

Aus der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Olav Jansen)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Ergebnisse nach DCB-PTA und Spot-Stenting bei suprapoplitealen
Stenosen/Okklusionen der Arteria femoralis superficialis.**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Teodor Cătălin Sabou
aus **Heide**

Kiel 2018

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Christian Wissgott

Westküstenklinikum Heide, Institut für
Diagnostische und Interventionelle
Radiologie/Neuroradiologie

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Jan-Hendrik Egberts

Klinik für Allgemeine Chirurgie und Thoraxchirurgie

Tag der mündlichen Prüfung:

01. Oktober 2019

Zum Druck genehmigt:

Kiel, den 20. Juli 2019

gez.: Prof. Dr. Johann Roeder

(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis	I
Inhaltsverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definition	1
1.2 Arteria femoralis superficialis - Anatomische Grundlage	1
1.3 Epidemiologie	2
1.4 Risikofaktoren	2
1.3 Diagnostik	4
1.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	4
1.3.2 Nichtinvasive Funktionsuntersuchungen	5
1.4 Algorithmen zur Diagnose der pAVK	11
1.5 Klassifikation der pAVK	12
1.6 Therapie der pAVK	12
1.6.1 Konservative Therapie	12
1.6.2 Grundsätze der invasiven Therapie	13
1.6.3 Chirurgische Therapie	15
1.6.4 Interventionelle Therapie	15
1.7 Fragestellung	24
2 Material und Methoden	26
2.1 Studiendesign	26
2.2 Primärer Endpunkt	26
2.3 Sekundäre Endpunkte	26
2.4 Einschlußkriterien	27
2.5 Ausschlusskriterien	27

2.6	Das Tack Endovascular System	28
2.7	Vorbereitung und Durchführung der Intervention	28
2.8	Nachbehandlung und Kontrolluntersuchungen	29
2.9	Datenerhebung	30
2.10	Statistische Auswertung	30
3	Ergebnisse	32
3.1	Patientenkollektiv und klinische Stadien	32
3.2	Präinterventionelle Läsionsmorphologie	32
3.3	Interventionsverlauf	33
3.4	Komplikationen	33
3.5	Verlaufsdaten	34
3.6	Fallbeispiele	36
3.6.1	Fall 1	36
3.6.2	Fall 2	39
4	Diskussion	42
4.1	Technischer Erfolg und Komplikationen	42
4.2	Klinische Verbesserung und Follow-up	44
5	Zusammenfassung	46
6	Literaturverzeichnis	48
	Eidesstattliche Erklärung	62
	Wissenschaftliche Veröffentlichungen	63
	Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

A	Arteria
AFS	Arteria femoralis superficialis
CDTLR	clinically driven target lesion revascularisation (engl.), die Revaskularisationsrate der Zielläsion bei klinisch manifester Restenose oder Reokklusion
CE- MRA	kontrastmitteunterstützte Magnetresonanztomographie
cm	Centimeter (engl.), Zentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRP/CRPs	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTA	computertomographische Angiographie
CW	Continuous-wave (-Doppler) (engl.), zeitlich konstante abgestrahlte Welle
DCB	drug coated Balloon (engl.), medikamentbeschichteter Ballon
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
FKDS	farbkodierte Duplex-Sonographie
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
i.a.	intraarteriell
KAI	Knöchel-Arm-Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
LLL	late lumen loss (engl.), später Lumenverlust
MAE	major adverse event (engl.), Majorkomplikation
mm	Millimeter
mm ²	Quadratmillimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
Nab	nanoparticle albumin bound (engl.), Nanopartikel-Albumin-Bindung
NSF	nephrogene systemische Fibrose
p engl.	Probability (engl.), Wahrscheinlichkeit
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie

PTFE	Polytetrafluoroethylen
TASC	Trans Atlantic Intersociety Consensus Working Group
tcPO ₂	transkutaner Sauerstoffpartialdruck
TLR	target lesion revascularization (engl.), die Revaskularisationsrate der Zielläsion
3D	tridimensional
µg	Mikrogramm

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ALGORITHMUS ZUR DIAGNOSTIK DER PERIPHEREN ARTERIELLEN VERSCHLUßKRANKHEIT (KAI: KNÖCHEL-ARM-INDEX; CE-MRA: KONTRASTMITTELUNTERSTÜTZTE MAGNETREZONANUTOMOGRAPHIE; CO ₂ -ANGIOGRAPHIE: KOHLENDIOXID-ANGIOGRAPHIE; CT-A: COMPUTERTOMOGRAPHISCHE ANGIOGRAPHIE; FKDS: FARBKODIERTE DUPLEXSONOGRAPHIE; I.A. DSA; INTRAARTERIELLE DIGITALE SUBTRAKTIONSANGIOGRAPHIE; PTA: PERKUTANE TRANSLUMINALE ANGIPLASTIE; NI; NIKOTININKARENZ). ²³	11
ABBILDUNG 2 (A,B): TACK-BEISPIEL; UMKREIST WURDE DIE RÖNTGENDICHTE MARKIERUNG MIT MARGINALEN ANKERN DIE EINE MIGRATION/DISLOKATION DER TACKS VERMEIDEN SOLLTEN (A); DER EINFÜHRKATHETER MIT EINEM DURCHMESSER VON 6 FRENCH (B-URHEBERRECHT TACK ENDOVASCULAR SYSTEM®/INTACT VASCULAR, INC.).....	23
ABBILDUNG 3 (A,B): APPOSITION DER DISSEKTION NACH BALLON-PTA MIT MINIMALEM, INTRALUMINALEN FREMDMATERIAL NACH ANWENDUNG EINES TACKS (A) IM VERGLEICH ZUM KONVENTIONELEN STENT (B). ⁵⁵	24
ABBILDUNG 4: VERÄNDERUNG DES KAI IN KORRELATION MIT DEM VERKALKUNGSGRAD.	34
ABBILDUNG 5: PRÄINTERVENTIONELLE (N=32) UND POSTINTERVENTIONELLE (N=31) EINTEILUNG DER PATIENTEN NACH KLINISCHEM RUTHERFORD-STADIUM.	35
ABBILDUNG 6 (A,B): PRÄINTERVENTIONELLE MR-ANGIOGRAPHIE MIT ABBILDUNG DES VERSCHLUSSES DER LINKEN ARTERIA FEMORALIS SUPERFICIALIS.	36
ABBILDUNG 7 (A-G): NACH DARSTELLUNG (A) UND POBA (B,C) ZEIGEN SICH ZWEI DISSEKTIONEN GRAD A (D) DIE MITTELS 11 TACKS (PARTIELL MITERFASST-E) BEHANDELT WURDEN; NACH DCB-PTA (F) ZEIGT SICH KEINE RELEVANTE RESTSTENOSE (G)...	37
ABBILDUNG 8 (A-C): IN DER ULTRASCHALLGESTEUERTEN VERLAUFKONTROLLE NACH EINEM MONAT ZEIGEN SICH SOWOHL PROXIMAL (A) UND DISTAL (C) ALS AUCH INNERHALB DER BEHANDELTEN LÄSION (B) KEINE RELEVANTEN STENOSEN.....	37
ABBILDUNG 9 (A-C): NACH 6 MONATEN ZEIGT DIE ULTRASCHALL-UNTERSUCHUNG KEINE AUFFÄLLIGKEITEN AUF HÖHE DES BEHANDELTEN ARTERIENSEGMENTES.	38
ABBILDUNG 10 (A,B): DIE PRÄINTERVENTIONELLE MR-ANGIOGRAPHIE ZEIGT EINEN KURZSTRECKIGEN VERSCHLUSS IM PROXIMALEN DRITTEL DER RECHTEN ARTERIA FEMORALIS SUPERFICIALIS (A); DIE VERSORGUNG DES UNTERSCHENKELS ERFOLGT DURCH 3 ARTERIEN.....	39
ABBILDUNG 11 (A-F): NACH DARSTELLUNG (A) UND POBA (B) ZEIGEN SICH ZWEI DISSEKTIONEN GRAD D (C) DIE MITTELS 6 TACKS (D) BEHANDELT WURDEN; NACH DCB-PTA (E) ZEIGT SICH EINE SEHR GUTE LUMENREKONSTRUKTION (F).	40
ABBILDUNG 12 (A-C): IN DER ULTRASCHALLGESTEUERTEN VERLAUFKONTROLLE NACH EINEM MONAT ZEIGEN SICH SOWOHL PROXIMAL (A) UND DISTAL (C) ALS AUCH INNERHALB DER BEHANDELTEN LÄSION (B) KEINE RELEVANTEN STENOSEN.....	40
ABBILDUNG 13 (A-C): NACH 6 MONATEN ZEIGT DIE ULTRASCHALL-UNTERSUCHUNG KEINE AUFFÄLLIGKEITEN AUF HÖHE DES BEHANDELTEN ARTERIENSEGMENTES.	41
ABBILDUNG 14 (A,B): DIE ULTRASCHALL-KONTROLLE ZEIGT KEINE ÄNDERUNG DER TACKS-POSITION NACH 6 MONATEN (B) IM VERGLEICH ZU DER KONTROLLE NACH 30 TAGEN (A) ALS HINWEIS AUF EINE DISLOKATION.	41

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: INTERPRETATION DES KNÖCHEL-ARM-INDEX.	6
TABELLE 2: SENSITIVITÄT UND SPEZIFITÄT BILDGEBENDER VERFAHREN ZUR DIAGNOSE DER PAVK FÜR STENOSEN >50% UND VERSCHLÜSSE DER UNTEREN EXTREMITÄT. ³³	10
TABELLE 3: KLASSIFIKATION DER PAVK NACH FONTAINE-STADIEN UND RUTHERFORD-KATEGORIEN. ¹²	12
TABELLE 4: TASC-II-KLASSIFIKATION DER FEMOROPOPLITEALEN LÄSIONEN NACH NORGREN ET AL. ¹²	14
TABELLE 5: EINTEILUNG DER DISSEKTIONEN POST-PTCA (PERKUTANE TRANSLUMINALE KORONARANGIOPLASTIE) NACH DEM NHLBI (NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE). ⁵¹	16
TABELLE 6: BERICHTETE FEMOROPOPLITEALE DISSEKTIONEN AUS DER THUNDER-STUDIE. ⁵⁴	17
TABELLE 7: FEMOROPOPLITEALE DISSEKTIONEN AUS DER TOBA-STUDIE. ⁵⁵	17
TABELLE 8: VERGLEICH DER ANGIOGRAPHISCHEN ERGEBNISSE NACH 6 MONATEN. ⁵⁴	18
TABELLE 9: KLASSIFIKATION DER ARTERIELLEN VERKALKUNG NACH PACSS ⁴	30
TABELLE 10: PATIENTENKOLLEKTIV	32
TABELLE 11: PRÄINTERVENTIONELLE LÄSIONSMORPHOLOGIE	33
TABELLE 12: ANZAHL DER DISSEKTIONEN UND DER VERWENDETEN TACKS.....	33
TABELLE 13: VERGLEICH DER KAI-WERTE PRÄINTERVENTIONELL UND IN DEN KONTROLLEN.....	34
TABELLE 14: PRÄINTERVENTIONELLE UND POSTINTERVENTIONELLE ERHEBUNG DES KNÖCHEL-ARM-INDEX UND DER RUTHERFORD- KLASSIFIKATION	35

1 Einleitung

1.1 Definition

Durch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) definiert man die Veränderungen der Aorta und/oder der die Extremitäten versorgenden Arterien, die zu Stenosen oder Okklusionen führen. Die häufigste Ursache dieser Veränderungen ist in 95% der Fälle die Arteriosklerose. Die übrigen 5% machen eine Reihe von entzündlichen Gefäßerkrankungen aus.¹ Die Arterien der unteren Extremitäten sind am häufigsten befallen (etwa 90%). Nur in seltenen Fällen kommt es gleichzeitig bei arteriosklerotischen Durchblutungsstörungen zu Beschwerden in oberen und unteren Extremitäten.

In eine exakte Definition der Verschlusskrankheit gehört neben der klinischen Angabe bezüglich der Lokalisation die Beschreibung des Schweregrades der Erkrankung. Abhängig von der Lokalisation wird hier zwischen mehreren Typen unterschieden: Typ 1 oder Beckentyp mit Läsionen in der terminalen Aorta und/oder in den Beckenarterien; Typ 2 oder Oberschenkeltyp mit Lokalisation der arteriosklerotischen Veränderungen in der Arteria femoralis und/oder Arteria poplitea; Typ 3 oder Unterschenkeltyp mit Läsion in der Arteria poplitea und/oder der Unterschenkelarterien; Kombination zwischen Typ 1, 2 und 3; peripherer Typ.

