stenosiert	15	22.06%
	hochgradig stenosiert	12	17.65%
	verschlossen	5	7.35%
Distaler Anschluss	A. poplitea III	8	11.76%
	A. tibialis anterior	19	27.94%
	Truncus tibiofibularis	7	10.29%
	A. fib	17	25.00%
	A. tibialis posterior	13	19.12%
	A. dorsalis pedis	7	10.29%
Ausstromqualität	offen	14	20.59%
	leicht stenosiert	32	47.06%
	hochgradig stenosiert	22	32.35%
	verschlossen	0	0.00%

**Tabelle 21.** Art des Bypasses bei den 68 Probanden mit neuem BP. Die Prozentsätze beziehen sich auf die jeweils vorhandenen Angaben, die der Fehlenden auf alle 68 Patienten. Die Summe der distalen Anschlüsse ist größer als 100%, weil 3 Patienten einen doppelten distalen Anschluss (an A. fibularis) erhielten. Als Ausstromqualität der Patienten mit doppeltem Ausstrom ist der bessere Wert gezählt.

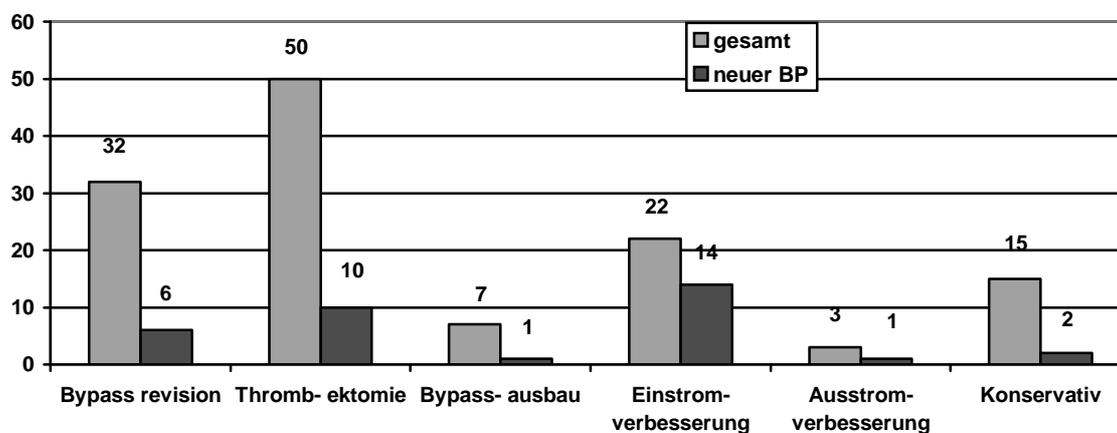
Bei den 68 Patienten, die einen neuen Bypass bei Verschluss erhielten, wurden im Vorfeld bzw. parallel bei 34 weitere Therapiemaßnahmen vorgenommen. In Tabelle 22 sieht man die prozentuale Verteilung sowie die statistische Relevanz. In Abbildung 7 sind graphisch die Therapiemaßnahmen dargestellt, bei denen im weiteren Verlauf, bzw. simultan ein neuer Bypass bei Verschluss implantiert wurde.

Bei diesen 68 Neuimplantationen wurden bei der Verschlussoperation keine Patchplastiken und keine Amputationen durchgeführt (siehe Tabelle 22).

		Neuer Bypass				p
		ja		nein		
		n	%	n	%	
Bypassrevision	ja	6	8.82%	26	19.40%	0.043 *
	nein	62	91.18%	108	80.60%	
Thrombektomie	ja	10	14.71%	40	29.85%	0.015 *
	nein	58	85.29%	94	70.15%	
Patchplastik	ja	0	0.00%	7	5.22%	0.098 <sub>fy</sub>
	nein	68	100.00%	127	94.78%	
BP-Ausbau	ja	1	1.47%	6	4.48%	0.43 <sub>fy</sub>
	nein	67	98.53%	128	95.52%	
Einstromverbesserung	ja	14	20.59%	8	5.97%	0.0023 **
	nein	54	79.41%	126	94.03%	
Ausstromverbesserung	ja	1	1.47%	2	1.49%	1.0 <sub>fy</sub>
	nein	67	98.53%	132	98.51%	
Minor-Amputation	ja	0	0.00%	27	20.15%	0.0000018 ***
	nein	68	100.00%	119	79.85%	
Major-Amputation	ja	0	0.00%	34	25.37%	<0.00000005 ***
	nein	68	100.00%	100	74.63%	
VFA/MFA	ja	0	0.00%	6	4.48%	0.099 <sub>fy</sub>
	nein	68	100.00%	128	95.52%	
Konservativ	ja	2	2.94%	13	9.70%	0.063
	nein	66	97.06%	121	90.30%	
Gesamt	-	68	100.00%	134	100.00%	-

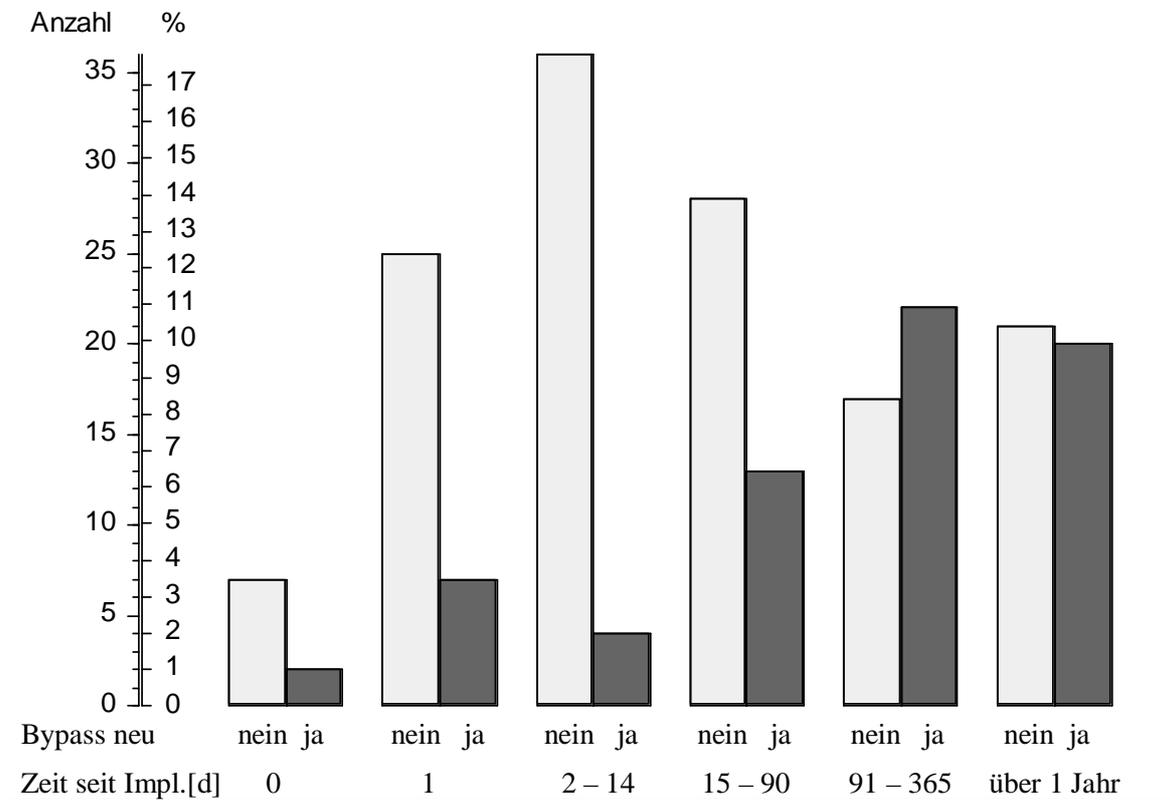
**Table 22.** Eingriffe bei der Revisions-Operation im Vergleich der Patienten mit und ohne neuen Bypass. Die Prozente beziehen sich auf die Spalte, d.h. auf die Patienten mit bzw. ohne einen neuen Bypass. p aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. (Subscript fy) dem exakten Chi-Quadrat-Test nach Fisher und Yates.

In Abb. 6 ist ersichtlich, dass gerade bei Patienten mit Einstromverbesserung (n=22) in gleicher Sitzung oder später ein neuer Bypass implantiert wurde (n=14, 63,6%).



**Abbildung 6,** Graphische Darstellung der Verschluss-Therapien, bei denen in 34 Fällen zusätzlich im Verlauf ein neuer Bypass implantiert wurde.

Je später der Verschluss auftrat, desto häufiger wurde ein neuer Bypass implantiert. Auffällig war hier, dass auch die Zeit vom Verschluss bis zur Verschlussoperation signifikant länger war.



**Abbildung 7.** Zeit bis zur Operation des Bypassverschlusses bei Patienten mit und ohne neuen Bypass bei dieser Operation. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit den angegebenen Zeiträumen dar.

Bei den Patienten mit der längsten Zeitdauer bis zum Verschluss des Bypasses lag eine inkomplette Ischämie vor, bei denen mit der kürzesten Zeit eine Thrombose.

#### 4.3.7. Antikoagulationstherapie

Mehr als die Hälfte der Patienten erhielten ASS 100 als Antikoagulation-Dauertherapie, 1/3 bekamen Marcumar und die restlichen Dusodril und Liquemin. Bei hochgradig stenosierte bzw. den verschlossenen Einstromgefäßen wurde ausschließlich ASS 100 und Marcumar gegeben.

Medikament	Stenosierung des Einstromgefäßes							
	offen		leicht stenosierte		hochgr. stenos.		verschlossen	
	n	%	n	%	n	%	n	%
ASS 100	58	55.24%	28	59.57%	22	80.56%	8	57.14%
Marcumar	34	33.66%	17	36.17%	14	19.44%	6	42.86%
Dusodril	13	12.87%	1	2.13%	0	0.00%	0	0.00%
Liquemin	0	0.00%	1	2.13%	0	0.00%	0	0.00%
<b>Summe</b>	105		47		36		14	

*Table 23. Zustand des Einstromgefäßes und Medikament.*

#### 4.4 Endpunkte

Zur Beschreibung und zum Vergleich der Zeit bis zum Wiederverschluss des Bypasses wird die Methode der Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier angewendet, die eine Abschätzung der Überlebensrate auch für solche Patienten gestattet, bei denen die Beobachtungszeit bei lebenden Patienten beendet ist.

Statt der Überlebensrate berechnet man zu jedem Zeitpunkt die Offenheits- bzw. Amputationsrate. Diese gestattet vor der Verschlussoperation eine Schätzung, wie viele Patienten beispielsweise zwei Jahre nach dieser Operation noch einen offenen Bypass haben werden. Für diese Studie sind das 15%.

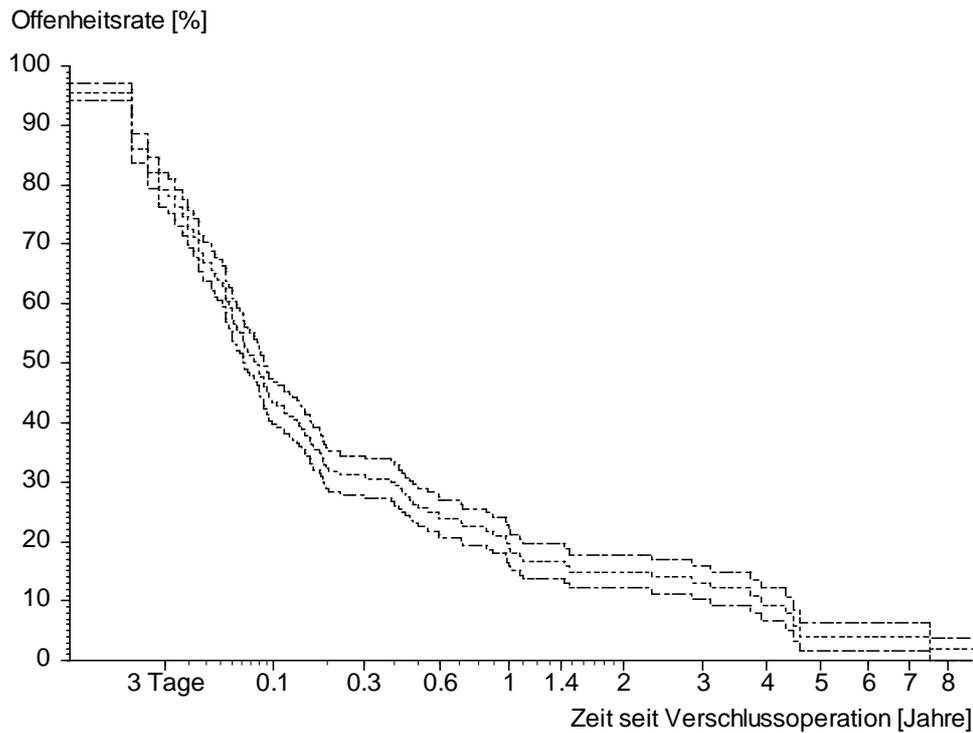
Da in dieser Arbeit ausschließlich Patienten mit mindestens einem Bypassverschluss betrachtet wurden, beziehen sich die Angaben zur Offenheit auf die sekundäre Offenheits- und Amputationsrate.

Zur besseren Veranschaulichung der Graphiken wurde eine logarithmische Darstellung gewählt. In diesen wurde der dritte Tag hervorgehoben, um eine bessere Abgrenzung der Sofort- und Frühverschlüsse zu bekommen, die restlichen Angaben beziehen sich auf die Jahre.

#### 4.4.1. Offenheit

##### 4.4.1.1 Gesamtoffenheitsrate

Bereits nach einem Jahr sind 2/3 der Bypässe verschlossen. Allerdings verflachen sich die Kurven nach dem ersten Jahr deutlich.



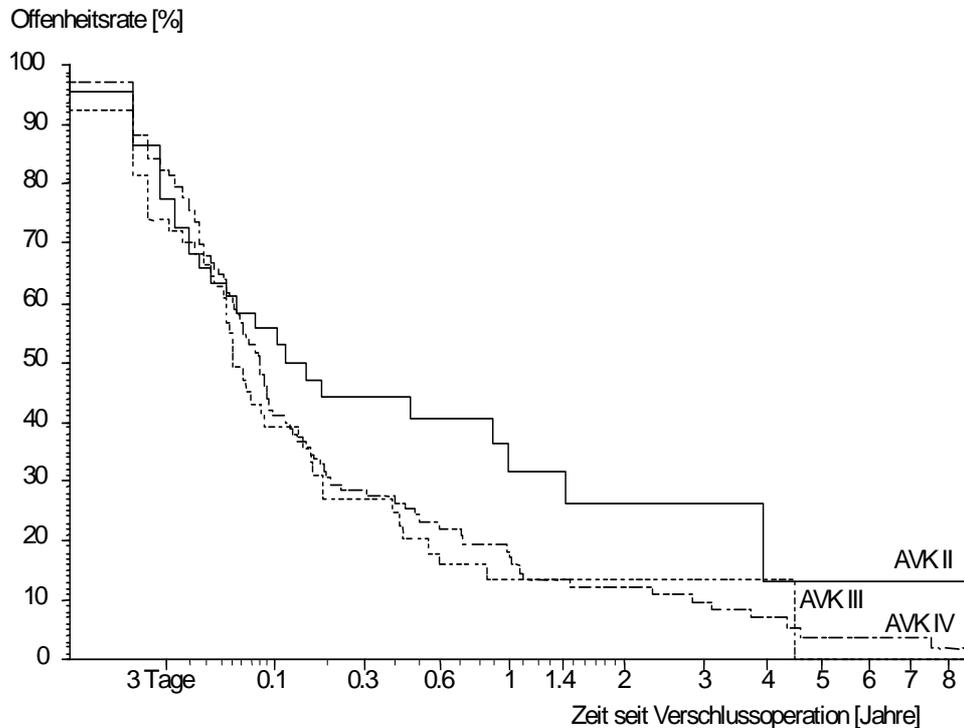
**Abbildung 8,** Offenheitsrate nach operiertem Bypassverschluss. Prozentsatz der Patienten mit noch offenem Bypass zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist. Die mittlere gepunktete Linie ist die Offenheitsrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Offenheitsrate nach oben und unten.

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Offenheitsrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	202	100.0 %	-	-
3 Tage	192	94.5 %	93.0 %	96.1 %
¼	56	31.2 %	27.8 %	34.5 %
1	26	18.9 %	15.9 %	21.9 %
2	18	15.0 %	12.1 %	17.8 %
3	13	13.1 %	10.3 %	15.9 %
4	7	9.4 %	6.7 %	12.1 %
5	2	3.9 %	1.5 %	6.3 %

**Tabelle 24,** Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch offenem Bypass. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben.

#### 4.4.1.2 AVK-Schweregrad und Offenheitsrate

Erwartungsgemäß zeigt sich eine proportionale Tendenz zwischen AVK-Stadium und Offenheitsrate. Je niedriger das AVK-Stadium, desto höher ist die Offenheitsrate.



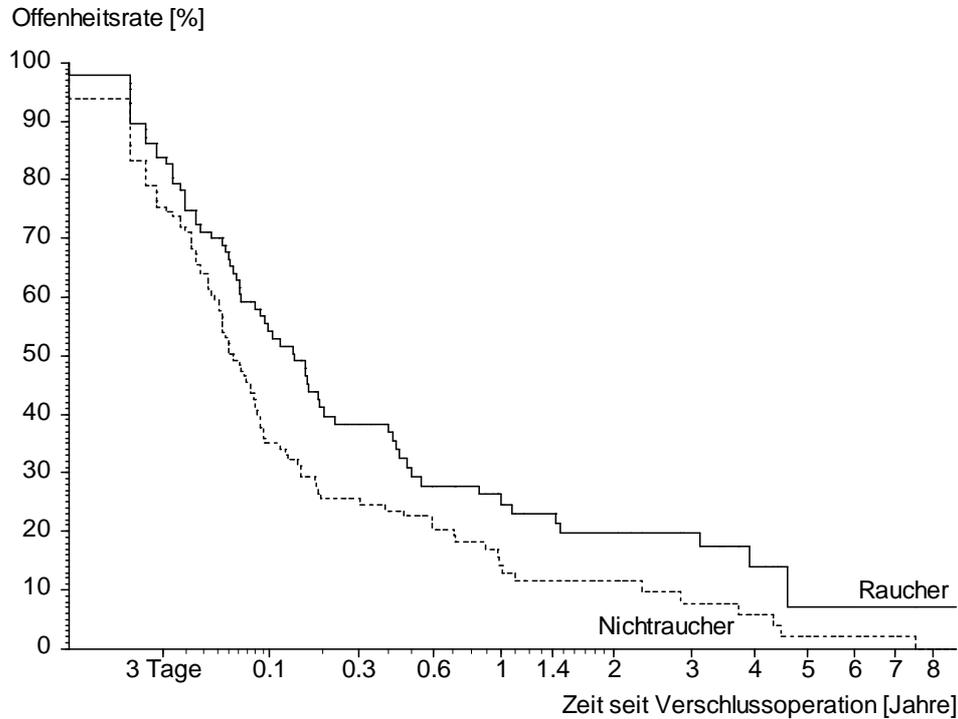
**Abbildung 9**, Offenheitsrate und AVK-Stadium. Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach AVK-Stadium

Zeit [Jahre]	Gesamt (n = 202) Anz.	AVK-Stadium					
		II n = 45		III n = 54		IV n = 103	
		Anz	Off-Rate	Anz	Off-Rate	Anz	Off-Rate
0	202	45	100.00%	54	100.00%	103	100.00%
3 Tage	192	42	93.28%	50	92.59%	100	96.12%
¼	56	15	44.03%	13	27.01%	28	28.62%
1	26	7	31.78%	5	13.51%	14	17.10%
2	18	5	26.49%	3	13.51%	10	12.21%
3	13	3	26.49%	2	13.51%	8	9.77%
4	7	1	13.24%	1	13.51%	5	7.12%
5	2	0	13.24%	0	0.00%	2	3.56%

**Tabelle 25**, AVK-Stadium und Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach AVK-Stadium. Test auf Trend nach TARONE:  $p = 0.21$ , log-rank-Test II mit III:  $p = 0.10$ , II mit IV:  $p = 0.12$ , III mit IV:  $p = 0.59$

#### 4.4.1.3 Risikofaktoren und Offenheitsrate

Die Raucher unter den Patienten hatten eine signifikant bessere Offenheitsrate.