1.2 Arteria femoralis superficialis - Anatomische Grundlage

Die Strohmbahn der unteren Extremitäten wird in 90% der Fälle von der pAVK betroffen und zeigt eine bis zur 50%igen Affinität für die Arteria femoralis superficialis (AFS).²

Aufgrund der wenigen Abgänge dient die AFS hauptsächlich als Leitungsarterie und weist eine Länge zwischen 30 und 35 cm auf. Der normale Durchmesser des Lumens beträgt 4 bis 6 mm und kann sich bei pathologischen Veränderungen vergrößern oder verkleinern. Die Gefäßwand der AFS ist reich an glatter Muskulatur. Durch die Positionierung zwischen dem Hüftgelenk und Kniegelenk ist die AFS höheren mechanischen Belastungen ausgesetzt. Der Adduktorenkanal ist neben der proximalen Femoralisgabel und den distalen Abgängen der

drei Unterschenkelgefäße eine der wichtigsten Predilektionstelle für arteriosklerotische Plaques.^{3,4}

1.3 Epidemiologie

Es wird durch die Ergebnisse der epidemiologischen Studien eine Varianz der Prävalenz von 3-10% und ein Anstieg der Prävalenz auf 15-20% bei Personen über 70 Jahren gezeigt.^{5, 6, 7} Selvin et al. berichtete 2004 über die Health and Nutritional Examination Survey, in der von einer unselektierten Population von 2174 Personen mit einem Alter ≥ 40 Jahren berichtet wurde. Die Gruppe der 50-59 jährigen aus dieser Population zeigte eine Prävalenz der pAVK in einer Prävalenz von 2,5% während die Gruppe der ≥ 70 jährigen eine Prävalenz von 14,5%. Die im Health and Nutritional Examination Survey und die in der Partners-Studie veröffentlichten Daten belegen, dass mit dem Alter sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz für die pAVK ansteigt.^{7,8}

1.4 Risikofaktoren

Rauchen und Diabetes mellitus sind die bedeutendsten Risikofaktoren für die Entstehung einer pAVK. Erb berichtete bereits 1911 von einem dreimal häufigeren Auftreten einer Claudicatio intermittens bei Rauchern und sechsmal häufiger bei starken Rauchern als bei Nichtrauchern.⁹ In den von Fagerström berichteten Ergebnissen, wird der Nikotinabusus als der wichtigste vermeidbare Faktor für die Entstehung einer pAVK betitelt.¹⁰ Auch der Diabetes mellitus wurde von Criqui als ein wichtiger Risikofaktor detektiert und trägt außerdem zur Progredienz der pAVK bei.¹¹ Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte das Vorkommen einer Claudicatio intermittens zweimal häufiger nachgewiesen werden als bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Des Weiteren sind Männer häufiger als Frauen von einer pAVK betroffen.¹² Auch die arterielle Hypertonie begünstigt nachgewiesenen Erkrankungen des Gefäßsystems.^{7, 13, 14, 15} Jedoch scheint sie allein weniger starken Einfluss auf das periphere Gefäßsystem zu haben als der Diabetes mellitus und das Rauchen.¹⁶ Die Framingham-Studie zeigte, dass das Verhältnis von Gesamt-Cholesterol-Spiegel zum HDL Cholesterol-Spiegel der beste Prädiktor für das Auftreten einer pAVK war.¹² Zelis et al. bewiesen, dass die Behandlung einer Hyperlipidämie das Fortschreiten der pAVK und die Inzidenz für

Claudicatio intermittens reduziert.¹⁶ Eine weitere wichtige Rolle in die Entwicklung der pAVK spielen das Lipoprotein (A) und das CRP (C-reaktives Protein).^{18,19} Fermo und Caldwell arbeiteten 1995 und 1998 die Hyperhomocysteinämie als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose heraus.^{20,21} Die HERS-Studie demonstrierte, dass eine Niereninsuffizienz mit einer pAVK in der Zukunft bei postmenopausalen Frauen assoziiert war.²²

1.3 Diagnostik

1.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der Anamnese werden die von den Patienten berichteten Beschwerden wie zum Beispiel Claudicatio intermittens beim Laufen oder Ruheschmerzen beachtet.²³

Bei der Inspektion sollte auf Hautfarbe, Hauttemperatur, Venenfüllung, Kapillarpuls und Hautzustand in Bezug auf Verletzungen, Nekrose oder Gangrän geachtet werden. Die Beurteilung erfolgt im Seitenvergleich.

Weitere Zeichen einer weit fortgeschrittenen pAVK sind Hyperkeratose der Fußsohle, vermehrte Schwielenbildung, Nageldystrophie und Haarausfall.

Die Erhebung des Pulsstatus spielt eine wichtige Rolle in der Beurteilung des Schweregrades der pAVK. Bei Verdacht auf eine pAVK der unteren Extremität sollen routinemäßig die A. femoralis, A. poplitea, A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior überprüft werden. Um besser Qualitätsunterschiede der Pulse zu erfassen, werden die Extremitäten auch im Seitenvergleich untersucht. Distal von Arterienstenosen sind die Pulse abgeschwächt oder nicht mehr palpabel. Eine andere Ursache für einen nicht tastbaren Puls sind die Vasospasmen oder die anatomischen Gefäßvarianten wie z.B. der plantare Versorgungstyp der Arteria dorsalis pedis, wo bei fehlendem Puls eine Stenose oder ein Verschluss vorgetäuscht werden kann.

Eine andere Methode, die Hinweise auf arterielle Stenosen liefern kann, ist die Auskultation der Becken- und Oberschenkelarterien mit Detektion von pathologischen Strömungsgeräuschen. Da diese akustischen Veränderungen auch mit anderen Pathologien assoziiert sein können (z.B. bei fortgeleiteten Herzgeräusche, Kollateralgefäße nach einem Verschluss, Anämie oder arteriovenöser Fistel), kann diese Methode nur eingeschränkt angewandt werden.

Bei nachgewiesener pAVK der Becken-Beinarterien sollten auch andere arterielle Strombahnen genauer untersucht werden, da gleichzeitig auch andere Arterien betroffen sein können. Zur Beurteilung des Fortschreitens der Erkrankung bzw. Therapiefortschritts haben sich verschiedene patientenorientierte validierte erkrankungsspezifische Fragebögen

etabliert. Zu nennen sind hier zum Beispiel der Medical Outcome Short Form SF-36 und der Walking Impairment Questionnaire.^{24, 25}

Die Abschätzung des Kompensationsgrades der pAVK erfolgt durch die Lagerungsprobe nach Ratschow. Dabei führt der liegende Patient mit erhobenen Beinen kreisende Fußbewegungen für zwei Minuten aus. Das entscheidende Zeichen für ein organisches Strombahnhindernis ist eine starke, meist seitenbetonte Abblasung die während dieser Probe auftritt. Anschließend folgt die Hängephase, bei der auf die reaktive Hyperämie und Venenfüllung am Vorfuß geachtet wird. Diese sollte bei ungestörter Perfusion nach spätestens acht Sekunden aufgetreten sein. Bei besonders schlecht kollateralisierten Gefäßverschlüssen kommt die Nachrötung extrem verzögert, dann aber deutlich überschießend mit düsterrotem Hautkolorit zum Vorschein.

1.3.2 Nichtinvasive Funktionsuntersuchungen

1.3.2.1 Knöchel-Arm-Index

Der Knöchel-Arm-Index (KAI) ist ein prognostisch bedeutender und leicht anzuwendender Marker und wird als Standardverfahren zur Beurteilung der peripheren Hämodynamik angesehen. Der Knöchel-Arm-Index ist das Verhältnis des systolischen Blutdruckes der Arteria dorsalis pedis und Arteria tibialis posterior zum systolischen Druck an der Arteria brachialis. Ziel des KAI ist, eine möglichst valide Aussage über den Gefäßzustand des Patienten treffen zu können, sowohl bezüglich der Erstdiagnose als auch bezüglich des Verlaufs einer pAVK (Tabelle 1). Der Knöchel-Arm-Index berechnet sich als Knöchelarteriendruck/systolischer Blutdruck am Arm. Die Normalwerte liegen zwischen 0,9 und 1,3. Wenn der KAI in Ruhe $< 0,9$ beträgt, spricht man von einer pAVK. Eine Veränderung des KAI um $> 0,15$, wird als klinisch relevant angesehen. Zur Interpretation des KAI von entscheidender Bedeutung ist, die nachgewiesene Tatsache, dass der ermittelte KAI bei Verwendung des höchsten Knöchelarteriendruckes ein Maß für die periphere arterielle Durchblutung und die hämodynamische Relevanz der Stenose darstellt, während die Nutzung des niedrigsten Verschlusswertes dem Nachweis bzw. Ausschluss einer pAVK und somit der Diagnosesicherung dient.^{26,27} Eine Sonderstellung bezüglich des KAI nehmen die

Diabetiker ein. Bei schlechter oder fehlender Komprimierbarkeit durch die Mediasklerose der Arterien, sind die gemessenen Knöchelarteriendrucke falsch hoch. Liegt der KAI > 1,3 bei einem Diabetiker, soll der Verdacht einer Mediasklerose geäußert werden. Falsch hohe Werte des KAI können auch bei ödematöser Veränderung der Weichteile des Unterschenkels gemessen werden. Bei Patienten mit Dialyse stellt man ebenfalls eine erhöhte Neigung zur Mediasklerose der Arterien fest.

Bei Gefäßen ohne Pathologien entspricht der Knöchelarteriendruck im Liegen dem systolischen Blutdruck oder liegt leicht darüber. Bei einem Knöchelarteriendruck < 60 mmHg mit trophischen Störungen oder Störung der Wundheilung geht man von einer kritischen Durchblutung aus. Eine Senkung des Knöchelarteriendrucks unter 40 mmHg führt zu Ruheschmerzen.

KAI	Interpretation
> 1,3 und nicht komprimierbar	V.a. Mediasklerose
> 0,9	normal
0,75-0,9	Leichte pAVK
0,5-0,75	Mittelschwere pAVK
<0,5	Schwere pAVK (kritische Ischämie)

Tabelle 1: Interpretation des Knöchel-Arm-Index.

Bei chronischen, proximalen Verschlüssen mit guter Kollateralisierung oder bei hämodynamisch grenzwertigen Stenosen, können KAI-Werte von > 0,9 erreicht werden. Für die Demaskierung einer bestehenden pAVK sollte eine Erhebung des KAI nach Belastung erfolgen. Senken die peripheren Druckwerte > 20% unter den Ausgangsruhedruck ab mit einer > 1 Minute Zeit bis zur Normalisierung, liegt eine pAVK vor.^{28, 29}

1.3.2.2 Dopplersonographie und farbkodierte Duplexsonographie

Diese Modalitäten sind schnelle und sensible Verfahren, die zur Darstellung der Aorta abdominalis, deren Äste und der Becken-Bein-Achse sowie bei Therapieplanung von invasiven Eingriffen dienen können.³⁰ Auch der KAI kann bereits mit einem unidirektionalen Taschen-CW-Doppler Gerät erfolgen. Durch die Anwendung von nicht-ionisierenden

Ultraschallwellen können die möglichen Nebenwirkungen der ionisierenden Strahlen vermeiden werden.

Durch die schnell verfügbare, nicht invasive, morphologische Darstellung der Gefäßwände wie z.B. die Konfiguration der Intima/Media und des umliegenden Gewebes wird die Beurteilung von Therapieerfolgen ermöglicht.³¹⁻³⁴ Die Nachteile dieser Methode sind die Abhängigkeit vom Untersucher, die Artefakte die sich durch Verkalkung als Signalauslöschung bemerkbar machen und die aufwendige Dokumentation.

1.3.2.3 Laufbandergometrie- und Gehstest

Zur Beurteilung der Claudicatio intermittens werden die Gehstest und Laufbandergometrietest durchgeführt. Dabei soll die beschwerdefreie Gehstrecke unter standardisierten Bedingungen bestimmt werden.

Der Gehstest wird auf ebenem Boden bei einem vorgegebenen Schrittempo von 80-120 Schritten pro Minute durchgeführt. Die Laufbandergometrie erfolgt bei einer Geschwindigkeit von 3 km/h und einer Steigung von 12%. Dabei werden die schmerzfreie und die maximale Gehstrecke ermittelt. Mit in die Beurteilung fließen auch die Gehzeit und der KAI nach Belastung mit ein. Beide Methoden sind zur Erhebung des Schweregrades und zur Verlaufsbeobachtung der Erkrankung geeignet. Bei Patienten, bei denen beide Untersuchungsmethoden nicht möglich sind, gibt es die Möglichkeit der Diagnoseerhebung mittels aktiver Plantarflexion, die sehr gut mit der Laufbandergometrie korreliert, oder die Möglichkeit der reaktiven Hyperämie, die mittels Aufpumpen einer Manschette oberhalb der zu untersuchenden Region bis oberhalb des systolischen Blutdruckes für 3-5 Minuten ausgelöst wird. Der Abfall des Knöcheldruckes 30 Sekunden nach Ablassen des Manschetten-Druckes ist ähnlich dem Druck, der eine Minute nach Erreichen der Schmerzgrenze (Claudicatio) beim Laufbandtest erreicht wird.

1.3.2.4 Computertomographische Angiographie (CTA)

Die CTA ist ein weit verbreitetes Untersuchungsverfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität.³⁵ Durch eine qualitativ sehr hochwertige Darstellung des Gefäßsystems und der angrenzenden Strukturen ist es möglich durch Bildbearbeitung oder Rekonstruktion von 3D-Modelle verschiedene Interventionen wie z.B. arterielle Prothesen exakt zu planen. Als Vorteil zählen die Nichtinvasivität, die kurze Untersuchungszeit und die Abgrenzung anderer Pathologien sowie ein hohes Maß an Sicherheit und Information. Die Nachteile sind die Nebenwirkungen nach intravenöser Kontrastmittelgabe mit möglicher Beeinträchtigung der Nieren- und Schilddrüsenfunktion, die relativ hohe Strahlenexposition sowie die eingeschränkte Beurteilbarkeit besonders der kleinen Arterien (im Unterschenkel- oder Fußbereich) bei starken Gefäßkalzifikationen, bei Bewegungen der untersuchten Region während der Untersuchung oder bei Metallimplantate (z.B. Hüft-Prothese oder Knie-Prothese) die zu einer Photonabschwächung führen.

1.3.2.5 MR-Angiographie

Die MR-Angiographie ist ein nichtinvasives Verfahren, die 3D-Gefäßrekonstruktionen mit hoher Sensitivität und Spezifität ohne Strahlenexposition ermöglicht.³³ Da die time-of-flight Angiographie oder die Phasenkontrastangiographie sich als ungeeignet zur Darstellung der Becken-Bein-Gefäße erwiesen hat, gilt als Standard die kontrastmittelgestützte MR-Angiographie. Der Vorteil der Verwendung dieses Kontrastmittels ist die nicht nephrotoxische Wirkung, die sich bei der Verwendung vom Iod-haltigem Kontrastmittel in manchen Fällen bemerkbar macht. Als Nachteil wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Entstehung der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) beobachtet. Hier sollen makrozyklische gadoliniumhaltige Kontrastmittel bevorzugt werden. Andere Nachteile sind die Überschätzung des tatsächlichen Stenosegrades bei starken Kalzifizierungen und die untauglichen Implantate (i.e. alte Gefäßclips, Herzschrittmacher, Prothesen). Aufgrund der längeren Untersuchungszeit und des Bedarfs einer stillen Körperhaltung gelten die Patienten mit fehlender Komplianz oder mit unkontrollierbaren Bewegungen als ungeeignet für diese Modalität.

1.3.2.6 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Das Prinzip dieser minimal invasiven Untersuchungstechnik bezieht sich auf eine leere Röntgenaufnahme der zu untersuchenden Region. Diese wird als Leerbild oder Maske bezeichnet und nach Kontrastmittelapplikation, computergesteuert subtrahiert und dadurch nur der Ablauf der intravaskulären Kontrastmittelsäule angezeigt. Diese Technik bietet ein hohes Maß an Genauigkeit und Übersichtlichkeit der Gefäßdarstellung und gilt als Goldstandard der Angiographie mit Ermöglichung von Gefäßinterventionen in derselben Sitzung.

Die Nachteile der DSA durch die Invasivität und den Einsatz von Kontrastmitteln sind Komplikationen wie Infektionen, Blutung und Aneurysmata bzw. Kontrastmittelreaktionen (0,1%) wie die kontrastmittelinduzierte Nephropathie und Hyperthyreose bis zur thyreotoxischen Krise.¹² Diese Untersuchungstechnik weist eine Mortalitätsrate von 0,16% auf.¹² Somit wird die DSA als erstes Diagnostikverfahren bei Patienten ohne

Interventionsbedarf, durch andere nicht-invasive Untersuchungsverfahren wie die Duplex-Sonographie, CT-Angiographie und das MR-Angiographie immer weiter in den Hintergrund gedrängt (Tabelle 2).³³

	MR - Angiographie mit KM	Time of flight Technik	CT - Angiographie	Farbkodierte Duplexsonographie
Anzahl Studien	7	5	6	7
Mediane Sensitivität in % Bereich	95 (92-99,5)	92 (79-94)	91 (89-99)	88 (80-98)
Mediane Spezifität in % Bereich	97 (64-99)	88 (74-92)	91 (83-97)	96 (89-99)

Tabelle 2: Sensitivität und Spezifität bildgebender Verfahren zur Diagnose der pAVK für Stenosen >50% und Verschlüsse der unteren Extremität.³³

1.4 Algorithmen zur Diagnose der pAVK

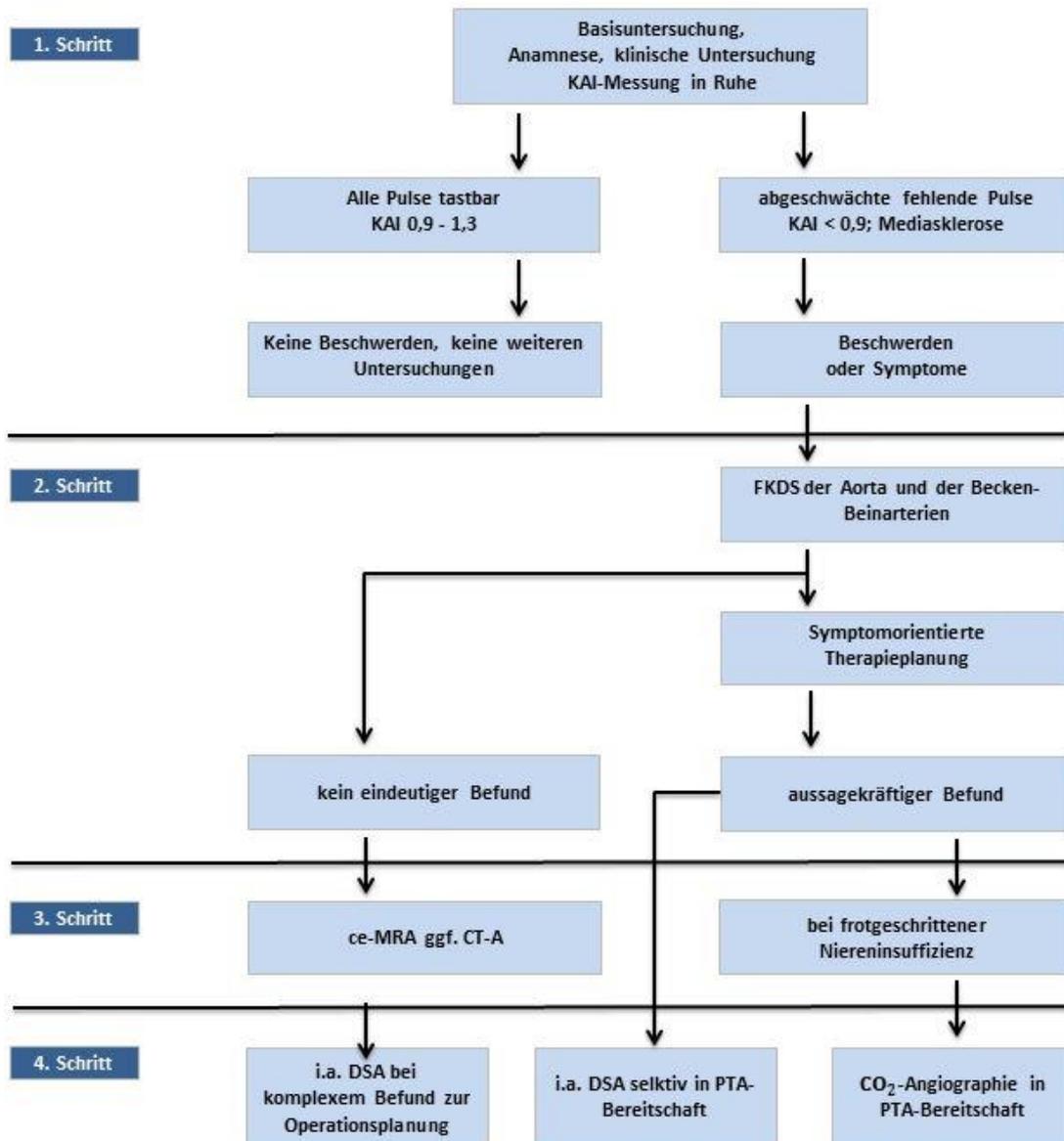


Abbildung 1: Algorithmus zur Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (KAI: Knöchel-Arm-Index; ce-MRA: kontrastmittelunterstützte Magnetrezonanantomographie; CO₂-Angiographie: Kohlendioxid-Angiographie; CT-A: computertomographische Angiographie; FKDS: farbkodierte Duplexsonographie; i.a. DSA; intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie; PTA: perkutane transluminale Angioplastie; NI; Nikotininkarenz).²³

1.5 Klassifikation der pAVK

Eine klinisch orientierte Klassifikation der Stadien der pAVK wurde von Fontaine 1954 verfasst.³⁶ Die zweite Möglichkeit ist die Einteilung der pAVK nach den Rutherford-Kategorien (Tabelle 3). Die Rutherford-Kategorien werden besonders im angloamerikanischen Raum und von den wissenschaftlichen Arbeiten bevorzugt. Eine Parallele zwischen den beiden Stadien wurde in der Tabelle 3 erfasst.

Stadien der pAVK				
Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
II a	Gehstrecke >200 m	I	1	leichte Claudicatio intermittens
II b	Gehstrecke <200 m	I	2	mäßige Claudicatio intermittens
		I	3	schwere Claudicatio intermittens
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkea, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

Tabelle 3: Klassifikation der PAVK nach Fontaine-Stadien und Rutherford-Kategorien.¹²

1.6 Therapie der pAVK

Die Therapie der pAVK hat als primäres Ziel die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke und dadurch die Verbesserung der Lebensqualität. Mittel- und langfristig werden die Unterbindung der Krankheitsprogression und die Reduktion vaskulärer Ereignisse in Betracht gezogen.³⁷ Die größte Herausforderung im Stadium der kritischen Ischämie ist insbesondere die Vermeidung einer großen Amputation.³⁸

1.6.1 Konservative Therapie

Die wichtigsten Schritte der konservativen Therapie sind neben der Reduktion von Risikofaktoren und der suffizienten Behandlung von kardiovaskulären Grunderkrankungen ein effizientes Bewegungs- bzw. Gehtraining.³⁹ Die Studien zeigen einen Anstieg der schmerzfreien Gehstrecke auf 179 % nach einem mindestens sechsmonatigen Training, wobei ein strukturiertes, überwacht Training erfolgen muss.^{39,40}

Daher sollten die konservativen Methoden auch in Zeiten wachsender interventioneller Möglichkeiten beachtet werden und Teil eines multimodalen Therapiekonzeptes bleiben.

1.6.2 Grundsätze der invasiven Therapie

In der Behandlung der pAVK haben die interventionellen Therapiemethoden durch den technischen Fortschritt einen zunehmenden Stellenwert erzielt. Die chirurgischen Eingriffe sind invasiver und bringen mit sich ein höheres perioperatives Risiko, zum Teil auf Grund der häufigen, assoziierten Komorbiditäten dieser Patienten wie z.B. KHK.¹²

Das geeignete Therapieverfahren wird in der Regel durch die TASC-II-Klassifikation (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease) festgestellt. Dadurch werden die morphologischen Kriterien der vorliegenden Gefäßläsionen berücksichtigt (Tabelle 4).³

Bei TASC-II-A- und B-Läsionen stellt das interventionelle Vorgehen die Therapiemethode der Wahl dar. Auch bei den C-Läsionen wäre nach der aktuellen Studienlage eine interventionelle Therapie möglich, jedoch eine Bypassoperation soll bei häufigen Reokklusionen in Erwägung gezogen werden. Bei den TASC D-Läsionen ist die Bypasschirurgie die Therapie der Wahl jedoch, bei kritischer Ischämie oder Multimorbidität kommt als Alternative die interventionelle Therapie in Betracht.¹²

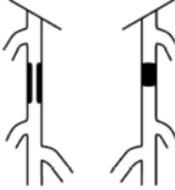
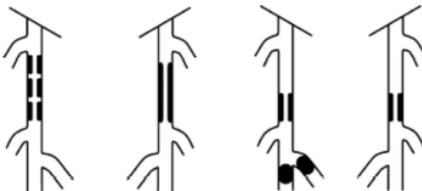
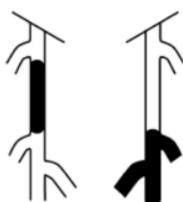
Läsionstyp	Beschreibung
TASC A	umschriebene Einengung von weniger als 10 cm oder Verschluss von weniger als 5 cm Länge
	
TASC B	mehrere hämodynamisch relevante Veränderungen (Stenosen oder Verschlüsse), jede kürzer als 5 cm
	<hr/> <p>einzelne Stenose oder Verschluss von weniger als 5 cm Länge, wobei der Unterschenkelanteil der Arteria poplitea nicht befallen sein darf</p> <hr/> <p>einzelne oder mehrere Veränderungen bei peripheren Gefäßverschlüssen zur Verbesserung des Einstroms für einen distalen Bypass</p> <hr/> <p>schwer verkalkter Verschluss von weniger als 5 cm Länge</p> <hr/> 
TASC C	mehrere Stenosen oder Verschlüsse mit insgesamt mehr als 15 cm Gefäßbefall, mit oder ohne schwerer Kalzifizierung
	<hr/> <p>Rezidivstenosen oder Verschlüsse, die eine Behandlung nach zwei endovaskulären Interventionen benötigen</p> <hr/> 
TASC D	chronischer totaler Verschlussprozess der Arteria femoralis communis oder der Arteria femoralis superficialis (>20 cm) mit Befall der Arteria poplitea)
	<hr/> <p>chronischer vollständiger Verschluss der Arteria poplitea und der proximalen Trifurkation</p> <hr/> 

Tabelle 4: TASC-II-Klassifikation der femoropoplitealen Läsionen nach Norgren et al.¹²

1.6.3 Chirurgische Therapie

Im klinischen Stadium der Claudicatio intermittens wird häufig die chirurgische Therapie von femoropoplitealen Läsionen zurückhaltend betrieben.⁴¹ Als Therapiemöglichkeit der AFS-Läsionen gelten die femoropoplitealen bzw. femorocruralen Bypässe mit autologen Venen als Material der Wahl. Bei oft koinzidenter KHK mit notwendigen kardiologischen Eingriffen sind häufig die autologen Venen eingeschränkt verfügbar.⁴¹ Bei interventionell nicht behandelbaren Läsionen der Beckenetape, der Gabel der Arteria femoralis comunis sowie Stenose am Abgang der Arteria femoralis profunda mit gleichzeitigem Verschluss der Arteria femoralis superficialis erfolgt die chirurgische Thrombendarteriektomie mit anschließender Gefäßrekonstruktion.⁴²

Die synthetischen Ersatzmaterialien wie Polytetrafluoroethylen (PTFE) oder Dacron sind die besten Alternativen allerdings den autologen Venenbypässen deutlich unterlegen.⁴³

Die BASIL-Studie zeigt keine Unterschiede in der Effektivität (amputationsfreies Überleben, Lebensqualität) zwischen Bypasschirurgie und Ballonangioplastie für Patienten mit schwerer Ischämie.⁴⁴ Hier soll nochmal betont werden, dass das Komplikationsrisiko einer Operation bei multimorbiden Patienten bis um das Dreifache durch die interventionellen Methoden minimiert werden kann.⁴⁵

1.6.4 Interventionelle Therapie

Als interventionelle Therapiemethoden gelten alle Behandlungsmöglichkeiten von Gefäßläsionen in Seldinger-Technik. Nach Einbringen eines arteriellen Zugangs (in der Regel eine Schleuse) wird eine Gefäßdarstellung mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) zur Lokalisation der Zielläsion durchgeführt.³ Die Stenosen oder Okklusionen werden zunächst mit einem flexiblen Draht passiert der als Führung verschiedener Interventionskatheter dient.