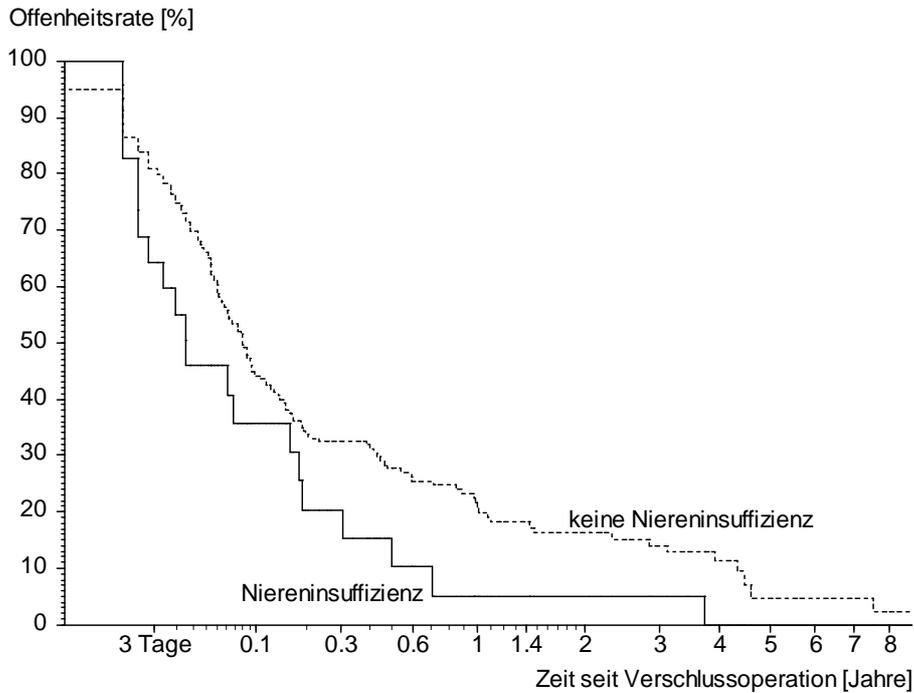
**Abbildung 10**, Offenheitsrate und Rauchverhalten. Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach Rauchern und Nichtrauchern.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 202 Anzahl	Nikotinabusus			
		Raucher n = 87 Anzahl	Off.-Rate	Nichtraucher n = 115 Anzahl	Off.-Rate
0	202	87	100.00%	115	100.00%
3 Tage	192	85	96.55%	107	93.04%
¼	56	29	38.42%	27	25.55%
1	26	15	24.62%	11	14.33%
2	18	12	19.70%	6	11.58%
3	13	9	19.70%	4	7.72%
4	7	4	14.01%	3	5.79%
5	2	1	7.00%	1	1.93%

**Tabelle 26**, Rauchverhalten und Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach Rauchern und Nichtrauchern. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.012^*$  im Log-Rank-Test.

#### 4.4.1.4 Vorerkrankungen und Offenheitsrate

Patienten mit Niereninsuffizienz haben eine signifikant schlechtere Offenheitswahrscheinlichkeit als Patienten ohne diese Erkrankung.

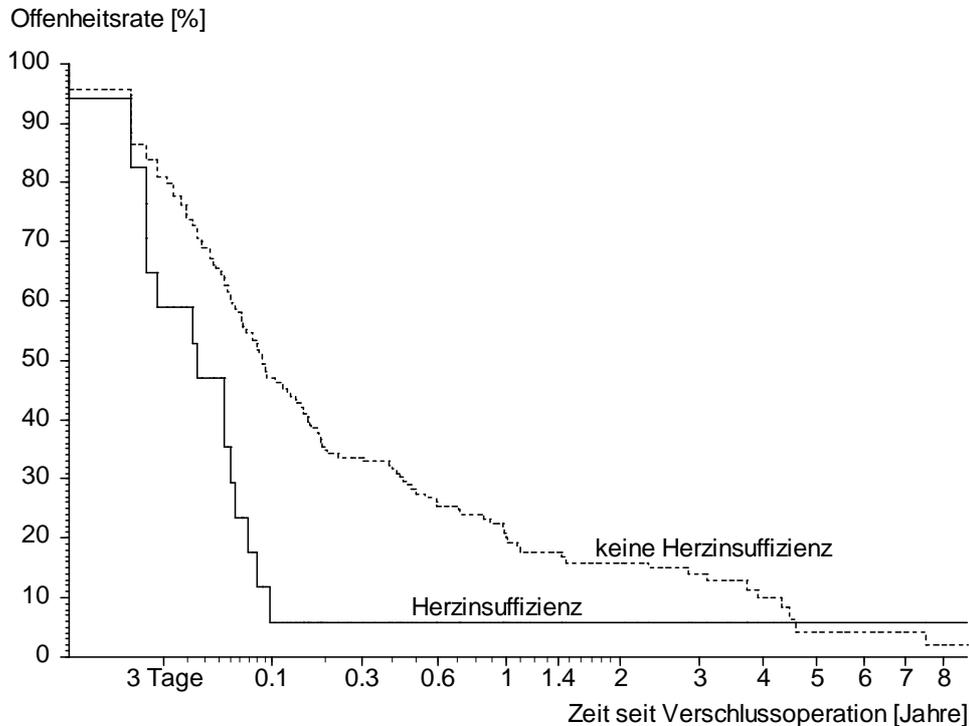


**Abbildung 11**, Offenheitsrate und Niereninsuffizienz. Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach Niereninsuffizienz.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 202 Anzahl	Niereninsuffizienz			
		ja n = 23 Anzahl	Off.-Rate	nein n = 179 Anzahl	Off.-Rate
0	202	23	100.00%	179	100.00%
3 Tage	192	23	100.00%	169	93.85%
¼	56	4	20.40%	52	32.48%
1	26	1	5.10%	25	20.69%
2	18	1	5.10%	17	16.22%
3	13	1	5.10%	12	14.06%
4	7	0	0.00%	7	11.28%
5	2	0	0.00%	2	4.70%

**Tabelle 27**, Niereninsuffizienz und Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach Niereninsuffizienz. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.044^*$  im Log-Rank-Test.

Wie bei der Betrachtung der Niereninsuffizienz kommt man auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu ähnlich schlechtem Ergebnis bezüglich der Offenheitsrate.

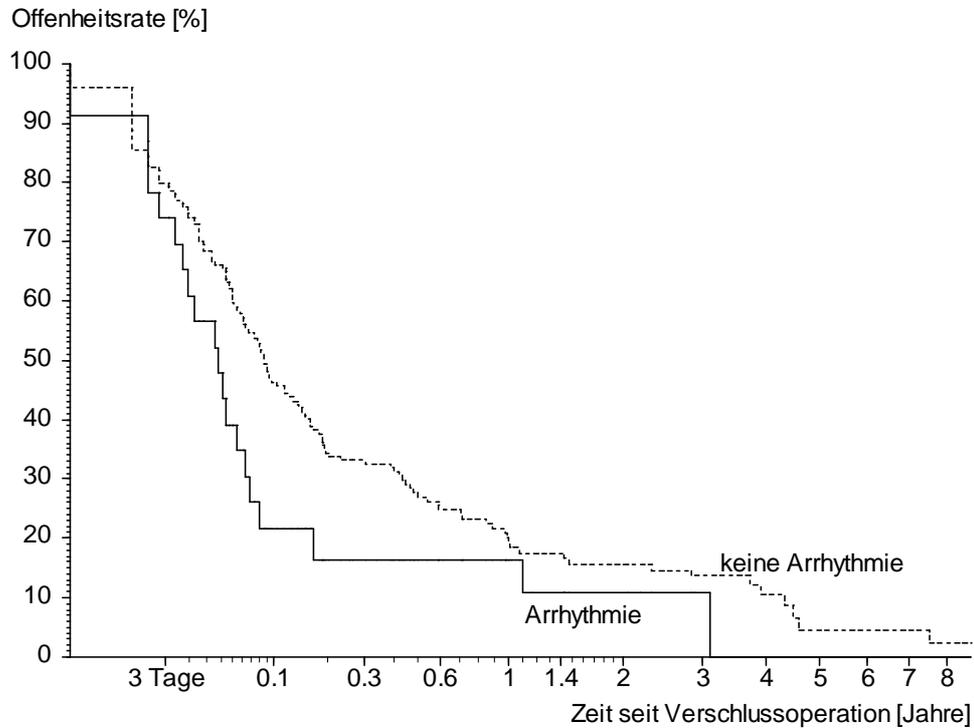


**Abbildung 12, Offenheitsrate und Herzinsuffizienz.** Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach Herzinsuffizienz.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 202 Anzahl	Herzinsuffizienz			
		ja n = 17 Anzahl	Off.-Rate	nein n = 185 Anzahl	Off.-Rate
0	202	17	100.00%	185	100.00%
3 Tage	192	16	94.12%	176	94.59%
¼	56	1	5.88%	55	33.59%
1	26	1	5.88%	25	20.07%
2	18	0	5.88%	18	15.89%
3	13	0	5.88%	13	13.91%
4	7	0	5.88%	7	9.98%
5	2	0	5.88%	2	4.16%

**Tabelle 28, Herzinsuffizienz und Offenheitsrate.** Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach Herzinsuffizienz. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.0020^{**}$  im Log-Rank-Test.

Auch bei Patienten mit einer bekannten Arrhythmie findet sich eine signifikant schlechtere Offenheitsrate.



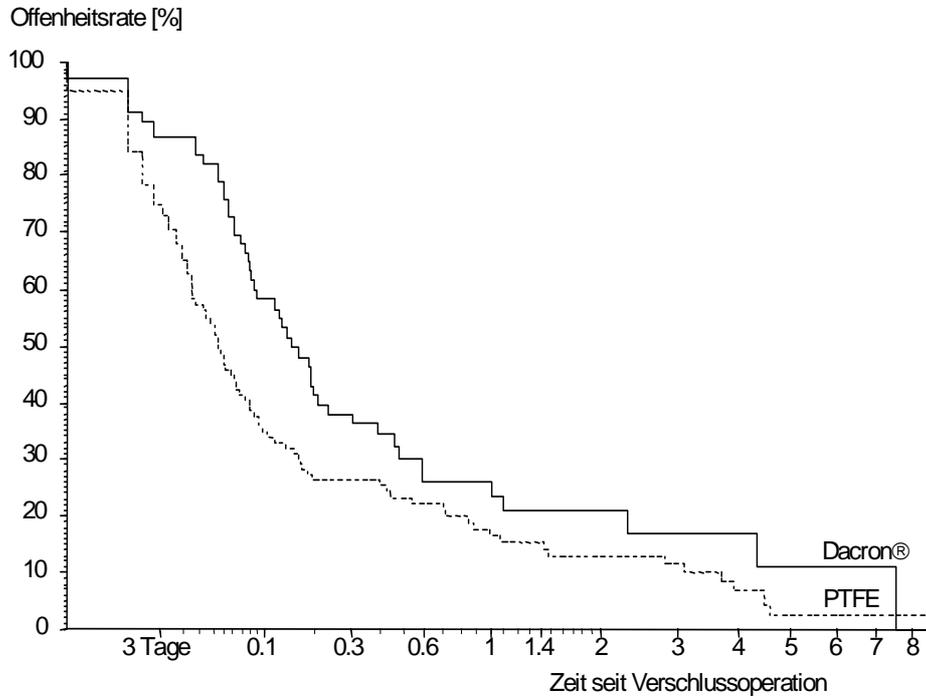
**Abbildung 13, Offenheitsrate und Arrhythmie.** Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach Arrhythmie.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 202 Anzahl	Arrhythmie			
		ja n = 23 Anzahl	Off.-Rate	nein n = 179 Anzahl	Off.-Rate
0	202	23	100.00%	179	100.00%
3 Tage	192	21	91.30%	171	94.97%
¼	56	3	16.30%	53	33.18%
1	26	3	16.30%	23	19.21%
2	18	1	10.87%	17	15.66%
3	13	1	10.87%	12	13.57%
4	7	0	0.00%	7	10.56%
5	2	0	0.00%	2	4.40%

**Tabelle 29, Arrhythmie und Offenheitsrate.** Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach Arrhythmie. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.047^*$  im Log-Rank-Test.

#### 4.4.1.5 Bypass-Implantation und Offenheitsrate nach Verschluss

Bei der Einzelbetrachtung des Bypassmaterials findet sich eine leicht signifikante Überlegenheit von Dacron®.



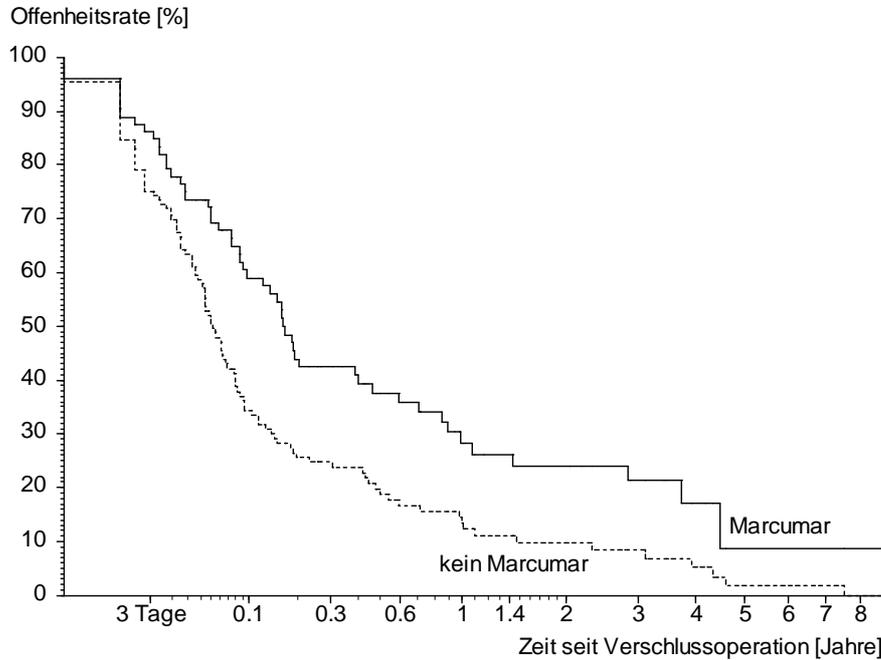
**Abbildung 14,** Offenheitsrate und ursprünglichem Bypassmaterial. Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert der ursprünglich implantierten Material. Dabei umfasst Dacron® auch Dacron® Silber und PTFE auch PTFE Carbon.

Zeit [Jahre]	Ursprünglich implantiertes Bypassmaterial					
	Gesamt n = 184	Dacron® n = 68		PTFE n = 116		
	Anzahl	Anzahl	Off.-Rate	Anzahl	Off.-Rate	
0	184	68	100.00 %	116	100.00 %	
3 Tage	175	66	97.06 %	109	93.09 %	
¼	50	22	37.86 %	28	26.31 %	
1	25	10	26.19 %	15	16.60 %	
2	17	7	20.95 %	10	12.84 %	
3	12	4	16.76 %	8	11.56 %	
4	7	3	16.76 %	4	6.74 %	
5	2	1	11.18 %	1	2.25 %	

**Tabelle 30,** Material und Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach dem ursprünglich implantierten Material. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.014^*$  im Log-Rank-Test.

#### 4.4.1.6 Marcumartherapie und Offenheitsrate nach Verschluss

Bei Patienten, die nach Bypassimplantation mit Marcumar behandelt wurden, fanden sich signifikant bessere Offenheitsraten als bei Patienten ohne Marcumarisierung.



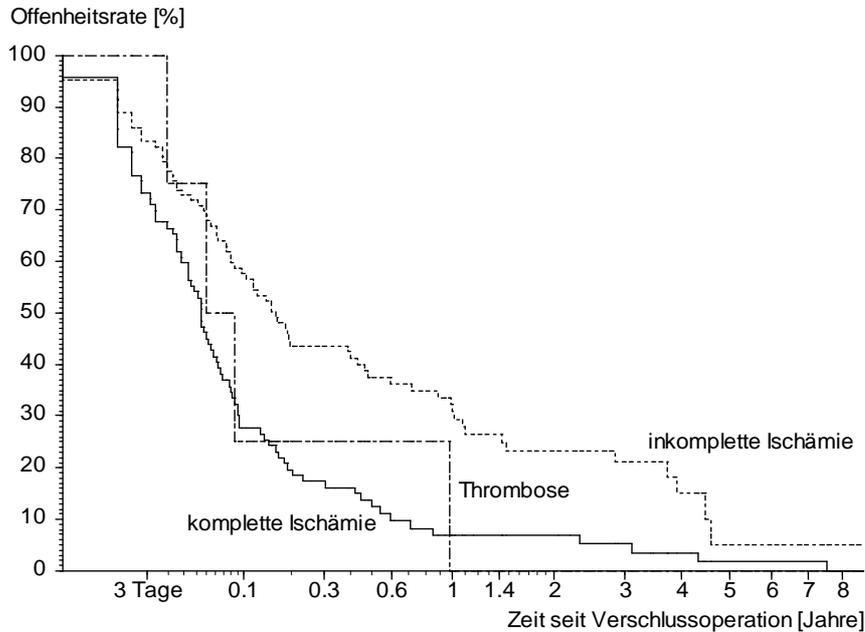
**Abbildung 15, Offenheitsrate und Marcumar.** Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach Patienten mit und ohne Marcumareinnahme.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 202 Anzahl	Marcumar			
		ja n = 72 Anzahl	Off.-Rate	nein n = 130 Anzahl	Off.-Rate
0	202	72	100.00%	130	100.00%
3 Tage	192	69	95.83%	123	93.83%
¼	56	28	42.41%	28	24.71%
1	26	14	28.26%	12	13.40%
2	18	11	24.05%	7	9.67%
3	13	7	21.38%	6	8.29%
4	7	4	17.11%	3	5.18%
5	2	1	8.55%	1	1.73%

**Tabelle 31, Marcumarmedikation und Offenheitsrate.** Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach Therapie. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.00098^{***}$  im Log-Rank-Test.