Aufgrund der technologischen Fortschritte mit einer großen Vielfalt von Instrumenten können nahezu alle Stenosen und mehr als 90 % der Okklusionen behandelt werden.⁴⁶ Der meist verwendete Zugangsweg ist durch die antegrade Punktion der ipsilateralen Arterie (idR Arteria femoralis communis) oder durch retrograde Punktion der kontralateralen Arterie mit Sondierung der gewünschten Seite in Cross-over-Technik. In komplizierten Fällen

könnte der retrograde, transpopliteale oder transpedale Zugang als Alternative gewählt werden.⁴⁷

Je nach Literatur liegen die Komplikationsraten zwischen 0,5 und 4%. Zu einem kontrastmittelinduzierten Nierenversagen kommt es nur in 0,1% der Patienten mit Niereninsuffizienz.^{48,12}

1.6.4.1 Dissektionen

Zwischen den Behandlungsstrategien der Läsionen der unteren Extremität bleibt die Ballonangioplastie nach wie vor die Hauptsäule der Therapie.

Während der Dilatation wird das Gefäßlumen überdehnt und die Plaques unterbrochen jedoch mit resultierenden Dissektionen. Bei einem schweren Dissektionsgrad, kann der Blutfluss relevant beeinträchtigt werden.⁴⁹ In der Literatur befindet sich bezüglich der Wirkung von Dissektionen auf die klinischen und angiographischen Ergebnisse eine geringe Zahl von Informationen.

Ein Grund dafür ist, dass die Methodologie und Technik der Behandlung dieser Dissektionen in der koronaren Angioplastie entwickelt und später in der Angioplastie der peripheren Arterien übernommen wurde. Zurzeit gibt es für die Dissektionen der peripheren Arterien keine spezifische Klassifikation oder Behandlungsstrategie. Zur Graduierung dient die Einteilung nach dem NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute)(Tabelle 5).^{50,51}

Typ	Beschreibung
A	Lokaler Füllungsdefekt im Koronarlumen während der Kontrastmittelpassage (»Haziness«)
B	Paralleler Füllungsdefekt im Koronarlumen während der Kontrastmittelpassage (größerer Längseinriss)
C	Persistierende Kontrastmittelstreifen außerhalb des Gefäßlumens (Teilablösung des Plaques)
D	Spiraliger Füllungsdefekt mit normalem oder verzögertem Kontrastmittelabfluss (spiralige Dissektion)
E	Neu aufgetretener, persistierender intraluminaler Füllungsdefekt (häufig Thrombus)
F	Dissektionen, die zu einem vollständigen Verschluss der Koronararterie führen (Thrombus möglich)

Tabelle 5: Einteilung der Dissektionen post-PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) nach dem NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute).⁵¹

Verschiedene Studien wie z.B. EPISODE haben gezeigt dass man anhand der intraarteriellen Sonographie (IVUS) nach PTA den Verlauf der Läsion prognostizieren kann. Hier wurde gezeigt dass eine große Dissektion und ein reduziertes wahres Lumen zu einem Rezidiv der Läsion mit höherer Wahrscheinlichkeit führt.^{52,53}

Dissektionstyp	Prozent
A	12%
B	52%
C	6%
D	28%
E	2%
F	0%

Tabelle 6: Berichtete femoropopliteale Dissektionen aus der THUNDER-Studie.⁵⁴

In der Nachbeobachtung zeigten sich durch die intraarterielle Sonographie nach PTA Gefäßverletzungen auf Höhe der Targetläsion in 72%, Plaqueruptur in 26%, Dissektionen in 57% und Ruptur der Media in 17%.⁵³

Eine zweite wichtige Studie ist die THUNDER-Studie für die Effizienz des Paclitaxel-beschichteten Ballons zur Prävention von femoropoplitealen Restenosen. Die PTA-assoziierte Dissektionsrate war 56%. Stents wurden nur bei residualen Stenosen von mehr als 50% oder flussrelevanten Dissektionen (insgesamt 2) verwendet.⁵⁴ Die Endergebnisse wurden in einem unabhängigen und verblindeten Labor analysiert (Tabelle 6).

Ähnliche Ergebnisse wurden von der TOBA Studie berichtet. Hier zeigte sich eine routinemäßige Unterschätzung des Dissektionsgrades seitens der durchführenden Ärzte. In der Tabelle 7 wird die Diskrepanz zwischen der periinterventionellen Analyse und der Laboranalyse gezeigt.⁵⁵

Dissektionstyp	Lokaler Bericht (n=128)		Labor Bericht (n=127)	
	Nummer	%	Nummer	%
A	56	43,8%	6	4,7%
B	38	29,7%	24	18,9%
C	21	16,4%	79	62,2%
D	9	7%	15	11,8%
E	3	2,3%	0	0%
F	1	0,8%	3	2,4%

Tabelle 7: Femoropopliteale Dissektionen aus der TOBA-Studie.⁵⁵

Nach einem Vergleich der Literatur mit dem Ergebniss von der THUNDER-Studie (keine Dissektionen nach PTA versus postprozedurale Dissektionen) stellt man fest (Tabelle 8) dass auch die Typ A und B Dissektionen eine höhere TLR Rate nach 6 Monaten zeigen.⁵⁴

	PTA*	Dissektion Typ A/B	Dissektion Typ C/D/E	Alle Dissektionen
binare Restenose**	43%	50%	62%	55%
Offenheit	71%-91%	50%	38%	45%
Late Lumen Loss (mm)	nicht vorhanden	1,6±1,7	2,4±1,78	1,9±1,7
Target Lesion Revascularisation	10,50%	33%	44%	37%

Tabelle 8: Vergleich der angiographischen Ergebnisse nach 6 Monaten.⁵⁴

* PTA ohne Dissektion

** ≥50%

1.6.4.2 Stent-Angioplastie

Die Stents werden seit 1990 in der täglichen Praxis verwendet. Diese sind röhrenförmige Metallgitter die innerhalb einer Stenose eingesetzt werden um das Gefäßlumen offen zu halten. Man unterscheidet zwischen selbstexpandierbaren und ballonexpandierbaren Stents, je nach Einsatzregion und Einsatztechnik.⁵⁶

Die selbstexpandierbaren Stents bestehen heutzutage aus Nitinol (Legierung aus Nickel und Titan) und haben ein engmaschiges Gittermuster mit einer großen Abdeckfläche und Radialkraft. Bei postangioplastisch, persistierenden Läsionen wie z.B. Wandthromben, arteriosklerotischen Plaques oder Dissektionen stellen die selbstexpandierenden Nitinol-Stents eine endgültige Therapieoption dar. Diese, zeigen im Vergleich zu alten Stents (z.B. Wallstents) eine bessere Einfügung in das biomechanische Umfeld der Oberschenkelarterien durch ihre hohe Elastizität und die thermischen Speichereigenschaften.⁵⁷

Nach Stentversorgung von femoropoplitealen Läsionen zeigte sich eine primäre Offenheitsrate von 75% bei Stenosen und 73% bei Okklusionen.⁵⁸ Unterschiedliche Ergebnisse konnten auch zwischen verschiedenen Arten von Stents erzeugt werden wie z.B. nach Implantation von Wall- oder Palmaz-Stents ohne Verbesserung der Offenheitsrate nach selektiver Implantation im Vergleich zu den Nitinol-Stents die eine bessere Offenheitsrate gezeigt haben, insbesondere nach primärer Implantation.⁵⁹⁻⁶⁹ Als Einschränkung der Anwendung dieser Stents ist die Läsionslänge. In der FAST Studie zeigte sich keinen Vorteil zwischen Ballonangioplastie und Stentangioplastie bei einer mittleren Läsionslänge von 4,5 cm.⁷⁰ Mit zunehmender Läsionslänge konnten deutlich bessere Offenheitsraten für die

Stentimplantation gegenüber der PTA nachgewiesen werden (RESILIENT, mittlere Läsionslänge 6,2 cm).⁷¹ Bei einer durchschnittlicher Läsionslänge von 10 cm zeigte die ABSOLUTE-Studie nach 6 und 12 Monaten eine Restenoserate von 24% und 37% nach primärer Nitinol-Stent-Implantation und 43% und 63% nach PTA mit selektiver Stentimplantation.⁵⁹ Diese Diskrepanz normalisiert sich bei der Behandlung von kurzen Läsionen wo zwischen primärer und selektiver Stentimplantation keine großen Unterschiede nach zwölf Monaten beobachtet werden konnten (18,4% versus 14%).⁷⁰ Andere Studien zeigen jedoch dass mit zunehmender Länge der Läsion auch die Nitinol-Stents keine Garantie vor Restenosen darstellen. Die Restenoserate nach drei Jahren war 53% bei einer Länge von ca. 13 cm oder 40% bei einer mittleren Läsionslänge von 11 cm (DURABILITY-II-Studie).^{72,73} Die langen Okklusionen zeigen sowohl nach primärer als auch nach selektiver Implantation von Nitinol-Stent eine relativ gleiche, niedrige primäre Offenheitsrate (45,9% vs. 42,6% nach einem Jahr).⁷⁴ Nach Behandlung von femoropoplitealen Läsionen in 264 Patienten mittels selbstexpandierbaren Nitinol-Stents (Supera stent, IDEV Technologies, Inc, Webster, TX) hat die SUPERB Studie eine primäre Offenheitsrate von 86,3% und eine Freiheit von TLR von 88,9% nach 12 Monaten. Stentfrakturen wurden in dieser Studie nicht beobachtet jedoch die Literatur berichtet bisher über aufgetretene Frakturen des Supera-Stentes.⁷⁵⁻⁷⁷

Eine große Herausforderung der interventionellen Therapie ist die Behandlung von in-Stent Restenosen. Die Sirolimus-freisetzenden Stents wurden erfolgreich in der Behandlung der Koronararterien angewandt.⁷⁸⁻⁸⁰ In der SIROCCO I- und II-Studie wurden femoropopliteale Läsionen mit Sirolimus-beschichtetem Stent behandelt. Die erste Studie zeigte nach 6 Monaten kein Unterschied zwischen dem beschichteten und konventionellen Stent.⁶⁷ Auch die zweite Studie konnte zwischen den zwei Behandlungsgruppen kein großer Unterschied nach bis zu 24 Monaten postinterventionell zeigen.⁸¹ Eine weitere Option ist der Paclitaxel-beschichtete Stent mit einer deutlich höherer Offenheitsrate nach 12 Monaten im Vergleich zur selektiven Stentimplantation (83,1% vs. 32,8%).⁸² Auch in der MAJESTIC Studie haben sich gute Ergebnisse nach Anwendung von selbstexpandierbaren paclitaxelfreisetzenden Eluvia Stents (EluviaTM, Boston Scientific) gezeigt. In einem Kollektiv von Insgesamt 57 Patienten betrug die mittlere Läsionslänge $70,8 \pm 28,1$ mm. Die primäre Offenheitsrate betrug 96% nach 12 Monaten und 83,5% nach 24 Monaten. Die Freiheit von TLR nach 36 Monaten betrug 85,3% und es wurden keine Stentfrakturen festgestellt.^{83,84} Stentfrakturen konnten auch in der MIMICS Studie von Zeller et al. nicht festgestellt werden. In dieser Studie wurden bei

insgesamt 76 Patienten femoropopliteale Läsionen mit einer mittleren Länge von $78 \pm 16,8$ mm mittels BioMimics 3D selbstexpandierbaren Stents (50) und mittels Kontrolstent (26) behandelt. Zwei Jahre postinterventionell war die Freiheit von CDTLR höher nach Behandlung mittels BioMimics 3D Stents (91% versus 76%).⁸⁵

Die Abgabe des Wirkstoffes bei dem medikamentbeschichteten Stent erfolgt kontinuierlich.⁸⁶ Das führt nach Anwendung von DESs zeigt sich eine ungleichmäßige Verteilung des Wirkstoffes mit höheren Konzentration an den Stentstreben und reduzierter Konzentration zwischen den Streben. Die erhöhte Konzentration im Bereich der Stentstreben kann zu einer Störung der Reendotelialisierung des Stentes mit resultierender Stentthrombose führen.⁸⁷ Nach koronarer PTA mittels DES wurde in einer Gruppe von 1718 Patienten in 1% eine Stentthrombose beobachtet. Das Risiko für späte Stentthrombose war zwischen 6 und 36 Monaten deutlich höher nach Anwendung von Paclitaxel-beschichteten Stents im Vergleich zu den unbeschichteten Stents.⁸⁸

Um das Risiko für Restenose zu minimieren werden bei längeren Läsionen mehrere Stents mit einer möglichst kürzer Überlappung oder längere Stents eingesetzt. Der Nachteil der Überlappung oder des langstreckigen Stentings ist die resultierende Reduktion der Wandelastizität, die vermieden werden soll. Allerdings haben fast alle Eigenschaften eines Stentes ihre Grenzen und so kommt es aufgrund des Materials, der Radialkraft, des Zellendesigns usw. meistens zu Restenose.⁸⁹⁻⁹⁴ Diese wird als erneute Einengung des Gefäßdurchmessers der therapierten Läsion $\geq 50\%$ definiert und kann innerhalb weniger Wochen bis Monate postinterventionell auftreten.⁹⁵ Die Hauptmechanismen die nach Ballon-Angioplastie verantwortlich für die Restenosen sind der frühe elastischer Recoil, die Neointimahyperplasie und das negative arterielle Remodeling.⁹⁵⁻⁹⁹ Die Implantation von Stents in die Zielläsion kann ein elastischer Recoil verhindern jedoch, die verstärkte Neointimahyperplasie führt insbesondere bei den Stents mit einer hohen Radialkraft zu Restenosen.^{75,96,97} Daher wird die Neointimahyperplasie als Hauptmechanismus der in-Stent Restenose angesehen.^{99,100}

Beim Versagen des Stentes kommt es in bis zu 50% der Fälle zu Okklusionen. 20% dieser Okklusionen weisen nach Behandlung einen ungünstigen Verlauf nach 1 Jahr auf.¹⁰¹

Eine Alternative zur Behandlung der in-Stent Restenose ist die PTA mittels medikamentbeschichteten Ballons. Diese Methode zeigt eine primäre Offenheitsrate bei

femoropoplitealen in-Stent Restenosen von 92,1% und 70,3% nach 12 und 24 Monaten durch Anwendung eines Paclitaxelbeschichteten Ballonkatheters.^{102,103}

Das Spot-Stenting ist eine Option um das intraarterielle Fremdmaterial zu reduzieren. Das Multi-Loc System (B. Braun VascuFlex® Multi-LOC) besteht aus einem 80 cm oder 130 cm langem 6-French Schaft mit bis zu 6 Nitinol Stents auf einem Applikationssystem. Die Länge des Stentes beträgt 13 mm und der Durchmesser 4 bis 8 mm. In der LOCOMOTIVE Studie wurden femoropopliteale Läsionen primär mit konventionellem und/oder mit DCB behandelt. Eine Prädilatation mittels DCB wurde nur bei 40 Läsionen durchgeführt. Die Offenheitsrate bei 176 Läsionen in 75 Patienten betrug nach 6 Monaten 90%.¹⁰⁴

Andere Stent-ähnliche Implantate sind die bioresorbierbaren Stents die bisher keinen Platz in der täglichen Routine gefunden.¹⁰⁵

1.6.4.3 Ballon-Angioplastie mittels Paclitaxel (Taxol®) beschichteten Ballonkatheters

Der Wirkstoff Paclitaxel entsteht in der Rinde der *Taxus brevifolia* (lat.) und wurde 1963 im Rahmen des National Cancer Institute Programs entdeckt.¹⁰⁶ Durch die Bindung von Paclitaxel an die β -Tubulin-Untereinheit der Mikrotubuli kommt es zu einer Stabilisierung der Mikrotubulstruktur.^{107,108} Die resultierende Struktur zeigt eine höhere Stabilität unter Einfluss von Paclitaxel gegenüber Depolymerisation.¹⁰⁹ Durch die Wirkung von Taxol® kommt es zu einer verstärkten Polymerisationsreaktion aufgrund der Verschiebung des Gleichgewichts zwischen polymerisierten Mikrotubuli und Tubulindimeren.^{109,110} Die resultierenden, stabileren Mikrotubuli halten den Zellzyklus am Übergang der G0/G1- oder G2/M-Phase an. Auch andere Funktionen die abhängig von den Mikrotubuli sind wie der intrazelluläre Transport, die Aufrechterhaltung der Zellform und die Signaltransduktion werden dadurch beeinflusst.^{111,112}

Paclitaxel wird angewendet hauptsächlich in der Tumorthherapie.^{113,114} Eine wichtige Rolle spielt Paclitaxel auch bei der radiologischen Gefäßinterventionen wo es zur Reduzierung der postinterventionellen, lokalen Neointimaprolieration dient.¹¹⁵⁻¹¹⁹

Unter den Nebenwirkungen nach Anwendung von Paclitaxel (Taxol®) zählen die Knochenmarksuppression, Mukositis, Herzrhythmusstörungen, Arthralgien, Haarausfall und

Mukositis.¹²⁰ Auch am Tiermodell haben verschiedene Studien die Wirksamkeit der Paclitaxel-beschichteten Ballonkatheter recherchiert.^{86,119,121}

In der THUNDER-Studie zeigte sich sechs Monate nach Behandlung von femoropoplitealen Läsionen eine Reduktion der Restenoserate nach Anwendung vom Medikament beschichtetem Ballon (17% versus 44% in der Kontrollgruppe). Der Unterschied nach 6 Monaten zwischen den beiden Gruppen war auch bezüglich der TLR-Rate signifikant (4% nach Anwendung von DCB versus 37% in der Kontrollgruppe).⁵⁴ Hinsichtlich des klinischen Stadiums nach Rutherford vor und nach der Intervention zeigte sich nach 6 Monaten zwischen den beiden Patientengruppen kein relevanter Unterschied ($1,2 \pm 1,7$ in der DCB-Gruppe versus $1,6 \pm 1,6$ in der Kontrollgruppe).¹¹⁶

In der PACIFIER-Studie wurden femoropopliteale Läsionen mittels Paclitaxel-beschichteten Ballons (IN.TACT Pacific DCB). Bezüglich der TLR konnte kein großer Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden (21,4% in der Kontrollgruppe versus 7,1% nach Behandlung mittels DCB). In der Follow-up nach 12 Monaten die TLR bleibt unverändert nach Behandlung mit DCB während sie in der Kontrollgruppe weiter steigt auf 27,9%. Eine Verbesserung des Rutherford-Stadiums 12 Monate postinterventionell konnte in beiden Gruppen ohne Unterschied zwischen Behandlung mittels konventionellen oder beschichteten Ballons nachgewiesen werden.¹²²

In der von Scheinert et al. geführten LEVANT I Studie konnten bezüglich der TLR (nach bis zu 24 Monaten postinterventionell) und des KAI (nach 6 Monaten) keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.¹²³ In der LEVANT II –Studie zeigt sich nach 1 Jahr eine deutlich bessere Offenheitsrate nach Behandlung mit DCB (Paclitaxel 2 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$) versus konventionellem Ballon (65,2% vs. 52,6%).¹²⁴ Nach 2 Jahre zeigte die IN.PACT Studie eine noch bessere Offenheitsrate nach Behandlung mit DCB (80,2% vs. 53,1%) bei einer Paclitaxel-Dosis von 3,5 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$.¹²⁵

In der Studie von Fanelli et al. wurden Läsionen der Arteria femoralis superficialis mittels DCB-PTA behandelt. Die Wandverkalkungen im Bereich der Läsionen wurden mittels CT-Angiographie quantifiziert und anhand der Länge und zirkumferenzieller Verteilung in 8 Gruppen eingeteilt (Gruppe 1a mit Verkalkung in bis zur 25% der Zirkumferenz mit einer Länge von weniger als 3 cm und Gruppe 4b mit Verkalkung in 75 – 100% der Zirkumferenz über eine Strecke von mehr als 3 cm). Der Unterschied konnte sowohl bei einem Vergleich der KAI Werte ($0,92 \pm 0,07$ in der Gruppe 1a versus $0,71 \pm 0,07$ in der Gruppe 4b) als auch bei

einem Vergleich der primären Offenheitsrate (100% in der Gruppe 1 und 2 versus 69,37% in der Gruppe 3 und 4) beobachtet werden.¹²⁶

Die Anwendung vom Paclitaxel-beschichteten Ballon zur Behandlung von femoropoplitealen Läsionen kann zu einer langfristigen, klinischen Verbesserung und zu einer Minimierung der Restenoserate. Der Nachteil ist die hohe Rate von relevanten, periinterventionellen Dissektionen die zu einer hohen Bail-out Stenting Rate führen wie z.B. in der PACIFIER Studie (20,5%) und LEVANT I-Studie (28,6%).¹²⁷

1.6.4.4 Tack-Implantate und Tack-optimierte Angioplastie

1.6.4.4.1 Tacks

Das Tack ist ein selbstexpandierbares Nitinol-Implantat mit geringer Dicke der einzelnen Streben und einer Länge von 6 mm, geeignet für Arterien mit Durchmesser zwischen 2,5 mm und 5.5 mm. Median befinden sich sechs röntgendichte Markierungen mit jeweils zwei randständigen Ankern, die zu einer periinterventionellen Lokalisation bzw. eine Verankerung mit Erhalten der Position dienen (Abbildung 2a). Das Freisetzen der Tacks erfolgt nach dem gleichen Prinzip wie bei den selbstexpandierbaren Stents.

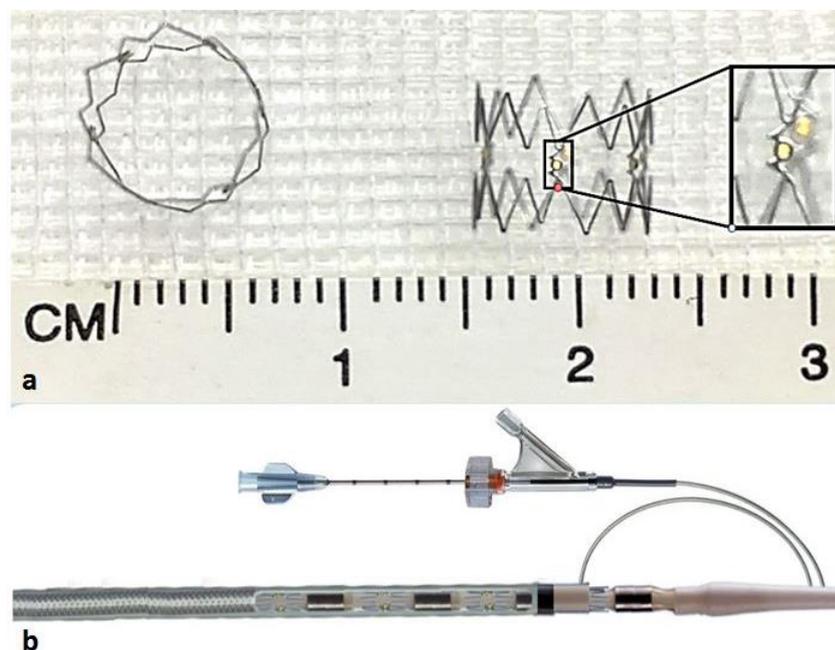


Abbildung 2 (a,b): Tack-Beispiel; umkreist wurde die röntgendichte Markierung mit marginalen Ankern die eine Migration/Dislokation der Tacks vermeiden sollen (a); der Einführkatheter mit einem Durchmesser von 6 French (b- Urheberrecht Tack Endovascular System®/Intact Vascular, Inc.).

Als Vorteile der Anwendung von Tacks zählt das reduzierte Volumen des intraluminalen Fremdmaterials (Abbildung 3). Die Apposition von akuten Dissektionen erfolgt mit einer punktuellen, reduzierten Radialkraft die, im oben erwähnten Durchmesser-Intervall gleich bleibt. Dadurch ist die Gefahr für eine Wandreaktion durch den Tack-Wand-Kontakt mit resultierender Restenose oder Reokklusion deutlich niedriger.