#### 4.4.1.7 Klinik und Offenheitsrate

Bei Vorliegen einer inkompletten Ischämie zeigen sich signifikant bessere Offenheitsraten als bei kompletter oder bei Thrombose eines zu- oder abfließenden Gefäßes.



**Abbildung 16,** Offenheitsrate und Klinik zur Zeit des Verschlusses. Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach dem klinischen Befund beim Verschluss des Bypasses.

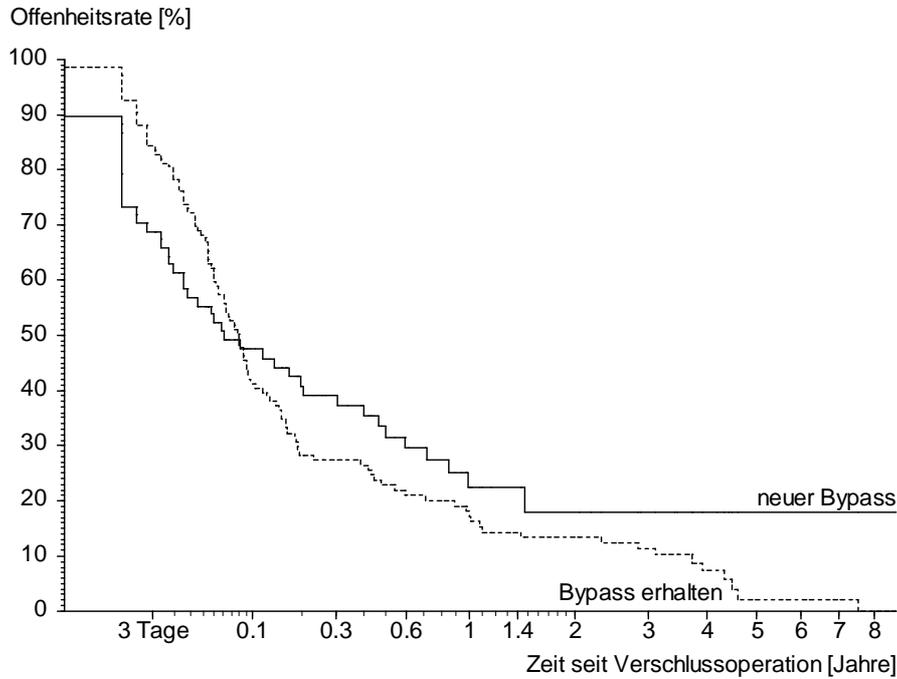
Zeit [Jahre]	Gesamt n = 202 Anz.	Klinik bei Verschluss					
		komplette Ischämie n = 91		inkomplette Isch. n = 107		Thrombose n = 4	
		Anz.	Off-Rate	Anz.	Off-Rate	Anz.	Off-Rate
0	202	91	100.00%	107	100.00%	4	100.00%
3 Tage	192	86	93.38%	102	95.33%	4	100.00%
¼	56	15	17.32%	40	43.63%	1	25.00%
1	26	4	6.88%	22	30.80%	0	0.00%
2	18	4	6.88%	14	23.15%	0	0.00%
3	13	3	5.16%	10	21.22%	0	0.00%
4	7	2	3.44%	5	15.16%	0	0.00%
5	2	1	1.72%	1	5.05%	0	0.00%

**Tabelle 32,** Klinik und Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach dem klinischen Befund beim Verschluss des Bypasses. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.

**Komplette gegen inkomplette Ischämie:**  $p = 0.000009^{***}$ , **komplette Ischämie gegen Thrombose:**  $p = 0.67$ , **inkomplette Ischämie gegen Thrombose:**  $p = 0.26$  im Log-Rank-Test.

#### 4.4.1.8 Offenheitsrate bei neuem Bypass, Material

Ob der Bypass ersetzt wurde oder nicht, ließ keinen signifikanten Einfluss auf die Offenheitsrate nach der Verschlussoperation erkennen.

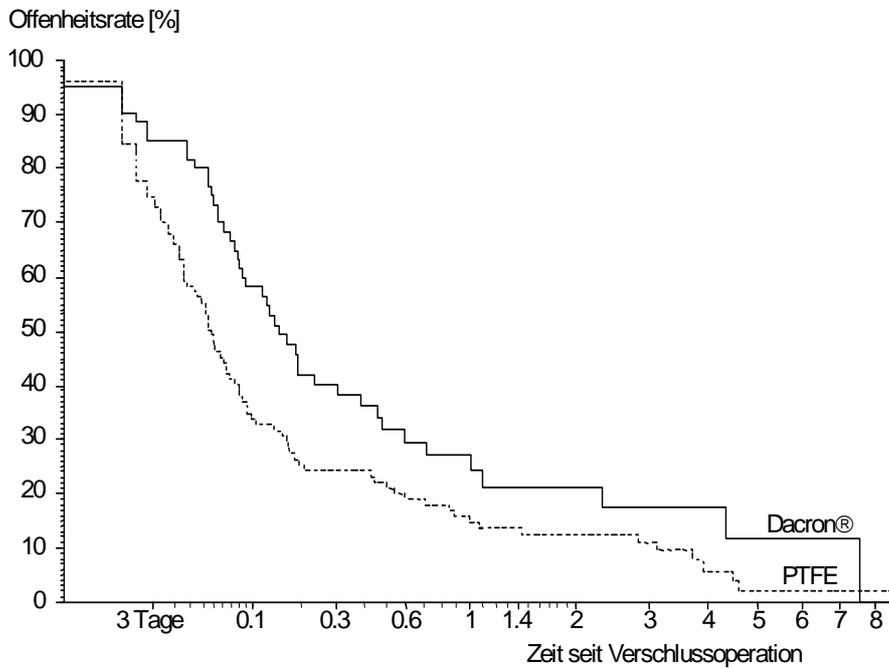


**Abbildung 17,** Offenheitsrate und Bypass-Ersatz zur Zeit des Verschlusses. Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert danach, ob ihnen ein neuer Bypass implantiert wurde.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 202 Anzahl	Bypass ersetzt			
		ja n = 68 Anzahl	Off.-Rate	nein n = 134 Anzahl	Off.-Rate
0	202	68	100.00%	134	100.00%
3 Tage	192	60	88.21%	132	97.76%
¼	56	23	39.04%	33	27.37%
1	26	8	22.32%	18	17.18%
2	18	4	17.86%	14	13.36%
3	13	3	17.86%	10	11.31%
4	7	2	17.86%	5	7.27%
5	2	1	17.86%	1	1.94%

**Tabelle 33,** Bypass-Ersatz und Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach neuem und erhaltenem Bypass bei der Verschlussoperation. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.47$  im Log-Rank-Test.

Das Material zeigt auch bei Bypass-Ersatz keinen wesentlichen Einfluss mehr auf die Offenheitsrate. Tendenziell zeichnet sich jedoch eine leichte Überlegenheit von Dacron® ab.



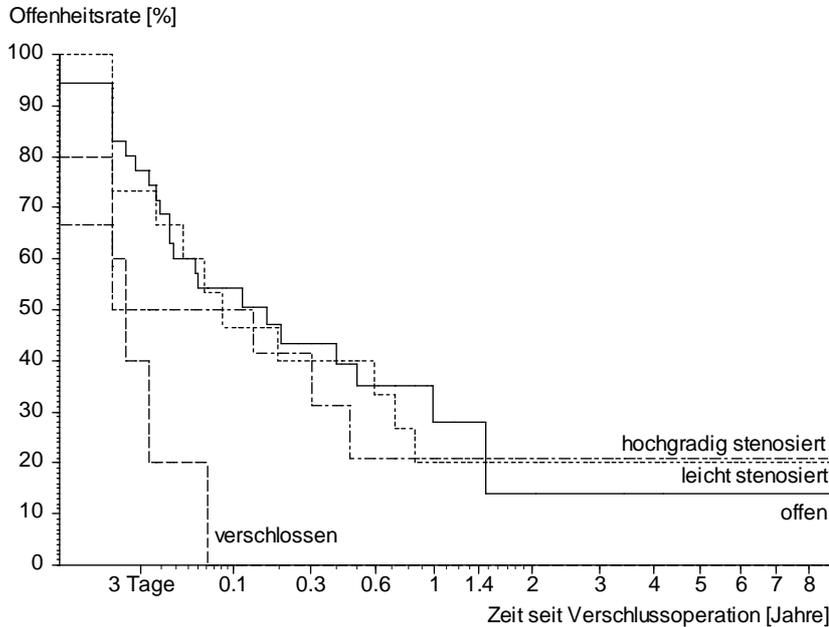
**Abbildung 18,** Offenheitsrate und Material für nach Verschluss implantierten Bypass und noch offenem Bypass. Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach Material. Dacron® = Dacron® oder Dacron® Silber, PTFE = PTFE oder PTFE Carbon.

sekundäres und belassenes primäres Bypassmaterial nach Verschluss						
	Gesamt n = 166	Dacron® n = 62		PTFE n = 104		
Zeit [Jahre]	Anzahl	Anzahl	Off.-Rate	Anzahl	Off.-Rate	
0	166	62	100.00%	104	100.00%	
3 Tage	158	59	95.16%	99	94.21%	
¼	45	22	40.19%	23	24.34%	
1	23	10	27.08%	13	14.74%	
2	17	7	21.33%	10	12.37%	
3	13	5	17.77%	8	11.13%	
4	7	4	17.77%	3	5.85%	
5	2	1	11.85%	1	1.95%	

**Tabelle 34,** Sekundär implantiertes und noch vorhandenes Material und Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach Bypassmaterial bei erneuter Bypassimplantation nach Verschluss. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.33$  im Log-Rank-Test.

#### 4.4.1.9 Offenheitsrate bei Einstromqualität

Der Stenosegrad der Einstromgefäße hatte kaum Einfluss auf die Offenheitsrate, abgesehen von völlig verschlossenen Gefäßen, die revaskularisiert werden mussten.



**Abbildung 19**, Offenheitsrate und Einstromqualität bei Bypass-Ersatz. Anteil der Patienten mit zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht wieder verschlossenem Bypass, differenziert nach Einstromqualität bei der Verschlussoperation wenn ein neuer Bypass implantiert wurde.

Zeit [Jahre]	Einstromqualität neuer Bypass									
	Gesamt		offen		leicht stenos.		hochgr.stenos.		verschlossen	
	n = 68	n = 36	n = 15	n = 12	n = 5	Anz.	Off-R	Anz.	Off-R	
0	68	36	100.00%	15	100.00%	12	100.00%	5	100.00%	
3 Tage	60	33	94.44%	15	93.33%	8	66.67%	4	80.00%	
¼	23	12	43.38%	6	40.00%	5	41.67%	0	0.00%	
1	8	4	28.04%	3	20.00%	1	20.83%	0	0.00%	
2	4	1	14.02%	2	20.00%	1	20.83%	0	0.00%	
3	3	1	14.02%	1	20.00%	1	20.83%	0	0.00%	
4	2	1	14.02%	1	20.00%	0	20.83%	0	0.00%	
5	1	1	14.02%	0	20.00%	0	20.83%	0	0.00%	

**Tabelle 35**, Einstromqualität und Offenheitsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht wiederverschlossenem Bypass insgesamt und aufgeteilt nach der Qualität des Einstroms für den ersetzten Bypass. Off.-Rate = Offenheitsrate nach Verschlussoperation, Anzahl = Zahl der Patienten mit ersetzttem Bypass, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.044^*$  im Test auf Trend nach Tarone, offen – leicht:  $p = 0.80$ , offen – hochgradig stenosierte:  $p = 0.43$ , offen – verschlossen:  $p = 0.0052^{**}$ , leicht - hochgradig stenosierte:  $p = 0.58$ , leichtgradig stenosierte – verschlossen:  $p = 0.030^*$ , hochgradig stenosierte – verschlossen:  $p = 0.24$  im Log-Rank-Test.

#### 4.4.1.10 Multivariate Überlebensstatistik der Offenheit

Die Zusammenfassung aller signifikanten Einflüsse mit einer Multivariaten Überlebensstatistik ergibt folgende Prognosefaktoren:

Begonnen wurde mit Alter, Geschlecht, Nikotinabusus, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Alkoholabusus, Dacron® als Material nach der Verschlussoperation, Marcumartherapie und inkomplette Ischämie bei Verschluss. Von diesen wurde als prognostischer Einfluss beibehalten:

- zwei nicht beeinflussbare Parameter: Herzinsuffizienz und inkomplette Ischämie bei Verschlussoperation, und
- zwei beeinflussbare: Marcumartherapie und PTE (Dacron®) als Material für den Bypass.

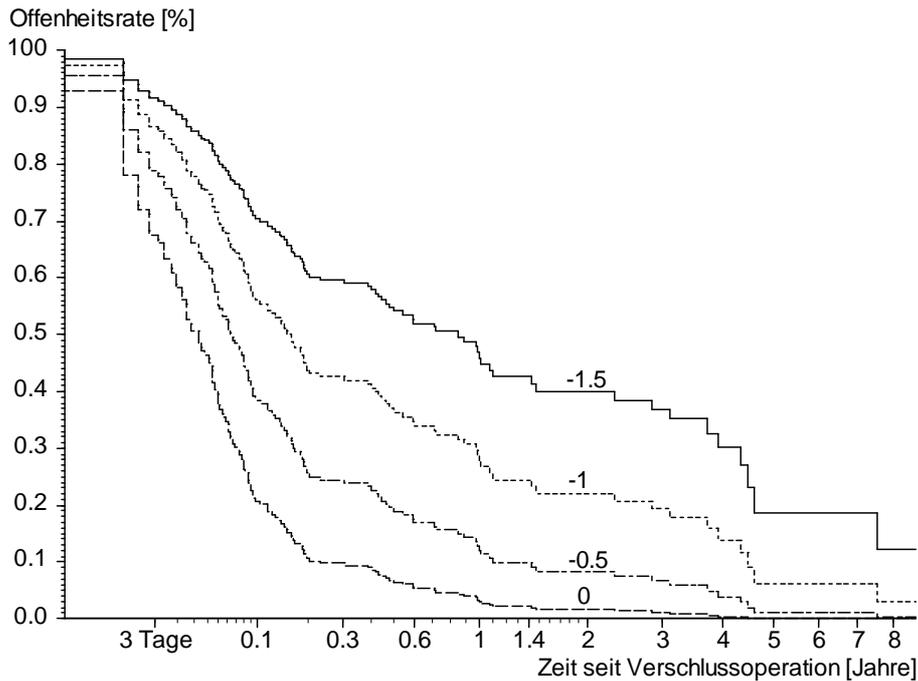
Nikotinabusus sollte man bei den prognostischen Parametern belassen, da dies nur knapp nicht signifikant ist.

Prognostischer Param.	n	MW	beta	Str( $\beta$ )	p(chi)
Nikotinabusus	202	0.431	-0.306	0.169	0.070
Herzinsuffizienz	202	0.084	0.650	0.273	0.017 *
Dacron®	202	0.228	-0.641	0.202	0.0015 **
Marcumar	202	0.356	-0.336	0.183	0.067
inkomplette Ischämie	202	0.530	-0.565	0.172	0.00098***

**Table 36, Prognoseindex aller relevanter Parameter**

Prognostische Param.	n	MW	beta	Str( $\beta$ )	p(chi)
Herzinsuffizienz	202	0.084	0.730	0.270	0.0067 **
Dacron®	202	0.228	-0.579	0.199	0.0036 **
Marcumar	202	0.356	-0.367	0.180	0.042 *
inkomplette Ischämie	202	0.530	-0.604	0.169	0.00034***

**Table 37, Prognoseindex ohne Nikotinabusus, alle Parameter unter 0.05**



**Abbildung 20,** Offenheitsrate für 4 exemplarische Patienten mit den aufgeführten Prognoseindizes.

Für einen Patienten ohne Herzinsuffizienz, mit Bypass aus PET (Dacron®), der Marcumar bekommt und beim Wiederverschluss eine inkomplette Ischämie zeigt, ist der Prognoseindex  $0,766 \times 0 - 0,591 \times 1 - 0,387 \times 1 - 0,604 \times 1 = -1,582$ .

Ein herzinsuffizienter Patient dagegen, der kein Marcumar nimmt, eine komplette Ischämie zeigt und nach der Verschlussoperation einen PTFE (jedenfalls nicht Dacron®)-Bypass hat, der hat den Prognoseindex 0,766. Seine geschätzte Offenheitsrate liegt in der Graphik unter der untersten Linie, während die des ersten Patienten dicht über der obersten liegen würde.

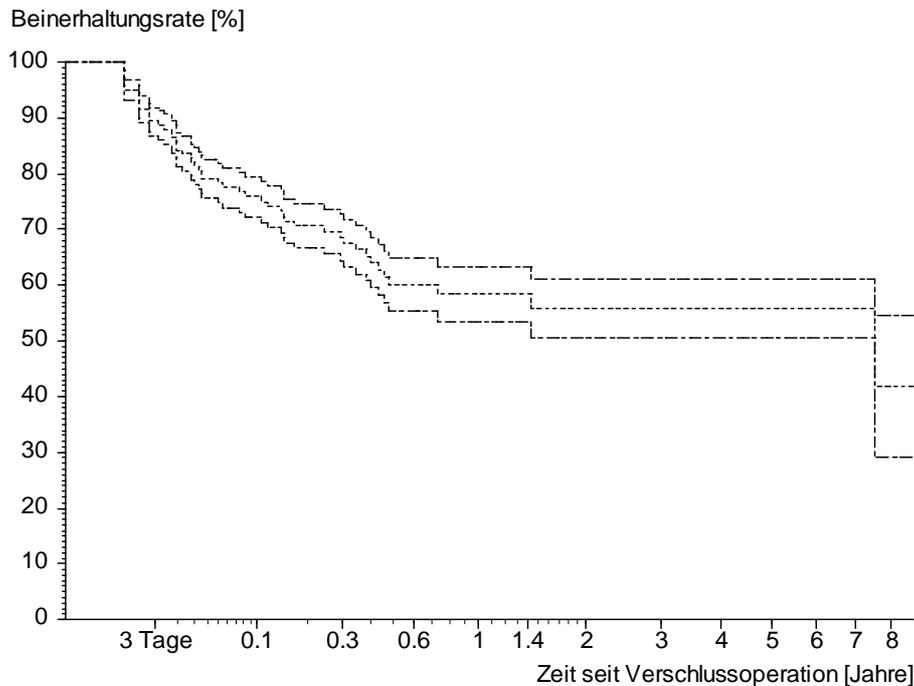
#### 4.4.2. Amputation

Wenn ein Patient erstmalig wegen eines Bypassverschlusses operiert werden muss, wie ist seine Beinertretungswahrscheinlichkeit (Standpunkt präoperativ).