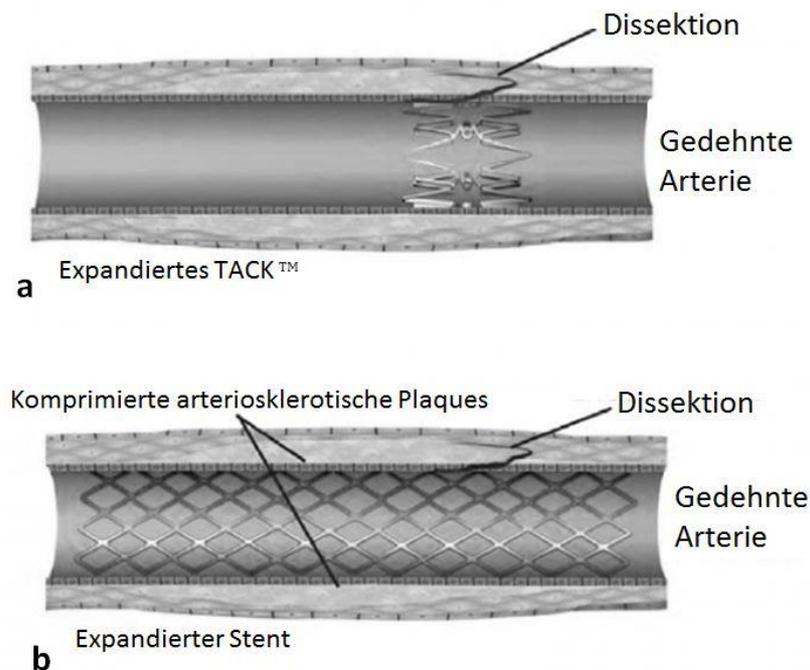


Abbildung 3 (a,b): Apposition der Dissektion nach Ballon-PTA mit minimalem, intraluminalen Fremdmaterial nach Anwendung eines Tacks (a) im Vergleich zum konventionellen Stent (b).⁵⁵

In der TOBA-Studie wurden Läsionen mit einem konventionellen Ballon vordilatiert. Die daraufhin resultierenden Dissektionen wurden mittels Tacks behandelt. Die Ergebnisse der Studie nach 12 Monaten zeigen eine Freiheit von TLR in 89,5% und eine Offenheitsrate von 76,4%.⁵⁵

1.7 Fragestellung

Die Tack gestützte Angioplastie ist eine Alternative zum Stenting. Die Rolle der Ballon-Angioplastie mittels „drug coated“ Ballon (DCB) ist die Reduktion der lokalen, postinterventionellen, entzündlichen Reaktion und Verzögerung der Intima-Hyperplasie die

zu einer TLR führen kann. Das Tack Endovascular System® besteht aus 6 jeweils 6 mm langen Nitinolstents mit geringer Radialkraft, um die Dissektionen punktuell anzuheften.

Ziel dieser prospektiven Studie war die Evaluierung des Tack Endovascular System® nach PTA mit einem DCB hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Unser Patientenkollektiv ist ein Teil einer multicenter, Single-Arm Studie. Ziel der Studie ist die Bewertung des Tack-Systems zur Behandlung der Dissektionen (A-F) nach Angioplastie von Läsionen der AFS zunächst mittels eines konventionellen Ballons in Kombination mit einem medikamentbeschichtetem Ballon.

Das Studienprotokoll folgte den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki (1996-World Medical Assembly), und wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein genehmigt (Internes Aktenzeichen: 043/16 I).

2.2 Primärer Endpunkt

Primäre Endpunkte der Studie waren die Evaluation der Sicherheit und der Effektivität der Tack-gestützten DCB-Angioplastie.

Als sicherheitsrelevante Endpunkte wurden betrachtet die Freiheit von:

- schweren Komplikationen bis hin zu einer Amputation (oberhalb des Sprunggelenkes) der behandelten Extremität führen.
- Zielläsionrevaskularisation (TLR) bei Rekurrenz der Symptomatik
- alle Todesursachen innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention

Als relevant für die Effektivität wurde betrachtet die Freiheit von:

- Zielläsionrevaskularisation (TLR) bei Rekurrenz der Symptomatik
- Binäre Restenosen nach 12 Monaten die mittels Duplex Sonographie diagnostiziert wurden (PSVR $\geq 2,5$).

2.3 Sekundäre Endpunkte

Als sekundäre Endpunkte wurden betrachtet:

- Das erfolgreiche Einsetzen der Tacks am Zielort und die Entfernung des Katheters aus der Schleuse
- <30%ige Reststenose ohne Anwendung von zusätzlichen Stents

- keine schweren Komplikationen während der Intervention

2.4 Einschlusskriterien

- männliche oder nicht schwangere, weibliche Patienten in einem Mindestalter von 18 Jahre (bei den weiblichen Patienten im Gebäralter sollten einen Schwangerschaftstest durchgeführt und wehrend der Studie eine Form von Verhütung eingesetzt werden – die Abstinenz wurde auch akzeptiert)
- Lebenserwartung größer als 1 Jahr
- die Extremität mit der Zielläsion soll keine weiteren, Behandlungsbedürftige Läsionen haben
- Klinisches Stadium nach Rutherford 2, 3 oder 4
- Eignung des Patienten für eine operative vaskuläre Intervention im Falle eventueller Komplikationen
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten (die Unterzeichnung durch einen gesetzlichen Betreuer wurde bei motorischer Behinderung auch akzeptiert)
- Bereitschaft des Patienten im Rahmen der Studie Nachuntersuchung durchführen zu lassen
- Die Patienten sind gehfähig (Gehhilfe wurde akzeptiert)
- de novo oder restenosierte, nicht gestentete Läsion
- optisch geschätzter Durchmesser der Zielarterie zwischen 2,5mm und 6mm
- Erfolgreiche Drahtpassage der Läsion und Behandlungsmöglichkeit mit dem Tack Endovascular System®
- Stenosegrad zwischen 70% und 99% oder 100% Okklusion
- optisch geschätzte Läsionslänge zwischen 20mm und 250mm
- die Läsion befindet sich \geq 1cm unterhalb der Bifurkation der Arteria femoralis communis bis in der Arteria poplitea am oberen Rand der Patella
- mindestens ein durchgängiges Unterschenkelgefäß das nicht vorbehandelt wurde
- \leq 30% Stenose und mindestens eine Dissektion (Typ A-F) nach PTA

2.5 Ausschlusskriterien

- Systemische oder Lokale Infektion

- bekannte Koagulopathien
- Myokardinfarkt innerhalb von 30 Tagen oder Schlaganfall innerhalb von 90 Tagen vor Intervention
- Serum Kreatinin >2,5 mg/dl
- Kontraindikation (Hypersensitivität/Allergie) zum Nitinol oder Kontrastmittel
- Die Patienten sind bereits in einer anderen Studie eingeschlossen
- Akuter Verschluss der Targetläsion
- Signifikante Stenose oder Okklusion der Iliakalarterien
- Keine Dissektion der Targetläsion nach PTA

2.6 Das Tack Endovascular System

Das Applikationssystem besteht aus einem 6 French Katheter mit einer effektiven Länge von 120 cm. Der Katheter wird über einen Draht mit einem Durchmesser von $\leq 0,035$ " eingeführt. Die weiche Spitze sorgt für eine leichtere Einbringung des Systems auf Höhe der Zielläsion. Am distalen Ende des Katheterschaftes befinden sich jeweils 6 Tacks, die von einer äußeren Plastikhülle bedeckt gehalten werden. Nachdem die gewünschte Position mit Hilfe von röntgendichten Markierungen am Katheterschaft erreicht wird, können die Tacks unabhängig einzeln platziert werden durch den Rückzug der äußeren Hülle. Die einzelnen Tacks sind für einen Durchmesserintervall zwischen 2,5 und 5,5 mm zugelassen. Dadurch lässt sich eine kontrollierte Zahl von Tacks platzieren. Bei diesem Vorgang darf der Schaft nicht bewegt und die äußere Hülle nicht festgehalten werden (Abbildung 2b).

2.7 Vorbereitung und Durchführung der Intervention

Die Indikation wurde anhand der Symptomatik und der Läsionsmorphologie gestellt. Für die Beurteilung der Läsionsmorphologie wurde präinterventionell eine CT- oder MR- Becken-Bein-Angiographie akquiriert.

Es erfolgte eine präprozedurale Gabe von 100 mg Aspirin. Die Punktion wurde nach dem Abteilungsstandard durchgeführt. Als Markierung wurde ein Lineal auf die zu behandelnde Extremität platziert mit der 0 als Marker auf Höhe des Tibiaplateaus. Die Arteria femoralis communis wurde nach ausführlicher Hautdesinfektion und steriler Abdeckung antegrad punktiert und eine 6F-Schleuse in Seldinger-Technik eingebracht. Nach intraarterieller Gabe von 5000 internationalen Einheiten Heparin und kontrastmittelgestützter Darstellung der gesamten Beinarterien mittels Imeron® 350 (Bracco Imaging Deutschland GmbH) wurde die Läsion mittels 0,035 Inch Draht (Terumo) oder 0,018/0,014 Inch (Abbott Vascular) sondiert und zunächst mit einem konventionellen Ballon dilatiert. Die gesamte Läsion wurden mit einem Paclitaxel beschichtetem Ballonkatheter (Medtronic IN.PACT™ Admiral™/Pacific™ 3,5 µg/mm²) behandelt. Bei Auftreten oder Fortbestehen einer Dissektion (Grad A - F) in der Kontrolle wurde eine TACK-Implantation (Tack Endovascular System®) sowie eine zusätzliche Angioplastie mittels konventionellen Ballons zur Sicherung der Tack-Position durchgeführt. Alle Interventionen wurden mit dem 120 cm Katheter durchgeführt um einen kontralateralen oder ipsilateralen Zugangsweg zu ermöglichen.

Die Lokalisation der Stenose, der Stenosegrad, die Länge der Läsion und die Lokalisation eingesetzter Tacks wurden periinterventionell mit Hilfe von Röntgenaufnahmen in digitaler Subtraktionsangiografie dokumentiert.

2.8 Nachbehandlung und Kontrolluntersuchungen

Es erfolgte eine postinterventionelle Thrombozytenaggregationshemmung mittels Aspirin 100 mg täglich als Dauermedikation und Clopidogrel 75mg täglich für 6 Wochen.

Im Bereich der Punktionsstelle wurde direkt nach der Intervention einen Druckverband angelegt und 24 Stunden belassen.

Alle Patienten wurden für eine FKDS Kontrolle nach 30 Tagen und 6 Monaten sowie eine Bestimmung des Knöchel-Arm-Index und Rutherford Stadiums geplant.

2.9 Datenerhebung

Die aktuelle Anamnese der Patienten sowie mehrere klinische Parameter für die Auswertung wurden anhand des elektronischen Archivs (Medico-Stationenarbeitsplatz 24.0, Cerner Health Services Inc.) und eines angefertigten Fragebogens dokumentiert. Zunächst wurden die relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben (Diabetes mellitus mit Insulintherapie, Nikotinabusus-aktuell oder in der Vorgeschichte, arterielle Hypertonie, laborchemisch nachgewiesene Hypercholesterolemie).

Verkalkungsgrad	Morphologie	Subtyp		
Grad 0	keine visualisierbare Verkalkung auf Höhe der Target-Läsion	a) Verkalkung der Intima	b) Verkalkung der Media	c) Verkalkung der Intima und Media
Grad 1	unilaterale Verkalkung <5cm	a) Verkalkung der Intima	b) Verkalkung der Media	c) Verkalkung der Intima und Media
Grad 2	unilaterale Verkalkung ≥5cm	a) Verkalkung der Intima	b) Verkalkung der Media	c) Verkalkung der Intima und Media
Grad 3	unilaterale Verkalkung <5cm	a) Verkalkung der Intima	b) Verkalkung der Media	c) Verkalkung der Intima und Media
Grad 4	unilaterale Verkalkung ≥5cm	a) Verkalkung der Intima	b) Verkalkung der Media	c) Verkalkung der Intima und Media

Tabelle 9: Klassifikation der arteriellen Verkalkung nach PACSS⁴

Sowohl preinterventionell als auch postinterventionell (in der follow-up) wurde eine Klassifizierung des Knöchel-Arm-Index und der pAVK nach Rutherford bestimmt.

Die arteriellen Kalzifikationen wurden nach PACSS (Peripheral Arterial Calcium Scoring Scale Tabelle 9) eingeteilt.⁴

2.10 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in einer Tabelle erfasst und mittels Excel-Software (Microsoft Office 2000) eingesetzt. Die Berechnungen und graphischen Darstellungen erfolgten durch IBM SPSS Statistics Subscription Build 1.0.0.1032 (2017 SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, IL). Für den Vergleich der KAI-Werte abhängig von Zeitpunkt und Grad der Verkalkung wurde aus der „one way“ ANOVA-Analyse der Tukey HSD-Test angewandt.

Um einen Vergleich der KAI und Rutherford Werte zu ermöglichen wurden die Mittelwerte und die Standardabweichung berechnet. Diese erfolgte durch mathematische Formeln aus dem Excel-Programm und SPSS.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und klinische Stadien

Im Zeitraum von Juli 2016 bis September 2017 wurden in der Abteilung der diagnostischen und interventionellen Radiologie und Neuroradiologie des Westküstenklinikums Heide insgesamt 32 Patienten (18 Männer und 14 Frauen) in die Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Intervention betrug 66 Jahre ($\pm 7,4$). In der Tabelle 10 werden die kardiovaskulären Risikofaktoren aufgelistet. Die häufigsten Komorbiditäten waren die Hypertonie in 25 Patienten (78,12%) und auf der zweiten Stelle die Hypercholesterinämie und das Rauchen (jeweils 56,25%). Alle Patienten wurden vor der Intervention in der Kategorie 2-4 nach Rutherford klassifiziert ($2,96 \pm 0,3$). In 90,6% der Fälle (29 Patienten) wurde die Rutherford Kategorie 3 festgestellt.

Patientenkollektiv		
	Anzahl, N=32	%
Alter (Jahre)	66 \pm 7,4	
Geschlecht männlich	18	56,25
Hypertonie	25	78,12
Hypercholesterinämie	18	56,25
Diabetes mellitus	8	25
Raucher	18	56,25
ehemalige Raucher	8	25
KAI* der Zielseite	0,64 \pm 0,10	
Rutherford Kategorie		
2	2	6,2
3	29	90,6
4	1	3,1
Lokalisation der Läsion		
proximale AFS	5	15,6
mittlere AFS	17	53,12
distale AFS	22	68,75

Tabelle 10: Patientenkollektiv

3.2 Präinterventionelle Läsionsmorphologie

Die durchschnittliche Länge der Zielläsion betrug 85,4 mm \pm 47,8 mm (Min. 20 mm; Max 215 mm). Der durchschnittliche Stenosegrad betrug 93,9% \pm 8% mit Okklusion in 46,9% (15

Patienten) der Fälle. Die häufigste Predilektionstelle der Läsionen war das mittlere (53,12%) und das distale (68,75%) Drittel der AFS. Der durchschnittliche Verkalkungsgrad betrug $1,34 \pm 0,64$ (Tabelle 11).

Läsionslänge in mm*	85,4±47,8
Verkalkung(PACSS 0-4)	
0/1	18(56,25%)
2	14(43,75%)
Okklusion	15(46,9%)
Stenosegrad präinterventionell(%)	93,9±8

Tabelle 11: präinterventionelle Läsionsmorphologie

3.3 Interventionsverlauf

Nach der PTA mit konventionellem und medikamentbeschichtetem Ballon wurden bei allen Patienten Dissektionen festgestellt. Der meist beobachtete Dissektionsgrad war B bei 8 (25%), C bei 9 (28,1% und D bei 10 (31,2%) Patienten (Tabelle 12). Es wurden insgesamt 136 Tack verwendet ($4,25 \pm 1,8$; MIN=2; MAX=11).

Periinterventionell wurden bei allen 32 Patienten keine Schwierigkeiten bei der Einbringung des Tack-Katheters oder bei der Platzierung der Tacks und keine Tack-Dislokation festgestellt.

Dissektionsgrad	Anzahl(%)
A	4(12,5%)
B	8(25%)
C	9(28,1%)
D	10(31,2%)
E	1(3,1%)
Anzahl Tacks	4,25±1,8

Tabelle 12: Anzahl der Dissektionen und der verwendeten Tacks

3.4 Komplikationen

Es wurden keine Majorkomplikationen periinterventionell und innerhalb von 30 Tagen nach der Intervention beschrieben.

3.5 Verlaufsdaten

Aus insgesamt 32 Patienten wurden 31 (96,8%) nach 30 Tagen und nach 6 Monaten kontrolliert. Während der Beobachtungszeit kam es nach 30 Tagen zu keiner Restenose oder Reokklusion der Zielläsion. Der durchschnittliche Knöchel-Arm-Index Wert betrug in der Kontrolle nach 30 Tagen $1,02 \pm 0,09$ (präinterventionell $0,64 \pm 0,1$) bzw. $0,99 \pm 0,2$ im Follow-up nach 6 Monaten (Tabelle 13/14; Abbildung 4).

Verkalkungsgrad	KAI			KAI-Verbesserung nach 6 Monaten
	Präinterventionell	30 Tage	6 Monate	
0	$0,56 \pm 0,17$	$1 \pm 0,30$	$1,14 \pm 0,34$	0,58
1	$0,63 \pm 0,13$	$1 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,05$	0,40
2	$0,67 \pm 0,43$	$1,05 \pm 0,30$	$0,99 \pm 0,36$	0,32

Tabelle 13: Vergleich der KAI-Werte präinterventionell und in den Kontrollen

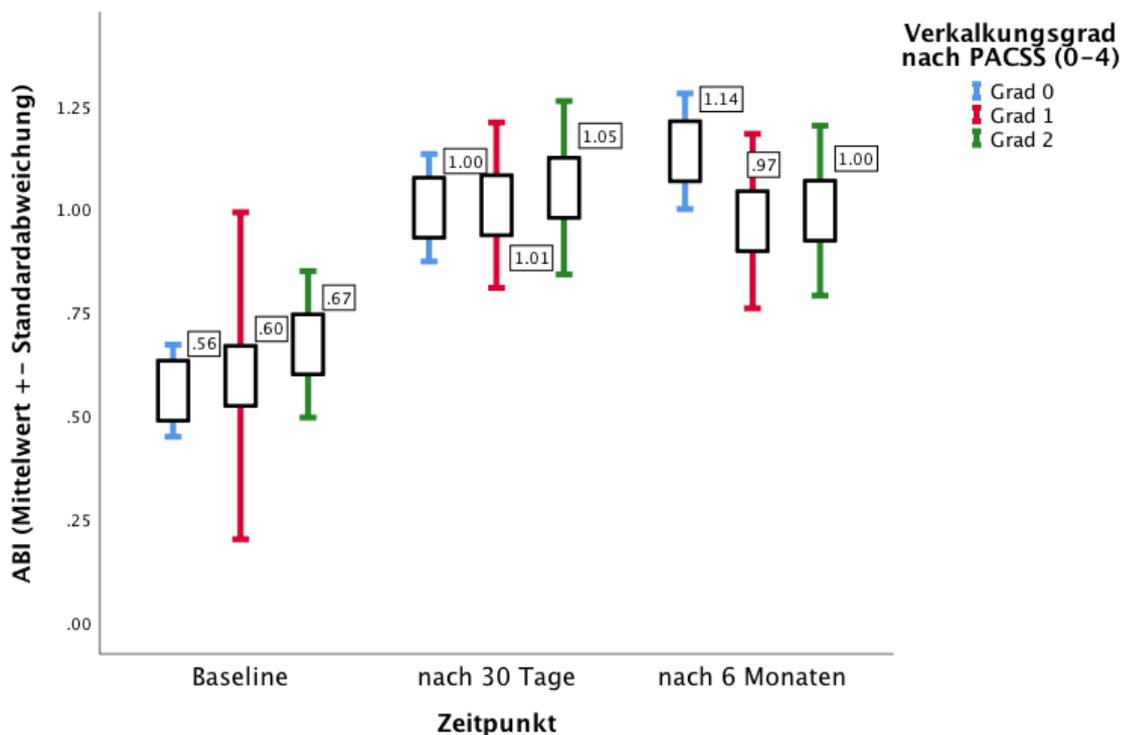


Abbildung 4: Veränderung des KAI in Korrelation mit dem Verkalkungsgrad.

Von 31 Patienten wurden 12 (38,7%) Stadium 0, 16 (51,6%) Stadium 1 und 3 (6,5%) Stadium 2 nach Rutherford-Klassifikation eingeteilt ($0,7 \pm 0,63$; präinterventionell $2,96 \pm 0,3$) (Abbildung 5).

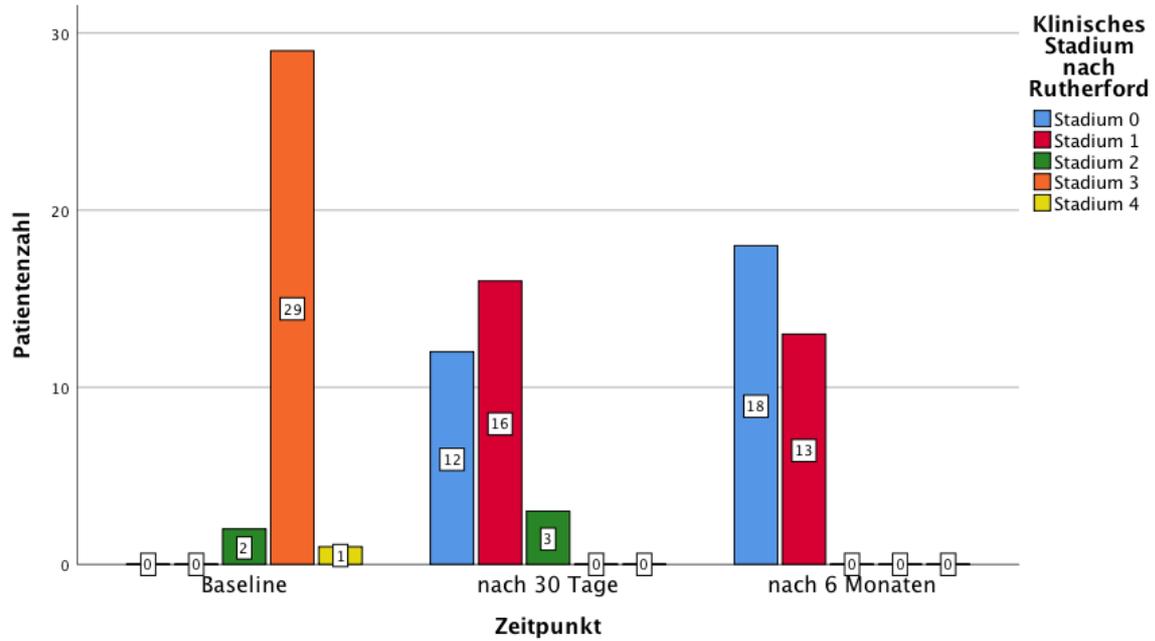


Abbildung 5: Präinterventionelle (n=32) und postinterventionelle (n=31) Einteilung der Patienten nach klinischem Rutherford-Stadium.

	präinterventionell	30 Tage	6 Monate
Anzahl der Patienten	32	31	31
KAI*	0,64±0,10	1,02±0,09	0,99±0,2
Rutherford			
0		12(38,7%)	18(58,1%)
1		16(50%)	13(41,9%)
2	2(6,2%)	3(9,7%)	
3	29(90,6%)		
4	1(3,1%)		
5			
6			

Tabelle 14: präinterventionelle und postinterventionelle Erhebung des Knöchel-Arm-Index und der Rutherford-Klassifikation

3.6 Fallbeispiele

3.6.1 Fall 1

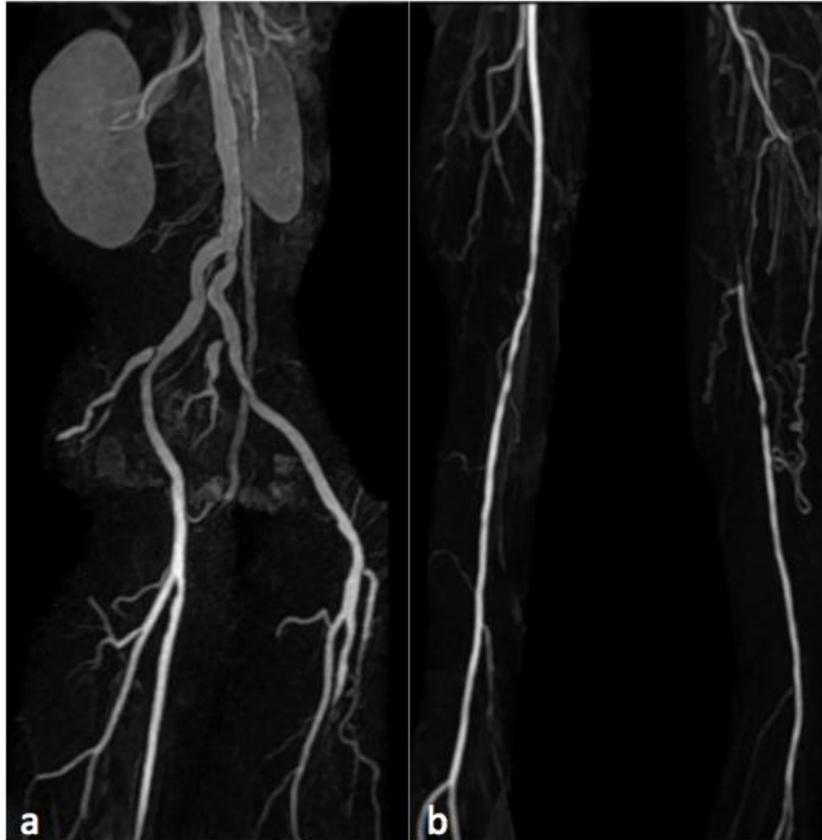


Abbildung 6 (a,b): präinterventionelle MR-Angiographie mit Abbildung des Verschlusses der linken Arteria femoralis superficialis.