Fast 30% der Patienten wurden sofort beim Verschluss major-amputiert. Nach ¼ Jahr war nur noch bei knapp einem Drittel der Patienten mit Bypassverschluss das Bein er-

halten. Danach aber ändert sich nicht mehr viel, Amputationen ein Jahr oder länger nach der Verschlussoperation kamen praktisch nicht vor.

#### 4.4.2.1 Gesamtbeinerhaltungsrate



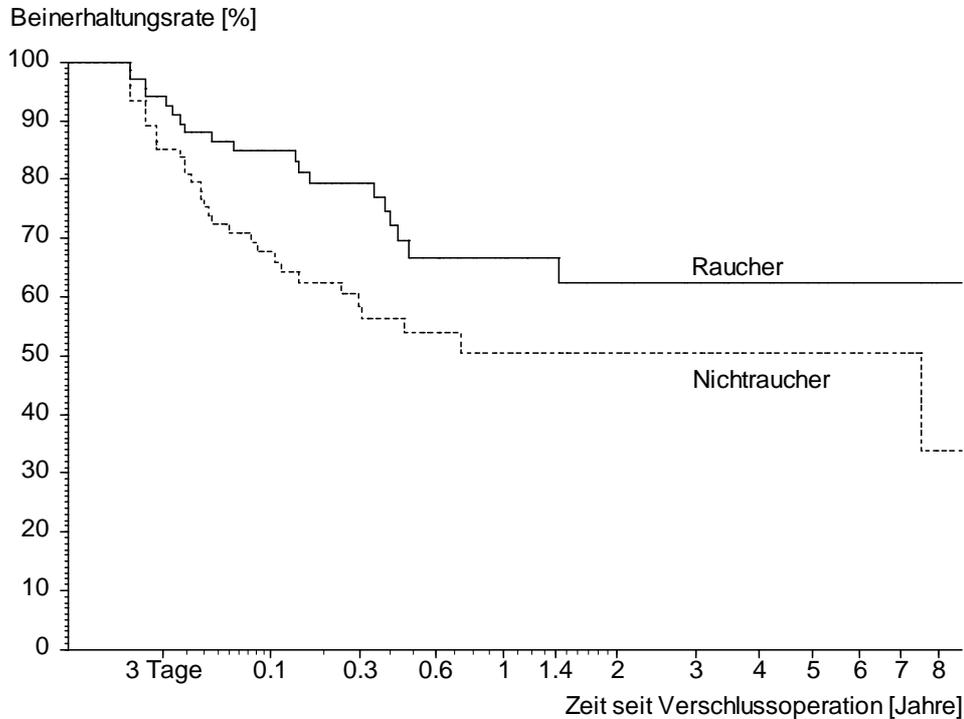
**Abbildung 21,** Beinerhaltungsrate bis zu einem Jahr, Prozentsatz der Patienten ohne Bein-Amputation nach der ersten Bypassverschlussoperation. Prozentsatz der  $n = 141$  Patienten ohne Amputation im Zuge der ersten Verschlussoperation ohne später notwendige Amputation zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, geschätzt nach dem Verfahren von Kaplan und Meier. Die mittlere gepunktete Linie ist die Erhaltungsrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Rate nach oben und unten.

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Beinerhaltungsrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	141	100.0	-	-
3 Tage	140	97.2	95.8	98.6
¼	67	69.6	65.5	73.7
1	31	58.4	53.6	63.3
2	20	55.9	50.6	61.2
3	16	55.9	50.6	61.2
4	11	55.9	50.6	61.2
5	7	55.9	50.6	61.2

**Tabelle 38,** Beinerhaltungsrate. Prozentsatz der Patienten, die zu den genannten Zeiten noch nicht amputiert wurden. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. ab dem 3. Jahr wurde kein Patient im Beobachtungszeitraum mehr amputiert.

#### 4.4.2.2 Nikotinabusus

Auch bei der Beinerhaltungsrate sieht man einen vermeintlichen Vorteil der Raucher gegenüber den Nichtrauchern.



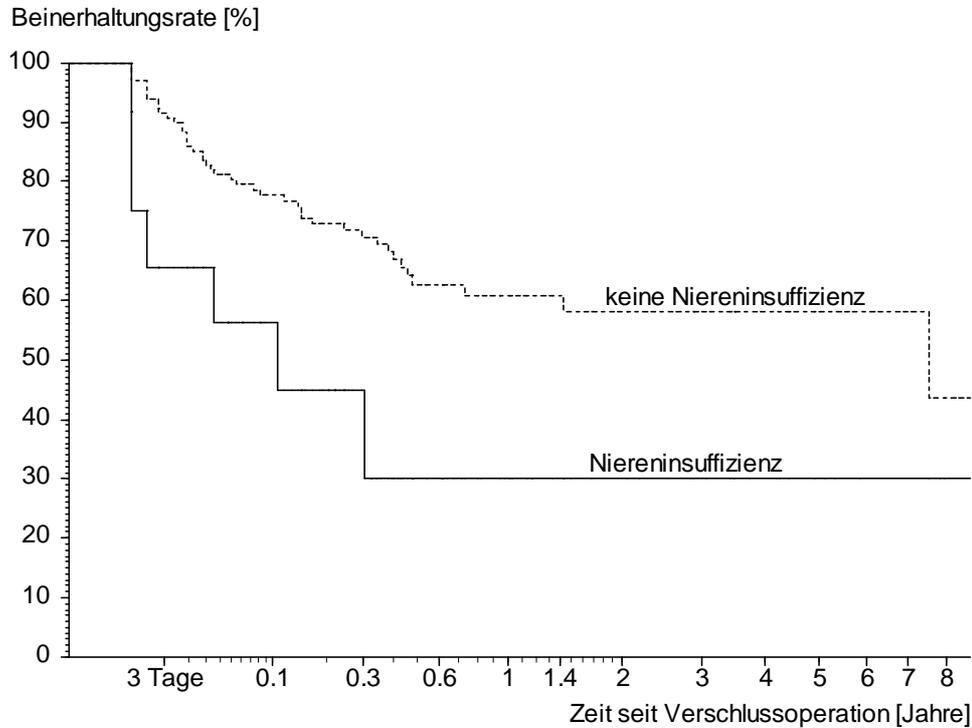
**Abbildung 22**, Beinerhaltungsrate und Rauchverhalten. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht amputiert waren, differenziert nach Rauchern und Nichtrauchern.

Zeit [Jahre]	Nikotinabusus					
	Gesamt n = 141	Raucher n = 67		Nichtraucher n = 74		
	Anzahl	Anzahl	% Beinerhalt	Anzahl	% Beinerhalt	
0	141	67	100.00%	74	100.00%	
3 Tage	140	67	98.51%	73	95.95%	
¼	67	37	79.30%	30	60.52%	
1	31	18	66.60%	13	50.53%	
2	20	14	62.44%	6	50.53%	
3	16	11	62.44%	5	50.53%	
4	11	6	62.44%	5	50.53%	
5	7	3	62.44%	4	50.53%	

**Tabelle 39**, Rauchverhalten und Beinerhaltungsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht amputiertem Bein, aufgeteilt nach Rauchern und Nichtrauchern. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.045^*$  im Log-Rank-Test. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. ab dem 2. Jahr wurde kein Raucher im Beobachtungszeitraum mehr amputiert.

#### 4.4.2.3 Niereninsuffizienz

Patienten mit einer Niereninsuffizienz haben eine signifikant schlechtere Beinerhaltungsrate.



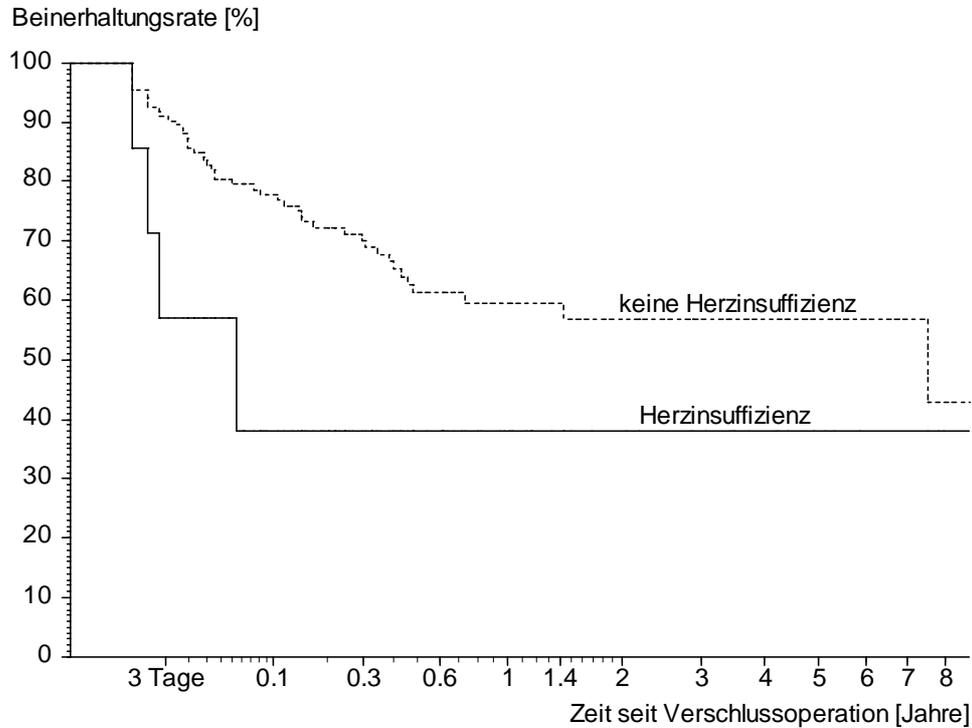
**Abbildung 23**, Beinerhaltungsrate und Niereninsuffizienz. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht amputiert waren, differenziert nach Niereninsuffizienz.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 141 Anzahl	Niereninsuffizienz			
		ja n = 12		nein n = 129	
	Anzahl	Anzahl	% Beierhalt	Anzahl	% Beierhalt
0	141	12	100.00%	129	100.00%
3 Tage	140	11	91.67%	129	97.67%
¼	67	3	45.00%	64	71.81%
1	31	0	30.00%	31	60.86%
2	20	0	30.00%	20	58.21%
3	16	0	30.00%	16	58.21%
4	11	0	30.00%	11	58.21%
5	7	0	30.00%	7	58.21%

**Tabelle 40**, Niereninsuffizienz und Beinerhaltungsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht amputiertem Bein, aufgeteilt nach Niereninsuffizienz. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.0097^{**}$  im Log-Rank-Test. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. ab dem 1. Jahr wurde kein Patient mit Niereninsuffizienz im Beobachtungszeitraum mehr amputiert.

#### 4.4.2.4 Herzinsuffizienz

Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz findet sich eine bedeutend schlechtere Beinerhaltungsrate.



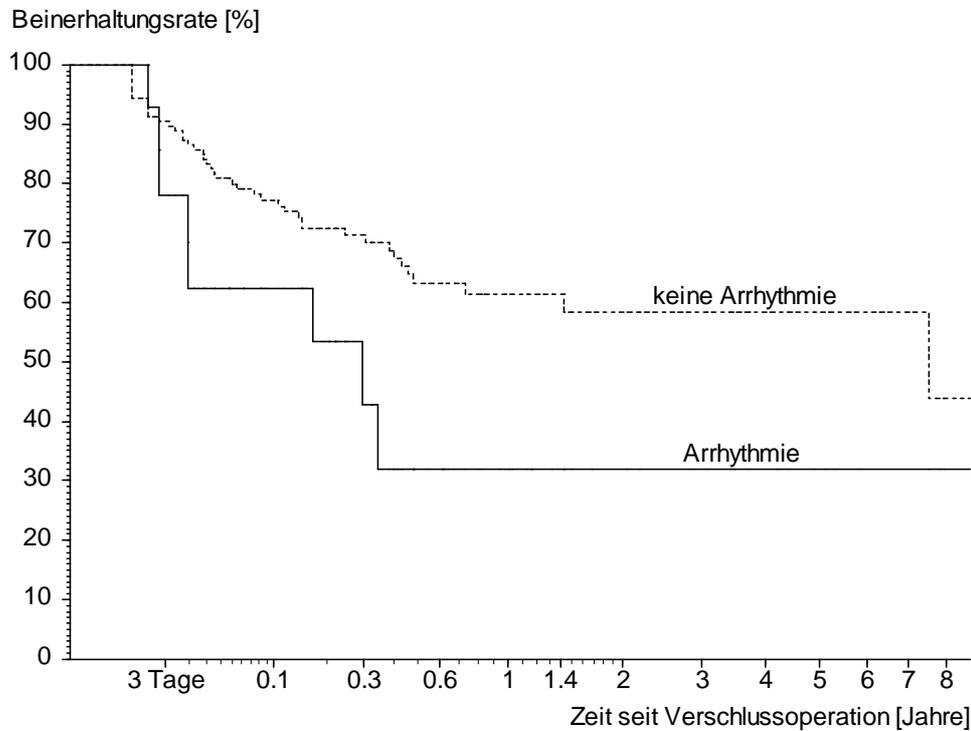
**Abbildung 24**, Beinerhaltungsrate und Herzinsuffizienz. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht amputiert waren, differenziert nach Herzinsuffizienz.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 141 Anzahl	Herzinsuffizienz			
		ja n = 7 Anzahl	% Beinerhalt	nein n = 134 Anzahl	% Beinerhalt
0	141	7	100.00%	134	100.00%
3 Tage	140	6	85.71%	134	97.76%
¼	67	2	38.10%	65	71.16%
1	31	1	38.10%	30	59.48%
2	20	0	38.10%	20	56.89%
3	16	0	38.10%	16	56.89%
4	11	0	38.10%	11	56.89%
5	7	0	38.10%	7	56.89%

**Tabelle 41**, Herzinsuffizienz und Beinerhaltungsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht amputiertem Bein, aufgeteilt nach Herzinsuffizienz. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.046^*$  im Log-Rank-Test. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. nach einem 1/4. Jahr wurde kein Patient mit Herzinsuffizienz im Beobachtungszeitraum mehr amputiert.

#### 4.4.2.5 Arrhythmie

Patienten, die an einer Arrhythmie leiden, haben eine deutlich schlechtere Beinerhaltungswahrscheinlichkeit.



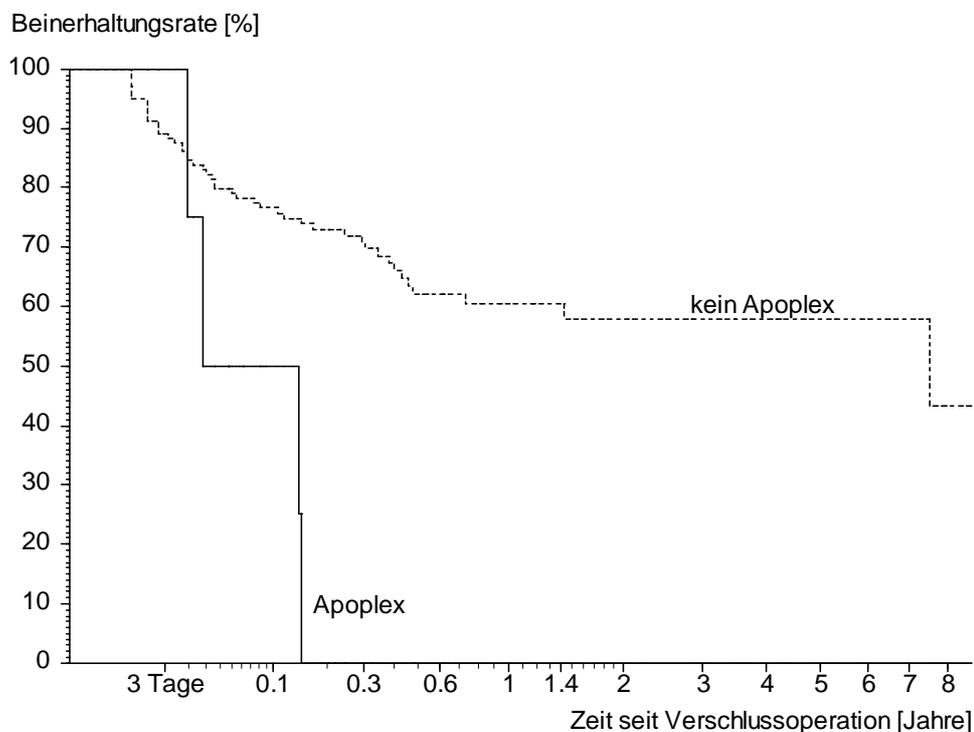
**Abbildung 25, Beinerhaltungsrate und Arrhythmie.** Anteil der Patienten die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht amputiert waren, differenziert nach Arrhythmie.

Zeit [Jahre]	Arrhythmie					
	Gesamt n = 141	ja n = 14		nein n = 127		
	Anzahl	Anzahl	% Beinerhalt	Anzahl	% Beinerhalt	
0	141	14	100.00%	127	100.00%	
3 Tage	140	14	100.00%	126	96.85%	
¼	67	5	53.43%	62	71.29%	
1	31	3	32.06%	28	61.22%	
2	20	1	32.06%	19	58.44%	
3	16	1	32.06%	15	58.44%	
4	11	1	32.06%	10	58.44%	
5	7	1	32.06%	6	58.44%	

**Tabelle 42, Arrhythmie und Beinerhaltungsrate.** Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht amputiertem Bein, aufgeteilt nach Arrhythmie. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.047^*$  im Log-Rank-Test. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. ab dem 1. Jahr wurde kein Patient mit Arrhythmie im Beobachtungszeitraum mehr amputiert.

#### 4.4.2.6 Apoplex

Alle vier Patienten, die in der Anamnese einen Apoplex hatten, litten an einem Sofortverschluss und wurden amputiert.



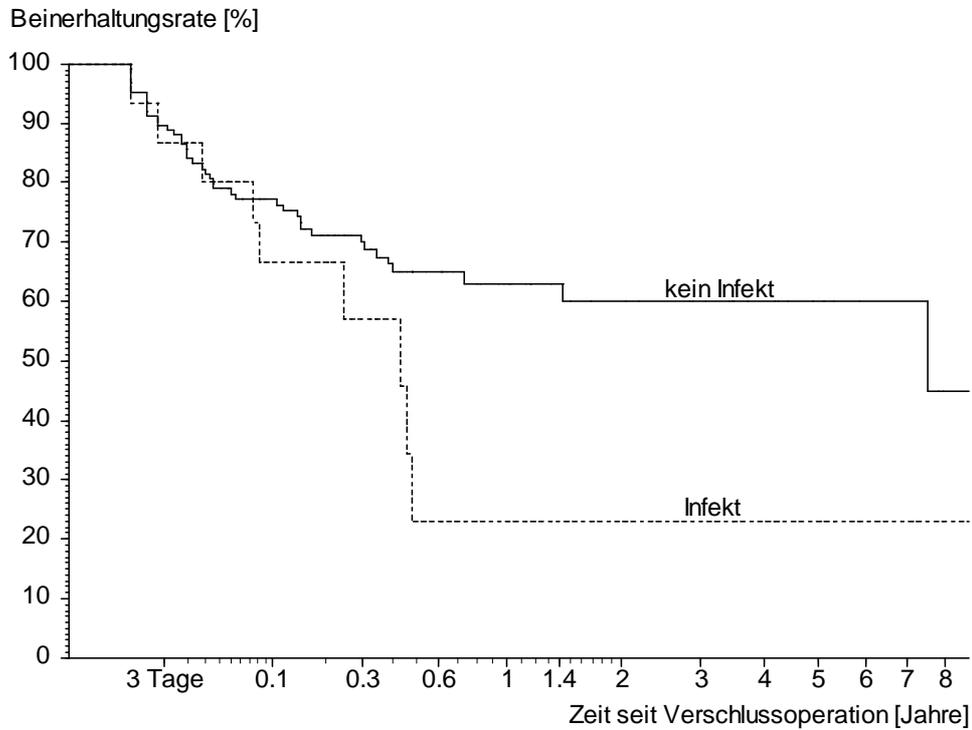
**Abbildung 26**, Beinerhaltungsrate und Apoplex. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht amputiert waren, differenziert nach Patienten mit und ohne Zustand nach Apoplex.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 141 Anzahl	Apoplex	
		ja n = 4 Anzahl	nein n = 137 Anzahl
		% Beinerhalt	% Beinerhalt
0	141	4	100.00
3 Tage	140	4	100.00
¼	67	0	0.00
1	31	0	0.00
2	20	0	0.00
3	16	0	0.00
4	11	0	0.00
5	7	0	0.00

**Tabelle 43**, Apoplex und Beinerhaltungsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht amputiertem Bein, aufgeteilt nach Apoplex. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.0021^{**}$  im Log-Rank-Test. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. nach 3 Tagen wurden alle Patient mit Apoplex im Beobachtungszeitraum amputiert.

#### 4.4.2.7 Bypassinfekt

Lag ein Infekt des Bypasses vor, war die Beinerhaltungsrate deutlich schlechter.



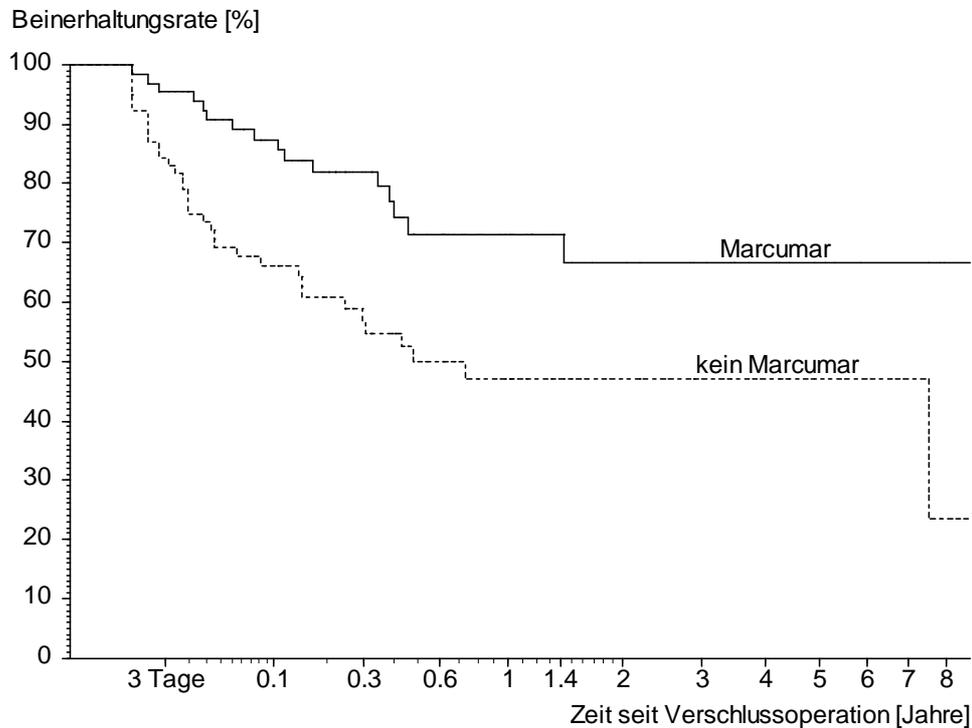
**Abbildung 27**, Beinerhaltungsrate und Bypassinfekt. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht amputiert waren, differenziert nach Infekt.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 141 Anzahl	Infekt			
		nein n = 126		ja n = 15	
	Anzahl	Anzahl	% Beinerhalt	Anzahl	% Beinerhalt
0	141	126	100.00%	15	100.00%
3 Tage	140	125	96.83%	15	100.00%
¼	67	61	71.22%	6	57.14%
1	31	29	62.98%	2	22.86%
2	20	18	59.98%	2	22.86%
3	16	15	59.98%	1	22.86%
4	11	10	59.98%	1	22.86%
5	7	7	59.98%	0	22.86%

**Tabelle 44**, Infekt und Beinerhaltungsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht amputiertem Bein, aufgeteilt nach Infekt bei Bypassverschluss. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.083$  im Log-Rank-Test. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. ab dem 2. Jahr wurde kein Patient mit Bypassinfekt im Beobachtungszeitraum mehr amputiert.

#### 4.4.2.8 Marcumar

Patienten, die marcumarisiert waren, wurden bedeutend seltener amputiert.



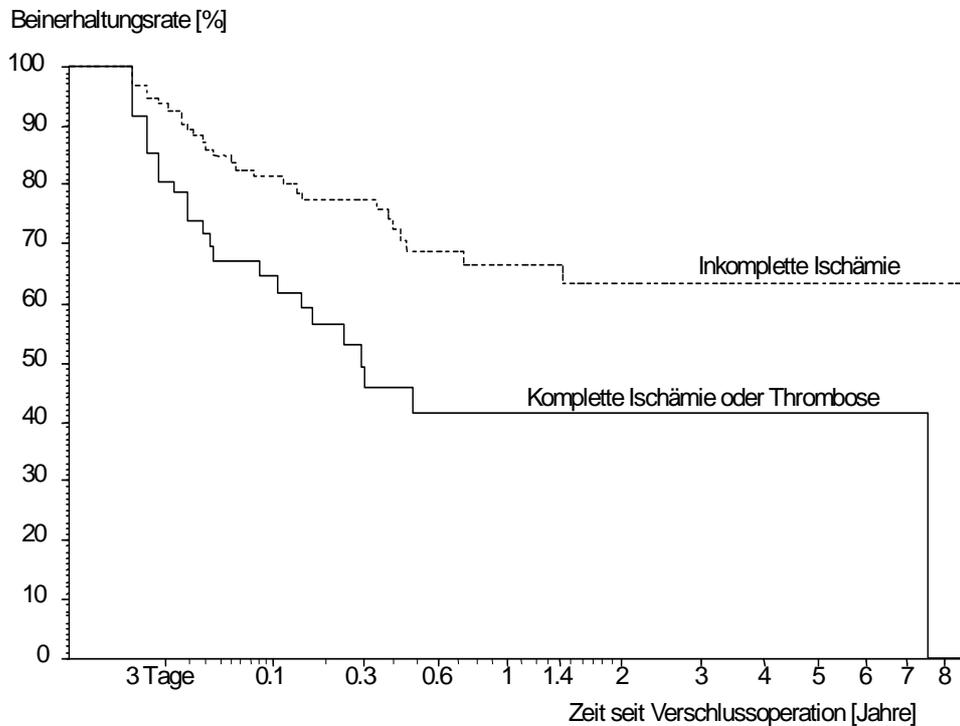
**Abbildung 28**, Beinerhaltungsrate und Marcumar. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht amputiert waren, differenziert nach Marcumar.

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 141 Anzahl	Marcumar			
		ja n = 64 Anzahl	% Beinerhalt	nein n = 77 Anzahl	% Beinerhalt
0	141	126	100.00%	15	100.00%
3 Tage	141	64	100.00%	77	100.00%
¼	140	64	100.00%	76	94.81%
1	67	36	81.92%	31	58.87%
2	31	18	71.46%	13	47.08%
3	20	13	66.69%	7	47.08%
4	16	9	66.69%	7	47.08%
5	11	6	66.69%	5	47.08%

**Tabelle 45**, Marcumar-Theapie und Beinerhaltungsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht amputiertem Bein, aufgeteilt nach Marcumargabe nach Bypassverschluss. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.036^{**}$  im Log-Rank-Test. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. ab dem 3. Jahr wurde kein marcumarisierter Patient im Beobachtungszeitraum mehr amputiert.

#### 4.4.2.9 Klinik bei Verschluss

Beim Vorliegen einer inkompletten Ischämie lag zu jedem Zeitpunkt des Verschlusses eine deutlich niedrigere Amputationsrate vor als bei kompletter Ischämie.



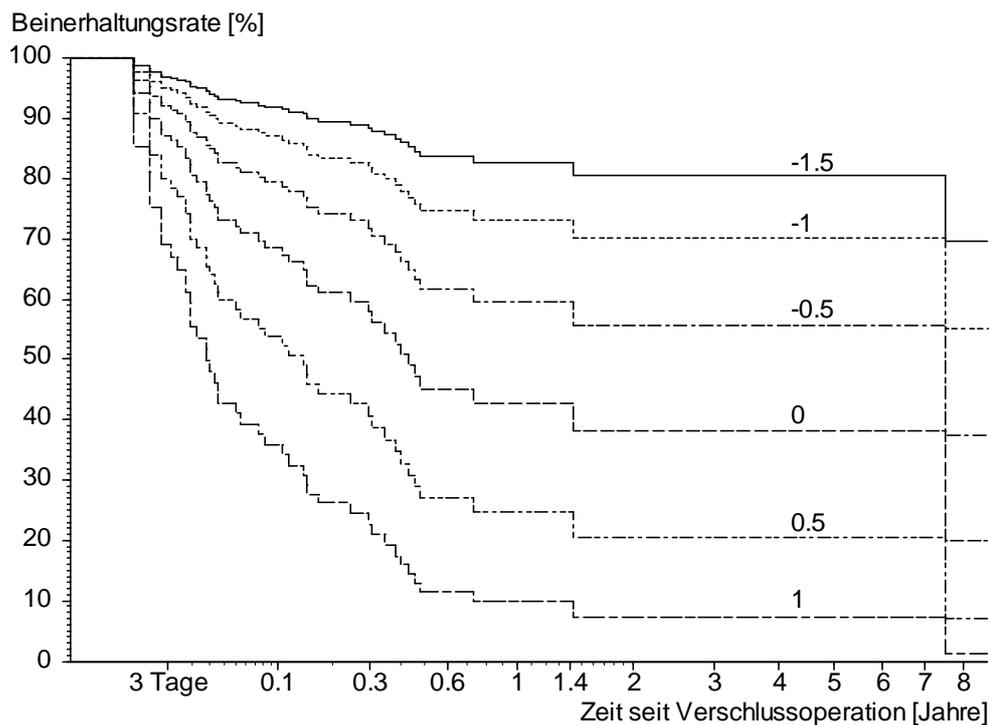
**Abbildung 29,** Beinerhaltungsrate und Klinik bei Verschluss. Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht amputiert waren, differenziert nach kompletter und inkompletter Ischämie/Thrombose.

Zeit [Jahre]	Klinik bei Verschluss					
	Gesamt n = 141	komplett oder Thrombose n = 47		inkomplett n = 94		
	Anzahl	Anzahl	% Beinerhalt	Anzahl	% Beinerhalt	
0	141	47	100.00%	94	100.00%	
3 Tage	140	46	93.62%	94	98.94%	
¼	67	15	52.78%	52	77.51%	
1	31	5	41.17%	26	66.37%	
2	20	3	41.17%	17	63.05%	
3	16	3	41.17%	13	63.05%	
4	11	2	41.17%	9	63.05%	
5	7	2	41.17%	5	63.05%	

**Tabelle 46,** Klinik bei Verschluss und Beinerhaltungsrate. Prozentsatz der Patienten mit zu den genannten Zeiten noch nicht amputiertem Bein, aufgeteilt nach Patienten mit komplettem Verschluss oder Thrombose und inkomplettem Bypassverschluss. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.021^{**}$  im Log-Rank-Test. Die Prozente sind nach Kaplan-Meier geschätzt, d. h. ab dem 1. bzw. 2. Jahr wurde kein Patient mit inkompletter oder kompletter Ischämie/Thrombose im Beobachtungszeitraum mehr amputiert.

#### 4.4.2.10 Multivariate Überlebensstatistik der Beinerhaltung

Das sind 8 prognostisch wirksame Parameter für Patienten, die nach den Kriterien des Kollektivs beim ersten Verschluss nicht amputiert wurden. Diese Prognosekriterien wirken zusammen. Diese Zusammenwirkung wird in einer multivariaten Überlebensstatistik analysiert und ist prognostisch wirksam.



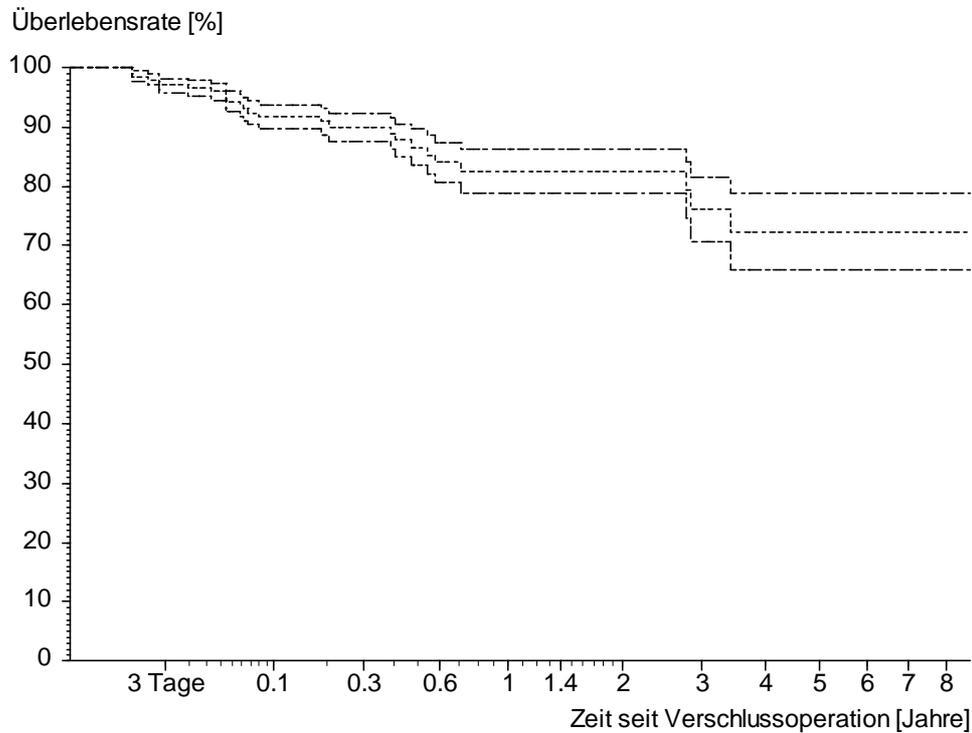
**Abbildung 30**, Beinerhaltungsrate für 9 exemplarische Patienten mit den aufgeführten Prognoseindizes.

Variable	N	Mittelwert	beta	Str( $\beta$ )	p(chi)
Niereninsuffizienz	141	0.085	0.932	0.436	0.033 *
Arrhythmie	141	0.099	0.969	0.402	0.016 *
Apoplex	141	0.028	1.256	0.529	0.018 *
Infekt	141	0.106	0.768	0.380	0.044 *
Marcumartherapie	141	0.454	-0.634	0.309	0.041 *
inkompletter Verschl.	141	0.667	-0.617	0.296	0.037 *

**Tabelle 47**, endgültige Tabelle von 6 prognostischen Variablen, die alle signifikant sind.

Hypertonie, Bypassmaterial, Alter und Geschlecht waren bzgl. der Amputationswahrscheinlichkeit nicht signifikant.

#### 4.4.3. Tod

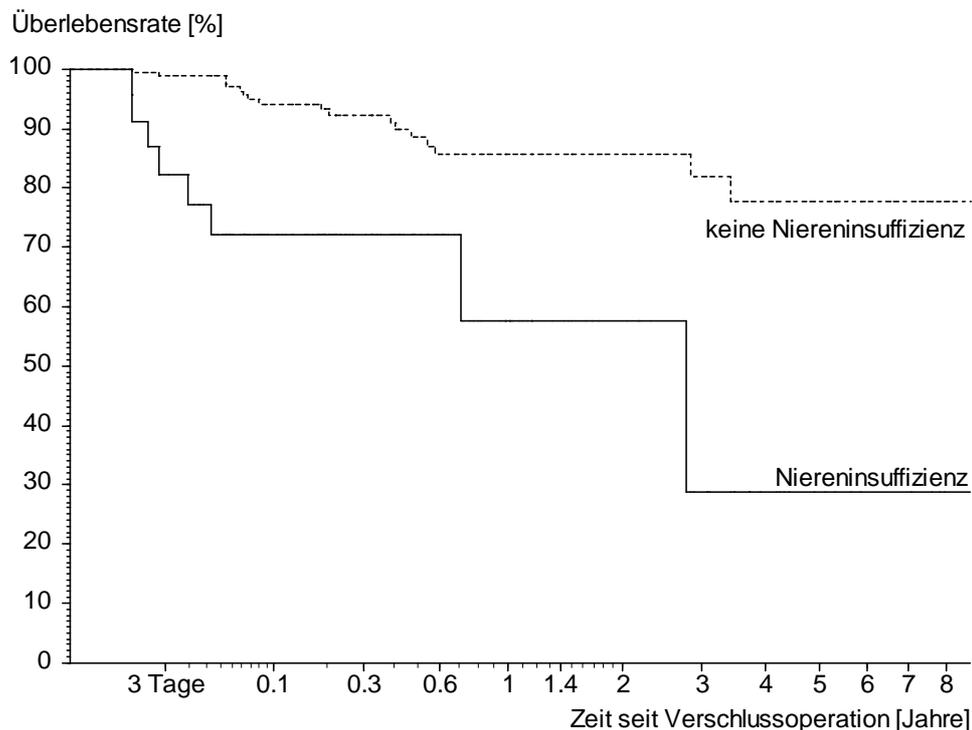


**Abbildung 31**, Überlebensrate nach operiertem Bypassverschluss. Prozentsatz der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt, der auf der x-Achse abzulesen ist, noch am leben ist. Die mittlere gepunktete Linie ist die Überlebensrate, die beiden äußeren Linien begrenzen den 95%-Vertrauensbereich der Überlebensrate nach oben und unten.

Zeit [Jahre]	Anzahl in Beobachtung	Überlebensrate [%]	Untergrenze	Obergrenze
0	202	100.0%	-	-
3 Tage	201	99.5%	99.0%	100.0%
¼	92	90.0%	87.7%	92.4%
1	46	82.5%	78.8%	86.2%
2	30	82.5%	78.8%	86.2%
3	23	76.1%	70.7%	81.6%
4	14	72.3%	65.9%	78.7%
5	9	72.3%	65.9%	78.7%

**Tabelle 48**, Überlebensrate. Prozentsatz der zu den genannten Zeiten überlebenden Patienten, geschätzt nach Kaplan und Meier. Zusätzlich sind Unter- und Obergrenze dieser Prozentsätze aus der Standardabweichung angegeben.

Die Patienten mit Niereninsuffizienz hatten eine signifikant schlechtere Überlebensrate.



**Abbildung 32, Überlebensrate und Niereninsuffizienz.** Anteil der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch leben, differenziert nach Niereninsuffizienz .

Zeit [Jahre]	Gesamt n = 202 Anzahl	Niereninsuffizienz			
		ja n = 23		nein n = 179	
	Anzahl	Anzahl	% Überlebensrate	Anzahl	% Überlebensrate
0	202	23	100.00%	179	100.00%
3 Tage	201	23	95.65%	178	99.88%
¼	92	7	72.14%	85	92.27%
1	46	3	57.71%	43	85.53%
2	30	3	57.71%	27	85.53%
3	23	1	28.86%	22	81.97%
4	14	0	28.86%	14	77.66%
5	9	0	28.86%	9	77.66%

**Tabelle 49, Niereninsuffizienz und Überlebensrate.** Prozentsatz der zu den genannten Zeiten überlebenden Patienten, aufgeteilt nach Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz. Anzahl = Zahl der Patienten, die noch in Beobachtung waren.  $p = 0.000054^{***}$  im Log-Rank-Test.

## 5. Diskussion

Die Bypasstherapie hat bei der pAVK in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Gerade Patienten mit kritischen Durchblutungsstörungen und manifestem Diabetes mellitus profitieren von femoro-distalen Bypässen.<sup>18</sup>

Grundsätzlich sollte man in jedem Fall versuchen, autologe Venen als Bypassmaterial zu gewinnen, da diese im Vergleich zu Kunststoff die besseren Offenheitsraten haben.<sup>8;14;23;32</sup> Gelingt dies nicht, ist ein Kunststoffbypass in jedem Fall eine Alternative, da dieser trotzdem die Chance eines betroffenen Patienten mit kritischen Durchblutungsstörungen erhöht, sein Bein zu erhalten.<sup>23;27;50;55</sup>

Wenn es nach der Implantation zu einem erneuten Verschluss kommt, bietet sich oft eine kritische Situation. Die Symptomatik äußert sich häufig in einer akuten Ischämie mit dringendem Handlungsbedarf. Die hierbei auftretende Problematik wurde hier untersucht.

In dieser Studie wurden 202 Patienten untersucht, die mit infragenualen Kunststoffbypässen (ab fem.-pop. III) versorgt wurden, die im Folgezeitraum mindestens einmal verschlossen waren. Daher beziehen sich die Angaben bezüglich der Offenheit und der Beinerhaltung auf die sekundäre Rate, das heißt nach dem Erstverschluss.

Um die intraindividuelle Korrelation (falsch positive Signifikanzen) zu vermeiden, wurde pro Patient nur ein Bein in die Arbeit aufgenommen.

Ziel der Arbeit war es herauszufinden, warum sich knieübergreifende alloplastische Bypässe wieder verschließen, eine Amputation trotz konservativer, interventioneller und operativen Maßnahmen in den meisten Fällen unausweichlich ist und welche Therapie die besten Erfolgsaussichten aufweist.

Auffällig bei der Analyse der demographischen Daten war, dass Frauen im gesamten Bevölkerungsdurchschnitt seltener als Männer an Hypertonie und Diabetes mellitus erkranken. Wenn diese allerdings an einer pAVK leiden, haben sie signifikant häufiger diese beiden Erkrankungen. Allerdings hatte das Geschlecht prognostisch auf den Verlauf bzw. Beinerhalt keinen bedeutenden Einfluss gezeigt.

Bezüglich der Klinik bei Erstimplantation litten 78% der Patienten an kritischen Durchblutungsstörungen, nämlich 27% an einer AVK im Stadium III und 51% im Stadium IV. Das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert mit dem AVK-Stadium. Je mehr Risikofaktoren ein Patient hatte, desto höher war das Stadium.

Im Stadium IV finden sich signifikant häufiger Diabetiker und signifikant weniger Patienten mit Hypercholesterinämie. Dies würde bedeuten, dass eine Hypercholesterinämie eine untergeordnetere Rolle für den Verlauf spielt, sofern die Anamnesen der Patienten diesbezüglich korrekt erfasst wurden. Des Weiteren findet sich ein signifikant hoher Anteil von Patienten mit Herzinsuffizienz und abgelaufenen Apoplex im Stadium III und IV der AVK. Diese signifikante Häufigkeit von kardio- und cerebrovaskulären Begleiterkrankungen bei Vorliegen einer kritischen Durchblutungsstörungen bei AVK wurde auch von Schulte, K.L. mit 50% und 60% angegeben.<sup>57</sup>

In dieser Arbeit lag auch bei vielen Patienten eine allgemeine Atherosklerose vor. So waren bei 77 Patienten bereits vor Erstimplantation eines Kunststoffbypasses operative bzw. interventionelle Maßnahmen durchgeführt worden, die der Verbesserung des Einstromes, des femoralen Durchflusses oder des Ausstromes dienten. Ferner wurde ein Patient thrombektomiert, und bei zwei Patienten war eine Vorfußamputation nötig (siehe 4.1.6).

Hierbei fiel auf, dass die Patienten mit Nikotinabusus signifikant häufiger voroperiert waren und dies signifikant häufig zum Zwecke der femoralen Durchflussverbesserung. Auffällig ist allerdings auch, dass Raucher im Falle eines Wiederverschlusses eine höhere Offenheitsrate und Beinerhaltungsrate haben als Nichtraucher, was auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet wurde<sup>1)</sup>.

Dies bedeutet allerdings nicht, dass Nikotin für sich gesehen einen positiven Einfluss auf den Verlauf hat. Das scheint vielmehr daran zu liegen, dass die Raucher signifikant jünger waren (durchschnittlich 7,2 Jahre) und weniger schwerwiegende Begleiterkrankungen hatten (siehe 4.1.4, Tabelle 5). Daher ist das Verschlussrisiko vergleichsweise niedrig gegenüber multimorbiden und älteren Patienten.

---

<sup>1)</sup> „Einfluss von Risikofaktoren auf die Offenheitsrate nach PTA – ist Rauchen protektiv?“ – Vortrag auf dem 22. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie 2006 von Heider P, Wolf O, Tietze B, Weiss W, Berger H, Eckstein HH, München, noch nicht publiziert

Im Übrigen lässt sich nicht mehr nachvollziehen, wie viele von den Nichtrauchern früher mal geraucht haben und aufgrund Ihrer Grunderkrankungen aufgehört haben.

Im Rahmen der Erstimplantation eines alloplastischen Bypasses wurde als Einstromgefäß die Arteria femoralis gewählt, lediglich bei einem Patienten musste die Arteria iliaca externa genommen werden. Die distalen Anastomosen waren in 76,7% der Fälle leicht bis hochgradig stenosiert. Der zunehmende Stenosegrad korreliert signifikant mit dem Stadium der AVK, das heißt, je schlechter das AVK-Stadium, desto höher ist der Stenosegrad der Ausstromgefäße.

Als häufigstes Material wurde PTFE gewählt (58,0%). Cuffs bzw. Patches wurden in 40,6% eingebracht, welche hier aber keinen signifikanten Einfluss auf die Offenheits- bzw. Beinerhaltungsrate zeigten. Harris et al. haben allerdings in einer Studie im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren primäre Offenheitsraten von 62% bei femoro-cruralen Bypassen aus ePTFE mit einer Kombination aus arterio-venösen Fisteln und venösen Cuffs im Vergleich zu ePTFE-Prothesen nur mit arterio-venösen Fisteln (28%) und autologe Venen-Bypässe allein (68%) beschrieben<sup>29</sup>. Bellosta et al. haben in einer Studie die Anastomosen bei femoro-tibialen Bypassen untersucht und einen signifikant positiven Einfluss von Venenpatches beschrieben. Sie verglichen autologe Veneninterponate (Composite-Grafts), Venenpatches und vorgefertigte expandierte Anastomosen (Distaflo®). Dabei beschrieben sie sekundäre 4-Jahres-Offenheitsraten nach 48 Monaten von jeweils 31%, 62% und 44%.<sup>9</sup>

Bei der Analyse der Verschlüsse hat sich gezeigt, dass die meisten Bypässe (78,0%) innerhalb des ersten Jahres nach Erstimplantation wieder verschlossen waren, 27,7% sofort (0-3 Tage) und 52,0% im Sinne eines Frühverschlusses (4-365 Tage). Dies entspricht auch in etwa den Erfahrungen, die Quinones-Baldrich et al. beschrieben haben<sup>52</sup> (64% innerhalb des ersten Jahres, davon 56% innerhalb der ersten sechs Monate bei 28 untersuchten Fällen).

Es hat sich gezeigt, dass grundsätzlich bei Verschluss eines Kunststoffbypasses eine sehr schlechte Offenheitswahrscheinlichkeit trotz therapeutischer Maßnahmen besteht. Bereits drei Monate nach der ersten Verschlussoperation waren zwei Drittel (68,8%) erneut verschlossen und weitere 12,3% in den folgenden neun Monaten. Somit waren

mehr als  $\frac{3}{4}$  aller Bypässe innerhalb des ersten Jahres im Sinne eines Sofort- (0-3 Tage) und Frühverschlusses (4-365 Tage) bereits verschlossen. Wobei diese hohe Verschlussrate in dieser Arbeit möglicherweise auf eine großzügige Indikation in „aussichtslosen Fällen“ zurückzuführen ist, bei denen in anderen Kliniken evtl. sofort eine Amputation durchgeführt worden wäre.

Wie schon erwähnt, wurden ausschließlich im Verlauf mindestens einmal verschlossene alloplastische Bypässe untersucht, weshalb sich folgende Aussagen bezüglich der Offenheits- und Amputationswahrscheinlichkeit in der Überlebensstatistik auf die sekundäre Offenheit beziehen (Offenheit ab erstem Verschluss).

Signifikant am längsten blieben im Durchschnitt die Bypässe der Erstimplantation offen, bei denen die Patienten in der Klinik eine inkomplette Ischämie aufwiesen (282,4 Tage), am kürzesten die mit Thrombose einer Arterie (57,5 Tage), was daraus schließen lässt, dass die größte Gefahr für einen Bypass die Thrombosierung eines zuführenden oder abfließenden arteriellen Gefäßes ist. Dies ist ein grundsätzliches Problem bei Implantation eines Kunststoffbypasses, da hierbei nicht nur der Bypass selbst sondern auch meist die benachbarten Gefäße thrombosieren. Dies führt häufig zu der dramatischen Klinik.

Es zeigte sich auch, dass die 18,9% der nach einem Jahr noch offenen Bypässe im Durchschnitt 2,5 Jahre offen geblieben sind. Dabei hat sich auch gezeigt, dass zwar das initiale AVK-Stadium, mehr aber noch die Klinik bei Verschluss signifikant sind (siehe 4.3.4 und 4.4.1.6). Es fiel auf, dass v. a. bei den Spätverschlüssen in den meisten Fällen (53,7%) eine inkomplette Ischämie vorlag, wobei aber auch früh verschlossene Bypässe mit inkompletter Ischämie ähnliche sekundäre Offenheitsraten aufweisen. Das heißt, dass weniger die Art des Verschlusses, sondern vielmehr die Klinik bei Verschluss entscheidend ist, wie auch Bohmig et al. gezeigt haben (primäre 5-Jahres-Offenheit von 85,6% bei Ruheschmerz und Nekrose versus 98,8% bei Belastungsbeschwerden)<sup>10</sup>. Beschrieben ist die schlechte Prognose von kompletter Ischämie auch von Nasr et al.<sup>48</sup> (sekundäre 5-Jahres-Offenheit von 59% bei Gangrän versus 83% bei Ruheschmerz). Im Rahmen einer Studie zur postoperativen Überwachung haben diesen Sachverhalt auch Fasih et al. beschrieben.<sup>26</sup>

Des Weiteren wird bei Eagleton, et al.<sup>22</sup> diesbezüglich die Betrachtung der Einsromqualitäten zur Indikationsstellung in Verbindung mit der Klinik bei Verschluss empfohlen.

Aber nicht nur der Grad der Ischämie, sondern auch das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, sowie das Bypassmaterial und eine Marcumarisierung haben einzeln betrachtet prognostisch signifikanten Einfluss.

Von den 23 betrachteten Fällen mit Niereninsuffizienz waren drei Monate nach Erstverschluss nur noch vier Bypässe (20,4%) und nach einem Jahr noch ein Bypass (5,1%) offen, wohingegen nach einem Jahr noch 20,69% der Bypässe bei Patienten ohne Niereninsuffizienz offen waren. Dieser deutlich negative Einfluss der Niereninsuffizienz wurde auch in der Studie von Wolfle et al. dargestellt.<sup>71</sup>

Noch schlechter ist dies beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Hier war nach drei Monaten von 17 Patienten mit Herzinsuffizienz nur noch ein Bypass (5,9%) offen.

Bei den 23 Patienten mit einer Arrhythmie ist in 83,7% der Fälle der Bypass bereits nach drei Monaten verschlossen (ohne 66,8%). Nach drei Jahren ist kein Bypass von Patienten mit Arrhythmie mehr offen (ohne noch 13,6%).

Dies bedeutet für den Operateur, bei Vorliegen einer Nieren- und/oder Herzinsuffizienz unter Umständen von aufwendigen Maßnahmen abzusehen und im Sinne einer rascheren Rekonvaleszenz frühzeitig zu amputieren.

Des Weiteren beeinflusst auch das Bypassmaterial die Prognose im Hinblick auf Offenheit und Beinerhaltung. Im isolierten Vergleich von PTFE und PTE (Dacron®) findet sich ein signifikant positiver Einfluss von Dacron® ( $p=0,014$ ). Die Offenheitsrate im Beobachtungszeitraum (8 Jahre) lag im Durchschnitt 10% über der von PTFE. Bei Betrachtung des Materials bei Implantation eines neuen Bypasses ist diese sogar durchschnittlich ca. doppelt so hoch. Post et al. haben allerdings keinen wesentlichen Unterschied bezüglich primärer und sekundärer Offenheit hinsichtlich des Bypassmaterials bei 203 untersuchten femoro-poplitealen Bypässen in Ihrer Studie beschrieben.<sup>51</sup> Allerdings haben Devine C. et al. eine signifikante Überlegenheit von Heparin-beschichteten Dacron® beschrieben.<sup>19;20</sup>

Die bedeutendste Signifikanz lag allerdings bei dem betrachteten Parameter „Marcumartherapie“. Hier war die Offenheitsrate bei Patienten, die marcumarisiert waren, im Beobachtungszeitraum im Durchschnitt 2 bis 3mal so hoch ( $p=0,00098$ ). So waren unter

Marcumar nach drei Monaten 42,3%, nach einem Jahr 28,3% und nach drei Jahren noch 21,38% der Bypässe offen (ohne Marcumar 24,7%, 13,4% und 8,3%).

Nach Abwägung der Kontraindikationen sollte jeder Patient nach Bypassverschluss marcumarisiert werden.

Einzelnen betrachtet haben auch ein geringerer Stenosegrad der Einstromgefäße und eine erneute Bypassimplantation als Therapie eine höhere Offenheitsrate, allerdings grenzwertig nicht signifikant. Für Diabetiker, die nicht dialysepflichtig sind, zeigt sich eine geringe negative Tendenz, weswegen Diabetes allein kein Grund ist, eine operative Revaskularisation eines betroffenen Beines nicht anzustreben. Dies haben auch von Wolfle et al. in einer Studie beschrieben<sup>72</sup>.

Auch die Erfahrung des Operateurs spielt eine große Rolle bei den Verschlussraten. So hat sich gezeigt, dass mit abnehmender Erfahrung die Rate der Verschlüsse anstieg, wenn auch nicht signifikant.

Wie in der multivariaten Überlebensstatistik in 4.4.1.10 zu sehen ist, sind eine inkomplette Ischämie bei Verschluss und die Marcumarisierung, aber auch ein Bypass aus Dacron® und das Fehlen einer Herzinsuffizienz signifikante Faktoren, die die Offenheitswahrscheinlichkeit positiv beeinflussen. Anhand dieser multivariaten Überlebensstatistik lässt sich für jeden Patienten ein Prognoseindex errechnen, für den sich die entsprechende Offenheitswahrscheinlichkeit nach evtl. beinerhaltenden revaskularisierenden Maßnahmen in der dazugehörigen Grafik ablesen lässt.

Von den 202 Patienten wurde bei 71 bereits beim ersten Verschluss eine Major-Amputation durchgeführt, deshalb wurde hier bei der Überlebensstatistik die Beinerhaltungsrate die Gesamtzahl der Fälle n=141 betrachtet, und zwar sind das die restlichen Patienten, bei denen beim ersten Verschluss keine Amputation durchgeführt wurde.

Nach einem Jahr war noch bei 31 Patienten das Bein erhalten, im Durchschnitt insgesamt 3,2 Jahre, bei sieben Patienten sogar fünf Jahre. Hierbei gibt es ähnliche Verteilungen wie bei den Offenheitsraten.

Hinsichtlich der Beinerhaltungsraten (Amputationswahrscheinlichkeit) konnte einzeln betrachtet festgestellt werden, dass Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Infekt und/oder Apoplex deutlich schlechter abschneiden, bzw. bei denen man sich eher zur Amputation entschlossen hat.

Auch hier ist der signifikant positive Einfluss von inkompletter Ischämie bei Verschluss und die Marcumarisierung auf die Beinerhaltungswahrscheinlichkeit aber auch der signifikant negative Einfluss bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz feststellbar.

Anhand dieser Daten wurde auch für die Beinerhaltungsraten eine multivariante Überlebensstatistik (siehe 4.4.2.10) erstellt, anhand derer man einen Prognoseindex bzgl. der Beinerhaltungsraten ermitteln kann, und in der Grafik lässt sich die entsprechende Beinerhaltungswahrscheinlichkeit ablesen.

Bezüglich der Letalität der untersuchten Patienten fand sich nur innerhalb der ersten drei Jahre eine deutliche Abweichung von der Normalbevölkerung (hier die bayrische Bevölkerung). Intraoperativ gab es keine Todesfälle. Innerhalb des operativen Aufenthaltes beim ersten Verschluss verstarben innerhalb der ersten zwei Wochen 2,0%, nach einem Monat waren weitere 4,5% und nach einem Jahr insgesamt 9,1% verstorben, was 80% aller ermittelten Todesfälle entspricht.

Auffällig war, dass lediglich die Patienten mit Niereninsuffizienz einen signifikant hohen Anteil an den 25 Todesfällen haben. Hier sind zwei von 22 niereninsuffizienten Patienten (9,1%) innerhalb von zwei Wochen verstorben, insgesamt sieben (31,8%) innerhalb der ersten zwei Jahre nach Verschlussoperation, was auch tendenziell den Ergebnissen von Wolfle et al. in Ihrer Studie entspricht (21% innerhalb von 2 Jahren)<sup>71</sup>.

Auch der Anteil von Patienten mit Herzinsuffizienz an den ermittelten Todesfällen ist, wenn auch nicht signifikant, überproportional hoch (5 von 25,2%). So sind vier von 19 herzinsuffizienten Patienten innerhalb der ersten drei Wochen verstorben, der letzte nach knapp zehn Monaten. Das heißt, dass 26,3 % aller herzinsuffizienten und 36,4% aller niereninsuffizienter Patienten im Verlauf verstorben sind, was im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine äußerst hohe Quote ist. Somit ist zu überlegen, ob man diesen Patientenklientel noch eine belastende, Lebensqualität mindernde operative Beinerhaltungsmaßnahme zukommen lässt, oder ob es nicht besser ist, diese gleich zu amputie-

ren. Eine unmittelbare Amputation erfolgte nur bei drei nieren- und bei vier herzinsuffizienten Patienten, bei allen anderen wurde eine operative Revaskularisierung versucht.

Die grundsätzliche Bedeutung einer Antikoagulation bei Gefäßersatz, v. a. bei Kunststoffprothesen ist schon oft beschrieben worden und nicht mehr von der Hand zu weisen, weshalb diese seit einiger Zeit Standard in der poststationären Prophylaxe geworden ist. Nach wie vor umstritten ist die Art der Antikoagulation, ob mit Thrombozytenaggregationshemmern oder mit Vitamin-K-Antagonisten.

In dieser Arbeit wurde allen Patienten während des gesamten Krankenhausaufenthaltes niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe verabreicht. Lediglich bei zwei Patienten wurde eine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) beschrieben. Postoperativ haben 116 Patienten (57,4%) Aspirin (ASS) und 71 (35,2%) Marcumar zur Antikoagulation erhalten. 14 (6,9%) wurden mit Dusodril und einer (0,5%) mit Liquemin therapiert.

Ballard et al. haben in ihrer Arbeit über das chirurgische Management der kritischen Extremitätenischämie die Wichtigkeit einer grundsätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung bei allen peripheren Bypässen beschrieben.<sup>6</sup> Diese ist laut den Autoren bei allen infrainguinalen Bypässen indiziert, die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nur bei entsprechend strenger Indikation unter Berücksichtigung der Blutungsrisiken und Kontraindikationen.

Bucek et al. analysierten die Antikoagulationstherapie von Bypassimplantation über die Dauer des Krankenhausaufenthaltes bis hin zur Dauertherapie poststationär. Dabei stellten sie fest, dass die niedermolekulare Heparinisierung peri- und postoperativ die beste Alternative der Antikoagulation und Thromboseprophylaxe nach Bypassoperation darstellt. Poststationär schrieben sie Aspirin positive Effekte nach Implantation von infrainguinalen PTFE-Prothesen zu, zumal es gleichzeitig kardioprotektiv wirkt. Bei autologen Venenimplantaten beschrieben sie eine Verbesserung der Langzeitoffenheit durch Ticlopidin.<sup>12</sup>

Auch McMillan et al. erachten es bei infragenualen PTFE-Bypässen als sinnvoll, perioperativ und während der Hospitalisation niedermolekulares Heparin zu verabreichen (anstatt der intravenösen unfraktionierten Heparinisierung) und anschließend auf Thrombozytenaggregationshemmern oder Vitamin-K-Antagonisten zu wechseln.<sup>43</sup>

Bei der Frage zur operativen Therapie eines Kunststoffbypass-Re-Verschlusses ist neben der Klinik bei Verschluss gerade der bedeutende Einflussfaktor einer Antikoagulationstherapie mit Marcumar in dieser Studie deutlich geworden.

Schon 1992 haben Kretschmer et al. eine signifikant längere Offenheit von femoropoplitealen Bypässen unter Marcumartherapie beschrieben.<sup>35</sup>

In einer holländischen Multicenterstudie wurde die postoperative Antikoagulationstherapie mit Aspirin und der oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nach infrainguinaler Bypassimplantation untersucht. Dabei wurde beschrieben, dass die Gabe von oralen Antikoagulantien zur Prophylaxe von Bypassverschlüssen bei Venenbypässen besser sei als Aspirin (ASS), wohingegen bei Kunststoffbypässen Aspirin der Vorzug gegeben werden sollte, v. a. wegen des geringeren Blutungsrisikos.<sup>1</sup>

Bezüglich femoropoplitealer PTFE-Bypässe haben Jackson et al. eine geringere Verschlussrate bei einer Kombinationstherapie von Aspirin mit Warfarin als bei reiner Aspiringabe beschrieben. Allerdings konnte die von autologen Bypässen nach wie vor nicht erreicht werden.<sup>33</sup>

Wie oben schon erwähnt kam in dieser Arbeit ganz klar der signifikante Vorteil einer Antikoagulationstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten (hier Phenprocoumon als Marcumar) sowohl in der Offenheits- als auch der Amputationsrate bei operativer Revaskularisation nach Verschluss eines Kunststoffbypasses zum Vorschein. So war der Anteil der offenen Bypässe im Beobachtungszeitraum unter Marcumar 2-3mal so hoch als ohne, die Amputationsrate war ohne Marcumar durchschnittlich 1,5mal so hoch.

Laborchemisch wird zur Überwachung der Quick-Wert bzw. die International Ratio (INR) zugrunde gelegt. Bezüglich des Richtwertes haben Tangelder et al. in einer Studie herausgefunden, dass bei oraler Antikoagulationstherapie zur Verschlussprophylaxe nach Implantation von infrainguinalen Bypässen die optimale Einstellung bei INR-Werten zwischen 3 und 4 liegt.<sup>63</sup>

Neben dem signifikant eindeutig positiven Einfluss auf den Verlauf unter Antikoagulationstherapie mit Marcumar finden sich weitere Einflussfaktoren, die, wenn auch in dieser Arbeit nicht eindeutig signifikant, die Prognose verbessern. So haben die Patienten, die mit Katheterlyse behandelt wurden, eine bessere Offenheitswahrscheinlichkeit als die operativ versorgten Patienten. In dieser Arbeit wurden nur zwei Patienten lysiert.

Inzwischen werden in der Universitätsklinik Würzburg vermehrt Patienten auf diese Weise behandelt, um die Ergebnisse zu verbessern, da die Demaskierung der zugrunde liegenden Ursache ein gezielteres Vorgehen erlaubt.<sup>40;66</sup>

Des Weiteren finden sich auch in der Literatur zusätzlich zu den bekannten Lysetherapien auch neuere vielversprechende Methoden wie z. B. die Iloprost-Infusion (Prostaglandin) bei Diabetikern, die unter pAVK leiden<sup>45</sup> oder auch die Wiedereröffnung der Stammarterie bzw. des Bypasses durch hyperthermische Perfusion fibrinolytischer Medikamente<sup>47</sup>.

Ferner zeigt sich auch eine positive Tendenz bei Verwendung von Cuffs und Patches und die Anlage von arterio-venösen Fisteln, beschrieben von Syrek<sup>62</sup> und Harris<sup>29</sup>.

Weiterhin scheinen auch die Art und der Ort der Anastomosenanlage auf die Offenheit Einfluss zu nehmen, wenn auch in dieser Studie hier nicht signifikant. Dies wurde auch in den Arbeiten von Bellosta et al.<sup>9</sup> und Heise et al.<sup>30</sup> beschrieben.

Bezüglich des Bypassmaterials fand sich in dieser Studie eine leichte Überlegenheit von Dacron®. Ein noch deutlicher Unterschied wurde von Devine et al. bei Verwendung von heparinbeschichtetem Dacron® beschrieben, die dem PTFE ein erhöhtes Amputationsrisiko bei Verschluss zuschreiben.<sup>19;20</sup> Dagegen wurden gute Ergebnisse des neueren modifizierten PTFE (=Distaflo-PTFE) in der Studie von Alcocer et al. aufgezeigt, bei der zusätzlich alle Patienten, die einen infragenaalen Bypass erhalten haben, einer Warfarin-Prophylaxe unterzogen wurden.<sup>4</sup>

Zur Prävention eines Verschlusses bzw. Wiederverschlusses sind regelmäßige klinische und sonographische (Duplex-) Kontrollen sinnvoll, um frühzeitig Stenosen zu erkennen und zu behandeln, bevor es zu einem Verschluss nach Bypassimplantation kommt. Gerade bei den thrombogenen Kunststoffbypassen ist dies besonders wichtig.<sup>26</sup>

## 6. Zusammenfassung

**Einleitung:** In der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) hat die Implantation von Kunststoffprothesen einen festen Stellenwert. Allerdings weisen diese, im Vergleich zur Eigenvene, eine höhere Thrombogenität, Infekt- und damit auch Verschlussrate auf. Im Falle eines Bypassverschlusses ist die Extremität häufig gefährdet und es ergibt sich ein unmittelbarer Handlungsbedarf. Ziel der hier dargestellten Untersuchung war es, über einen bestimmten Zeitraum alle Fälle mit Bypassverschluss zu erfassen, um prognostische Kriterien und ein optimiertes Management dieser Patienten herauszuarbeiten.

**Material und Methoden:** Anhand der MS-Access-Gefäßdatenbank der Abteilung für vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie der Universitätsklinik Würzburg wurden alle Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.1993 bis zum 31.12.2001 wegen eines Bypassverschlusses nach kniegelenks-überschreitender Rekonstruktion vorstellig wurden, erfasst und anhand der Aktenlage analysiert.

Dabei wurden folgende Daten in die Untersuchung miteinbezogen: demographische Aspekte, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Voroperationen, Medikation, Symptomatik und Indikation zur Erstoperation sowie zum Verschlusszeitpunkt, Umstände der Operation/Behandlung (Notfall, Operateur, Dauer, angewandtes Verfahren) und Verlaufsdaten (Komplikationen, Letalität, Offenheits- und Amputationsrate). Diese Daten wurden zunächst in eine MS-Excel-Tabelle eingelesen und dann mit Hilfe der SPSS-Software ausgewertet. Hierzu wurden der Chi-Quadrat-Test (exakt nach Fisher und Yates bzw. Mehta und Patel), der U-Test nach Mann und Whitney (Rangsummentest), die Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis, die Rangkorrelation nach Kendall und die Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier sowie die daraus resultierende multivariate Überlebensstatistik nach dem „Proportional Hazards“-Modell von Cox verwendet.

**Ergebnisse:** Im genannten Zeitraum wurden 202 Patienten an einem solchen Bypassverschluss behandelt. Aus statistischen Gründen wurde in den Fällen, in denen im Verlauf beide Beine betroffen waren, das zweite ausgeschlossen. Bei 78% (n=157) dieser Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstimplantation eine chronisch-kritische Ischämie vor

(21% AVK Stadium III, 51% Stadium VI), was auch mit dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und Herzinsuffizienz korrelierte. Insgesamt waren bei 76 Patienten ein- bzw. durchflussverbessernde Maßnahmen der Arterie femoralis superficialis vor der Erstimplantation durchgeführt worden, bei Rauchern signifikant häufiger, die allerdings auch bedeutend jünger waren. Bei 75% (n = 154) der Bypässe waren die distalen Anastomosen in Bereich der A. poplitea III, A. tibialis anterior und des Truncus tibiofibularis erfolgt, wobei auch der Stenosegrad der distalen Anschlussgefäße mit dem AVK-Stadium korrelierte. Es zeigte sich, dass mehr als 75% (n = 161) der Bypässe sich innerhalb eines Jahres wieder verschlossen hatten, 27,7 % sofort (0-3 Tage), 52,0% im Sinne eines Früh- (4-365 Tage) und 20,3% im Sinne eines Spätverschlusses (> 1 Jahr). 30,2% (n = 61) der Patienten mussten beim ersten Verschluss bereits major-amputiert werden, bei allen anderen wurden überwiegend operative Revaskularisierungsmaßnahmen durchgeführt, davon erhielten 34 einen neuen Bypass. Eine solche Operation wurde um so häufiger ausgeführt, je später der Verschluss auftrat.

Die Offenheitsrate lag nach 1 Jahr bei 18,9% und nach 3 Jahren bei 13,1%, die Bein-erhaltungsrate bei 58,4% bzw. 55,9%. In der multivariaten Analyse konnte festgestellt werden, dass eine Antikoagulation mit Marcumar, die Verwendung von Polyester (Dacron®) und die Erfahrung des Operateurs einen positiven Einfluss hatten. Dagegen verschlechterte sich die Prognose hinsichtlich Letalität, Offenheit und Bein-erhalt bei Vorliegen einer Herz- und/oder Niereninsuffizienz signifikant.

Aus den erhobenen Daten konnte ein Prognoseindex ermittelt werden: In Verbindung mit der Ausprägung der Begleiterkrankungen und des Allgemeinzustandes des Patienten kann abgeschätzt werden, ob eine weitere Bein-erhaltende Operation sinnvoll ist oder eine großzügige Indikation zur Amputation gestellt werden sollte.

**Diskussion:** Der Verschluss eines Kunststoffbypasses mit distaler Anastomose unterhalb des Kniegelenks geht mit einer sehr ungünstigen Prognose einher. Anhand des hier vorgestellten Prognoseindex soll es dem Behandelnden erleichtert werden, eine Entscheidung zu treffen, inwiefern weiterführende Maßnahmen indiziert sind, oder ob der Patient eher von einer Beinamputation profitiert. Eine Marcumarisierung nach erfolgreicher Behandlung eines solchen Verschlusses sollte generell empfohlen werden.

Weiterhin ist zu diskutieren, ob nicht eine Optimierung der Ergebnisse (in geeigneten Fällen) mit der Durchführung einer intra-arteriellen Lyse zur Demaskierung der zugrunde liegenden Ursache und anschließender gezielter Beseitigung dieser Läsion zu erreichen wäre. Um die Resultate generell zu verbessern, wäre sicher auch eine regelmäßige Ultraschallkontrolle der Prothesen sinnvoll, um einen drohenden Verschluss („failing graft“) durch eine rechtzeitige Intervention zu verhindern.

## **7. Beantwortung der Fragestellung**

### **Fragestellung I:**

#### **Wie ist die Prognose bezüglich der Offenheit bzw. des Beinerhaltes bei Verschluss eines femoro-distalen Kunststoffbypasses?**

Die Prognose des Bypassverschlusses ist ungünstig. Bei Verschluss eines femoro-distalen Kunststoffbypasses wurden 71 von 202 Patienten mit Erstverschluss sofort amputiert. Auch nach revaskularisierenden Maßnahmen bis hin zur Implantation eines neuen Bypasses wurden nach Kaplan-Meier 30,4% der nicht primär amputierten Patienten in den ersten drei Monaten nach Erstverschluss amputiert und bis zu einem Jahr weitere 11,2%. Nach einem Jahr hatten demnach von den primär nicht amputierten Patienten nur noch 58,4% das betroffene Bein erhalten, allerdings wurden bei diesen bis 5 Jahre nur noch 2,5% amputiert.

Somit verbessert sich bei einem Spätverschluss die Prognose deutlich, was auf eine sorgfältige Indikationsstellung hinweist, um Frühverschlüsse zu vermeiden.

Bezüglich der Letalität haben vor allem herz- und niereninsuffiziente Patienten eine äußerst schlechte Prognose (Letalität von 26% und 36% im Beobachtungszeitraum).

### **Fragestellung II:**

#### **Gibt es Faktoren, die eine Amputation bei Bypassverschluss wahrscheinlich machen (und damit eine Bypassrevision nicht erfolgversprechend ist)?**

Das Vorliegen von dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, kompletter Ischämie bei Erstverschluss, Herzrhythmusstörungen und eines bereits abgelaufenen Apoplex sind prognostisch ungünstige Faktoren und machen eine Amputation sehr wahrscheinlich, v. a. wenn mehrere Faktoren gleichzeitig bei einem Patienten vorliegen. Bei kardialen und vaskulären Grunderkrankungen sowie bei Niereninsuffizienz liegt in den meisten Fällen eine komplette Ischämie vor. Je länger ein Bypass offen geblieben war, desto häufiger lag bei Verschluss eine inkomplette Ischämie vor. Das heißt, dass weniger die Art des Verschlusses sondern vielmehr die Klinik bei Verschluss entscheidend für das Ergebnis ist. Ferner spielen die Erfahrung des Operateurs und das verwendete Bypassmaterial ebenfalls eine Rolle, die sich in der Statistik als weniger relevant darstellten.

### **Fragestellung III:**

#### **Welche Therapie weist die besten Ergebnisse auf?**

Die Art der Therapie bei Verschluss eines Kunststoffbypasses ist in erster Linie von der Art der Klinik bei Verschluss und den Begleiterkrankungen abhängig.

Liegt zum Zeitpunkt des Verschlusses eine komplette Ischämie vor, ist die Wahrscheinlichkeit nach operativer Revaskularisation des Beinerhaltes sehr gering, noch dazu, wenn die Patienten prognostisch ungünstige Begleiterkrankungen (Nieren-, Herzinsuffizienz und/oder Herzrhythmusstörungen) oder einen Bypassinfekt haben. Bei Versagen konservativer und minimal invasiver Maßnahmen würde durch eine zeitige Amputation den Patienten ein langer klinischer und Lebensqualität mindernder Leidensweg erspart bleiben, an dessen Ende dann doch in den meisten Fällen der Verlust des Beines oder gar des Lebens steht. Hierzu kann sowohl der Prognoseindex in 4.4.1.10 als auch der in 4.4.2.10 hilfreich bezüglich der Indikationsstellung sein. In jedem Fall sollte versucht werden, eine geeignete Eigenvene zu finden, um diese als erneuten Gefäßersatz zu verwenden. Wird versucht, das Bein durch operative revaskularisierende Maßnahmen mittels Implantation eines Kunststoffbypasses zu erhalten, sollte bei entsprechend fehlenden Kontraindikationen eine Antikoagulantientherapie mit Marcumar durchgeführt werden, da diese die Offenheitswahrscheinlichkeit (2-3mal höher) und Amputationsrate (um 30 % niedriger) günstig beeinflusst.

Bei inkompletter Ischämie sollte zunächst der minimal invasive Weg der PTA mit Lyse versucht werden. Versagt dies, kann eine operative Sanierung bis hin zur Neuimplantation eines Bypasses versucht werden, allerdings unter Abwägung der prognostisch ungünstig beeinflussenden Faktoren.

Unumgänglich ist eine regelmäßige Überwachung und Kontrolle klinischer und sonographischer Parameter (Duplex), um eine Restenosierung rechtzeitig zu erkennen und entsprechend zu therapieren.

## Literatur

1. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. *Lancet* 2000;355:346-51.
2. Management of peripheral arterial disease (PAD). TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *Int.Angiol.* 2000;19:I-304.
3. Akers DL, Du YH, Kempczinski RF. The effect of carbon coating and porosity on early patency of expanded polytetrafluoroethylene grafts: an experimental study. *J.Vasc.Surg.* 1993;18:10-15.
4. Alcocer F, Jordan WD, Jr., Wirthlin DJ, Whitley D. Early results of lower extremity infrageniculate revascularization with a new polytetrafluoroethylene graft. *Vascular.* 2004;12:318-24.
5. Ao PY, Hawthorne WJ, Vicaretti M, Fletcher JP. Development of intimal hyperplasia in six different vascular prostheses. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2000;20:241-49.
6. Ballard JL, Mills JL, Sr. Surgical management of critical limb ischemia. *Tech.Vasc.Interv.Radiol.* 2005;8:169-74.
7. Begovac PC, Thomson RC, Fisher JL, Hughson A, Gallhagen A. Improvements in GORE-TEX vascular graft performance by Carmeda BioActive surface heparin immobilization. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2003;25:432-37.
8. Belkin M, Conte MS, Donaldson MC, Mannick JA, Whittemore AD. Preferred strategies for secondary infrainguinal bypass: lessons learned from 300 consecutive reoperations. *J.Vasc.Surg.* 1995;21:282-93.

9. Bellosta R, Luzzani L, Carugati C, Melloni C, Sarcina A. Which distal anastomosis should be used in PTFE femoro-tibial bypass? *Cardiovasc.Surg.(Torino)* 2005;46:499-503.
10. Bohmig HJ, Zeidler G, Schwierz T, Loy E. 20 Jahre orthograde Venen-Bypass für infrainguinale arterielle Rekonstruktionen. *Chirurg* 1995;66:120-26.
11. Bollinger A. Funktionelle Angiologie, Auflage 1979, Thieme
12. Bucek RA, Schnurer G, Ahmadi A, Polterauer P, Kretschmer G, Minar E. The role of antithrombotic therapy on the patency of peripheral bypasses. *Vasa* 2000;29:163-67.
13. Carrel A. Results of the transplantation of blood vessels, organs and limbs. *J.Amer.Med.Ass.* 1908;58:1662-67.
14. Cavillon A, Mellièrè D, Allaire E, Blancas AE, Berrahal D, Desgranges P *et al.* Are femoro-infrapopliteal bypasses worthwhile for limb salvage? *J.Cardiovasc.Surg.(Torino)* 1998;39:267-72.
15. Chen C, Hughes JD, Mattar SG, Ku DN, Lumsden AB. Time-course study of intimal hyperplasia in the endarterectomized canine artery. *J.Surg.Res.* 1997;67:106-12.
16. Clowes A, Kohler T. Anatomy, Physiology and Pharmacology of the Vascular Wall. A comprehensive Review, vol. 4. Auflage, Vascular Surgery ed. Philadelphia: 2001. p. 35-38.
17. Clowes AW, Reidy MA. Prevention of stenosis after vascular reconstruction: pharmacologic control of intimal hyperplasia - a review. *J.Vasc.Surg.* 1991;13:885-91.

18. Debus ES, Timmermann W, Sailer M, Schmidt K, Franke S, Thiede A. Arterial reconstruction in diabetes and peripheral arterial occlusive disease: results in 192 patients. *Vasa* 1998;27:240-43.
19. Devine C, Hons B, McCollum C. Heparin-bonded Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypass grafting: a multicenter trial. *J.Vasc.Surg.* 2001;33:533-39.
20. Devine C, McCollum C. Heparin-bonded Dacron or polytetrafluoroethylene for femoropopliteal bypass: five-year results of a prospective randomized multicenter clinical trial. *J.Vasc.Surg.* 2004;40:924-31.
21. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J.Vasc.Surg.* 2000;31:S1-S296.
22. Eagleton MJ, Illig KA, Green RM, Ouriel K, Riggs PN, DeWeese JA. Impact of inflow reconstruction on infrainguinal bypass. *J.Vasc.Surg.* 1997;26:928-36.
23. Eagleton MJ, Ouriel K, Shortell C, Green RM. Femoral-infrapopliteal bypass with prosthetic grafts. *Surgery* 1999;126:759-64.
24. Edwards WH, Jr., Martin RS, III, Jenkins JM, Edwards WH, Sr., Mulherin JL, Jr. Primary graft infections. *J.Vasc.Surg.* 1987;6:235-39.
25. Erickson CA, Towne JB, Seabrook GR, Freischlag JA, Cambria RA. Ongoing vascular laboratory surveillance is essential to maximize long-term in situ saphenous vein bypass patency. *J.Vasc.Surg.* 1996;23:18-26, discussion.
26. Fasih T, Rudol G, Ashour H, Mudawi A, Bhattacharya V. Surveillance versus nonsurveillance for femoro-popliteal bypass grafts. *Angiology* 2004;55:251-56.

27. Feinglass J, Kaushik S, Handel D, Kosifas A, Martin GJ, Pearce WH. Peripheral bypass surgery and amputation: northern Illinois demographics, 1993 to 1997. *Arch.Surg.* 2000;135:75-80.
28. Goyanes J. Nuevos trabajos de cirugía vascular, substitucion plastica de las artérias por las venas o arterioplastia venosa aplicada como nuevo metodo al tratamiento de los aneurismas. *Siglo.Med.* 1906;83:546-61.
29. Harris PL, Bakran A, Enabi L, Nott DM. ePTFE grafts for femoro-crural bypass--improved results with combined adjuvant venous cuff and arteriovenous fistula? *Eur.J.Vasc.Surg.* 1993;7:528-33.
30. Heise M, Schmidt S, Kruger U, Ruckert R, Rosler S, Neuhaus P *et al.* Flow pattern and shear stress distribution of distal end-to-side anastomoses. A comparison of the instantaneous velocity fields obtained by particle image velocimetry. *J.Biomech.* 2004;37:1043-51.
31. Hennes N, Sandmann W, Torsello G, Kniemeyer HW, Grabitz K. [Infection of a vascular prosthesis - a retrospective analysis of 99 cases]. *Chirurg* 1996;67:37-43.
32. Jackson MR, Belott TP, Dickason T, Kaiser WJ, Modrall JG, Valentine RJ *et al.* The consequences of a failed femoropopliteal bypass grafting: comparison of saphenous vein and PTFE grafts. *J.Vasc.Surg.* 2000;32:498-504.
33. Jackson MR, Johnson WC, Williford WO, Valentine RJ, Clagett GP. The effect of anticoagulation therapy and graft selection on the ischemic consequences of femoropopliteal bypass graft occlusion: results from a multicenter randomized clinical trial. *J.Vasc.Surg.* 2002;35:292-98.

34. Kitka M, Goodson S, Bishara R, Meyer J, Schuler J, Flanigan D. Mortality and limb loss with infected infrainguinal bypass grafts. *J.Vasc.Surg.* 1987;5:566-71.
35. Kretschmer G, Herbst F, Prager M, Sautner T, Wenzl E, Berlakovich GA *et al.* A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. *Arch.Surg.* 1992;127:1112-15.
36. Lexer E. Die ideale Operation des arteriellen und arteriovenösen Aneurysmas. *Arch.Klin.Chir.* 1907;459-77.
37. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
38. Lorentzen JE, Nielsen OM, Arendrup H, Kimose HH, Bille S, Andersen J *et al.* Vascular graft infection: an analysis of sixty-two graft infections in 2411 consecutively implanted synthetic vascular grafts. *Surgery* 1985;98:81-86.
39. Mahler F. Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Praxis* 2001;90:108-12.
40. Mahler F. Akute Beinischämie - Kathethertherapie. *Cardiovasc* 2002;2:45-48.
41. Marsan BU, Curl GR, Pillai L, Gutierrez IZ, Ricotta JJ. The thrombosed prosthetic graft is a risk for infection of an adjacent graft. *Am.J.Surg.* 1996;172:175-77.
42. Mason RA, Hui JC, Campbell R, Giron F. The effects of endothelial injury on smooth muscle cell proliferation. *J.Vasc.Surg.* 1987;5:389-92.
43. McMillan WD, McCarthy WJ, Lin SJ, Matsumura JS, Pearce WH, Yao JS. Perioperative low molecular weight heparin for infrageniculate bypass. *J.Vasc.Surg.* 1997;25:796-801.

44. Mertens RA, O'Hara PJ, Hertzner NR, Krajewski LP, Beven EG. Surgical management of infrainguinal arterial prosthetic graft infections: review of a thirty-five-year experience. *J.Vasc.Surg.* 1995;21:782-90.
45. Mirenda F, La Spada M, Baccellieri D, Stilo F, Benedetto F, Spinelli F. Iloprost infusion in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease and foot ulcers. *Chir Ital.* 2005;57:731-35.
46. Mitusch R, Luedemann J, Wood WG, Berger K, Schminke U, Suter M *et al.* Asymptomatic carotid atherosclerosis is associated with circulating chlamydia pneumoniae DNA in younger normotensive subjects in a general population survey. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 2005;25:386-91.
47. Mumme A, Maatz W, Walterbusch G. Regionale hypertherme Fibrinolytika-Perfusion als ultima ratio bei kritischer Ischämie der unteren Extremitäten. *Zentralbl.Chir* 1996;121:1069-75.
48. Nasr MK, McCarthy RJ, Budd JS, Horrocks M. Infrainguinal bypass graft patency and limb salvage rates in critical limb ischemia: influence of the mode of presentation. *Ann.Vasc.Surg.* 2003;17:192-97.
49. Noori N, Scherer R, Perktold K, Czerny M, Karner G, Trubel M *et al.* Blood flow in distal end-to-side anastomoses with PTFE and a venous patch: results of an in vitro flow visualisation study. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 1999;18:191-200.
50. Parsons RE, Suggs WD, Veith FJ, Sanchez LA, Lyon RT, Marin ML *et al.* Polytetrafluoroethylene bypasses to infrapopliteal arteries without cuffs or patches: a better option than amputation in patients without autologous vein. *J.Vasc.Surg.* 1996;23:347-54.

51. Post S, Kraus T, Muller-Reinartz U, Weiss C, Kortmann H, Quentmeier A *et al.* Dacron vs. polytetrafluoroethylene grafts for femoropopliteal bypass: a prospective randomised multicentre trial. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2001;22:226-31.
52. Quinones-Baldrich WJ, Prego AA, Ucelay-Gomez R, Freischlag JA, Ahn SS, Baker JD *et al.* Long-term results of infrainguinal revascularization with polytetrafluoroethylene: a ten-year experience. *J.Vasc.Surg.* 1992;16:209-17.
53. Renner W, Brodmann M, Pabst E, Stanger O, Wascher TC, Pilger E. The V34L polymorphism of factor XIII and peripheral arterial disease. *Int.Angiol.* 2002;21:53-57.
54. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N.Engl.J.Med.* 1999;340:115-26.
55. Ruckert RI, Kruger U, Heise M, Settmacher U, Scholz H. [Femoro-distal ePTFE bypass grafting using femoro-crural patch prosthesis (FCPP). Results of a prospective clinical study]. *Zentralbl.Chir* 2001;126:144-50.
56. Sanchez LA, Gupta SK, Veith FJ, Goldsmith J, Lyon RT, Wengerter KR *et al.* A ten-year experience with one hundred fifty failing or threatened vein and polytetrafluoroethylene arterial bypass grafts. *J.Vasc.Surg.* 1991;14:729-36.
57. Schulte KL. Epidemiologie und Prävention der der arteriellen Verschlusskrankheit. *Phlebologie* 2001;39:68-71.
58. Seeger JM, Pretus HA, Welborn MB, Ozaki CK, Flynn TC, Huber TS. Long-term outcome after treatment of aortic graft infection with staged extra-anatomic bypass grafting and aortic graft removal. *J.Vasc.Surg.* 2000;32:451-59.

59. Stept LL, Flinn WR, McCarthy WJ, III, Bartlett ST, Bergan JJ, Yao JS. Technical defects as a cause of early graft failure after femorodistal bypass. *Arch.Surg.* 1987;122:599-604.
60. Stratton JR, Thiele BL, Ritchie JL. Platelet deposition on Dacron aortic bifurcation grafts in man: quantitation with indium-111 platelet imaging. *Circulation* 1982;66:1287-93.
61. Stratton JR, Thiele BL, Ritchie JL. Natural history of platelet deposition on Dacron aortic bifurcation grafts in the first year after implantation. *Am.J.Cardiol.* 1983;52:371-74.
62. Syrek JR, Calligaro KD, Dougherty MJ, Raviola CA, Rua I, DeLaurentis DA. Do distal arteriovenous fistulae improve patency rates of prosthetic infrapopliteal arterial bypasses? *Ann.Vasc.Surg.* 1998;12:148-52.
63. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Hennekes S, Eikelboom BC. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery. Dutch BOA Study Group. *J.Vasc.Surg.* 2001;33:522-27.
64. Trubel W, Schima H, Moritz A, Raderer F, Windisch A, Ullrich R *et al.* Compliance mismatch and formation of distal anastomotic intimal hyperplasia in externally stiffened and lumen-adapted venous grafts. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 1995;10:415-23.
65. van Dongen RJAM. *Geschichte der Gefäßchirurgie*, 1. Auflage ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2006. p. 3-10.

66. van Holten J, van Dijk LC, van Sambeek MR, van Urk H, van Overhagen H, Pattynama PM. Thrombolysis of occluded synthetic bypass grafts in the lower limb: technical success and 1-year follow-up in 32 patients. *J.Endovasc.Ther.* 2003;10:81-85.
67. Voorhees AJr, Benevenisty J. A vascular surgical pioneer and his legacy. *P&S Medical Review* 1994;2.
68. Voorhees ABJr. The development of arterial prostheses. A personal view. *Arch.Surg.* 1985;120:289-95.
69. Voorhees ABJr, Jaretzki A, Blakemore A. The use of tubes constructed from vinyon "N" cloth bridging arterial defects, preliminary report. *Ann.Surg.* 1952;135:332-36.
70. Welter HF, Kettmann R, Grothe A. Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Symptomatik, Basisdiagnostik und Stufentherapie. *MMW* 2002;24:39-41.
71. Wolfle K, Schaal J, Rittler S, Bruijnen H, Loeprecht H. Infrainguinale Bypassoperationen bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und kritischer Beinischämie: Lohnt sich der Aufwand?. *Zentralbl.Chir* 2003;128:709-14.
72. Wolfle KD, Bruijnen H, Loeprecht H, Rumenapf G, Schweiger H, Grabitz K *et al.* Graft patency and clinical outcome of femorodistal arterial reconstruction in diabetic and non-diabetic patients: results of a multicentre comparative analysis. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 2003;25:229-34.
73. Zacharias RK, Kirkman TR, Clowes AW. Mechanisms of healing in synthetic grafts. *J.Vasc.Surg.* 1987;6:429-36.

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich bei der Ausführung dieser Arbeit unterstützt haben:

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Axel Larena-Avellaneda für die fortwährend intensive und engagierte Betreuung, die fruchtbaren Anregungen und das zügige Vortreiben dieser Arbeit, insbesondere in der Endphase durch schnelle, intensive und detaillierte Korrekturen.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Imme Haubitz sehr für die intensive Unterstützung bei der Statistik, wodurch die statistische Korrektheit dieser Arbeit gewährleistet wurde.

Weiterhin danke ich Frau Sulzer in der Bibliothek des Zentrums für operative Medizin der Uniklinik Würzburg für die Unterstützung bei der Literaturrecherche.

Ganz besonderer Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich gerade in schwierigen Zeiten unterstützt und motiviert haben.

An dieser Stelle möchte ich mich für die immerwährende Fürsorge und Unterstützung meines Vaters, Bruno Kegel, bedanken, der leider im Mai 2005 von uns gegangen ist. Ihm widme ich diese Arbeit.

# Curriculum vitae

**Name:** Kegel

**Vorname:** Christian

**Geb.-Datum:** 29.01.1975

**Geb.-Ort:** Bad Königshofen i. Grabfeld, Deutschland

**Fam.-Stand:** ledig

**Religion:** evangelisch

**Schulbildung:** 09/1981 bis 07/1987 Grund- und Hauptschule Aubstadt  
09/1987 bis 07/1991 Dr.-Karl-Grünewald-Realschule in Bad Königshofen mit Abschluss der Mittleren Reife  
09/1994 bis 07/1996 Städtische Berufsoberschule Würzburg, Ausbildungsrichtung Wirtschaft mit Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

**Berufsausbildung:** 08/1991 bis 07/1994 Ausbildung zum Bankkaufmann in der Sparkasse Bad Neustadt a. d. Saale

**Zivildienst:** 10/1996 bis 11/1997 in der Neurologischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg

**Studium:** Seit 11/1997 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg:  
Physikum im August 1999  
1. Staatsexamen im August 2000

2. Staatsexamen im März 2003
3. Staatsexamen am 07.06.2004

**Praktisches Jahr:** 28.04. - 15.08.03 : Abteilung für innere Medizin in der Missionsärztlichen Klinik Würzburg

18.08. - 07.12.03: Orthopädie in der Universitätsklinik Balgrist in Zürich, Schweiz

08.12.03 - 29.03.04: In den Abteilungen für allgemeine, plastische und urologische Chirurgie im Siriaji-Hospital der Mahidol-University in Bangkok, Thailand

**FA-Weiterbildung:** seit 12/2004 Assistenzarzt in Weiterbildung in der Abteilung für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie der Kreiskrankenhäuser Mellrichstadt und Bad Neustadt a. d. Saale

Höchheim, im November 2006