- Präinterventionell: Rutherford Stadium 3/KAI 0,5;

Interventionsverlauf:

- die Läsion befindet sich überwiegend im mittleren Drittel der linken AFS; die Läsionlänge beträgt 215 mm mit Okklusion;
- Gefäßkalzifikationen Grad 1 nach PACSS;
- 3 Unterschenkelarterien;

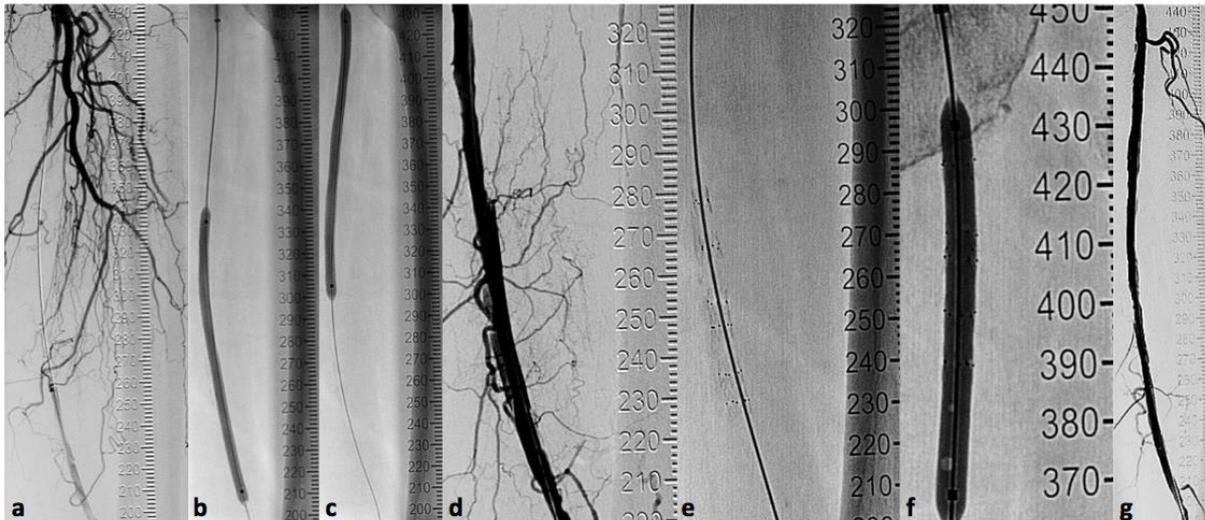


Abbildung 7 (a-g): nach Darstellung (a) und POBA (b,c) zeigen sich zwei Dissektionen Grad A (d) die mittels 11 Tacks (partiell miterfasst-e) behandelt wurden; nach DCB-PTA (f) zeigt sich keine relevante Reststenose (g).

- nach primärer PTA mittels konventionellen Ballons entstehen 2 Dissektionen Grad A;
- Behandlung der Läsionen mittels DCB-PTA und insgesamt 11 Tacks;
- Die Kontrolle nach PTA zeigt eine sehr gute Lumenrekonstruktion;

Follow-up nach 30 Tagen:

- Klinisches Stadium 1 nach Rutherford; KAI 0,9;
- Keine TLR;
- Triphasisches Flussprofil bei einer Flussgeschwindigkeit von 186 cm/s proximal, 103,5 cm/s (Mittelwert) intraläsional und 121 cm/s distal der behandelten Läsion;



Abbildung 8 (a-c): In der ultraschallgesteuerten Verlaufskontrolle nach einem Monat zeigen sich sowohl proximal (a) und distal (c) als auch innerhalb der behandelten Läsion (b) keine relevanten Stenosen.

Follow-up nach 6 Monaten:

- Klinisches Stadium 1 nach Rutherford; KAI 0,9;
- Keine TLR;

- Flussgeschwindigkeit von 192 cm/s proximal, 110 cm/s (Mittelwert) intraläsional und 143 cm/s distal der behandelten Läsion;

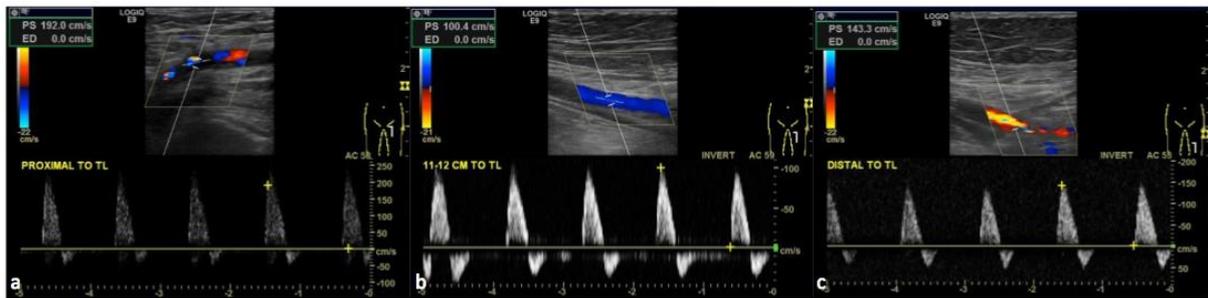


Abbildung 9 (a-c): nach 6 Monaten zeigt die Ultraschall-Untersuchung keine Auffälligkeiten auf Höhe des behandelten Arteriensegmentes.

3.6.2 Fall 2

- Präinterventionell: Klinisches Stadium 3 nach Rutherford

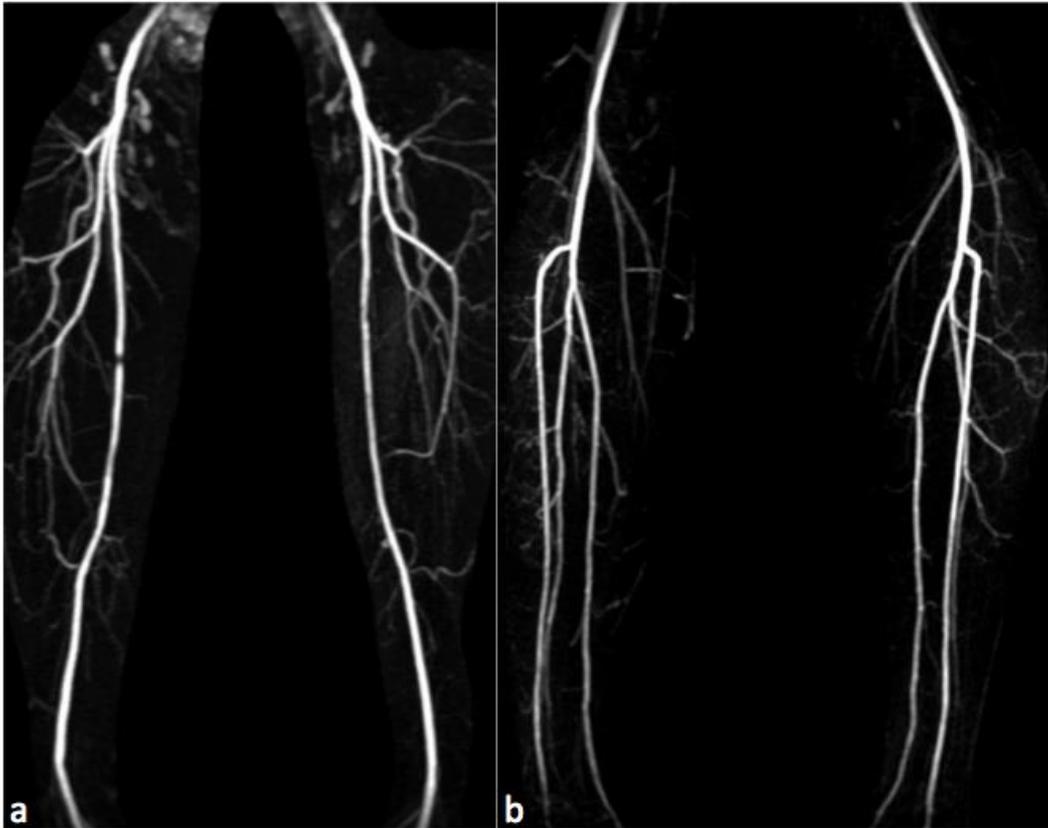


Abbildung 10 (a,b): die präinterventionelle MR-Angiographie zeigt einen kurzstreckigen Verschluss im proximalen Drittel der rechten Arteria femoralis superficialis (a); die Versorgung des Unterschenkels erfolgt durch 3 Arterien.

Interventionsverlauf:

- die Läsion befindet sich im mittleren Drittel der rechten AFS; die Läsionlänge beträgt 20 mm mit 80%iger Stenose;
- Gefäßkalzifikationen Grad 1 nach PACSS;
- 3 Unterschenkelarterien;
- nach primärer PTA mittels konventionellen Ballons entsteht 1 Dissektion Grad B;
- Behandlung der Läsionen mittels DCB-PTA und insgesamt 3 Tacks;
- Die Kontrolle nach PTA zeigt eine sehr gute Lumenrekonstruktion;

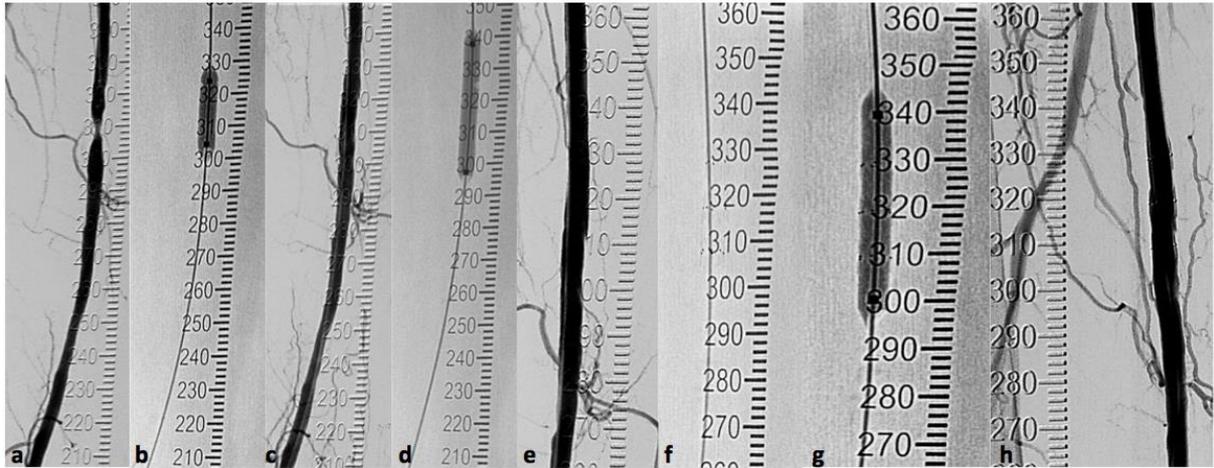


Abbildung 11 (a-f): nach Darstellung (a) und POBA (b) zeigen sich zwei Dissektionen Grad D (c) die mittels 6 Tacks (d) behandelt wurden; nach DCB-PTA (e) zeigt sich eine sehr gute Lumenrekonstruktion (f).

Follow-up nach 30 Tagen:

- Klinisches Stadium 0 nach Rutherford; KAI 1;
- Keine TLR;
- Flussgeschwindigkeit von 122 cm/s proximal, 118,75 cm/s (Mittelwert) intraläsional und 128 cm/s distal der behandelten Läsion;

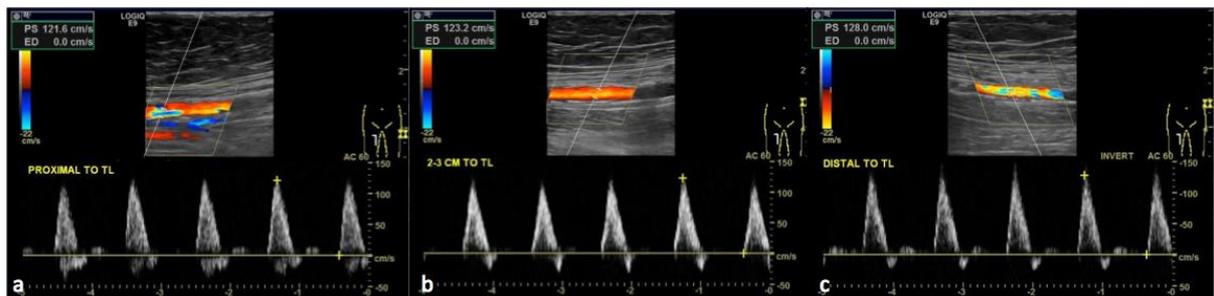


Abbildung 12 (a-c): in der ultraschallgesteuerten Verlaufskontrolle nach einem Monat zeigen sich sowohl proximal (a) und distal (c) als auch innerhalb der behandelten Läsion (b) keine relevanten Stenosen.

Follow-up nach 6 Monaten:

- Klinisches Stadium 0 nach Rutherford; KAI 1;
- Keine TLR;
- Flussgeschwindigkeit von 146 cm/s proximal, 131 cm/s (Mittelwert) intraläsional und 121 cm/s distal der behandelten Läsion;

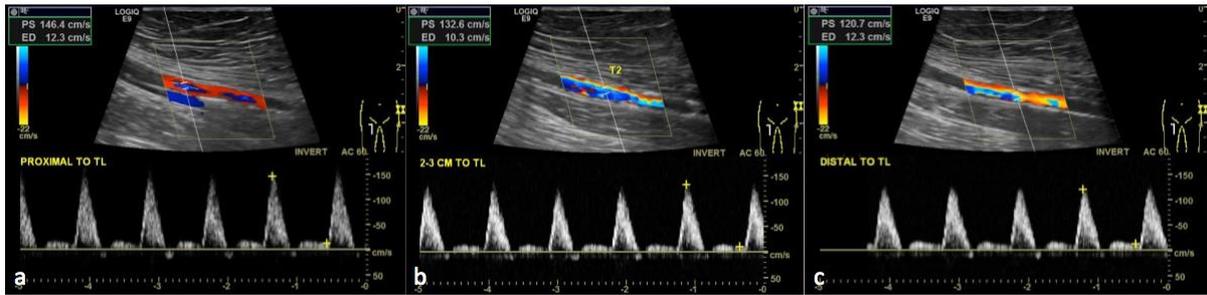


Abbildung 13 (a-c): nach 6 Monaten zeigt die Ultraschall-Untersuchung keine Auffälligkeiten auf Höhe des behandelten Arteriensegmentes.

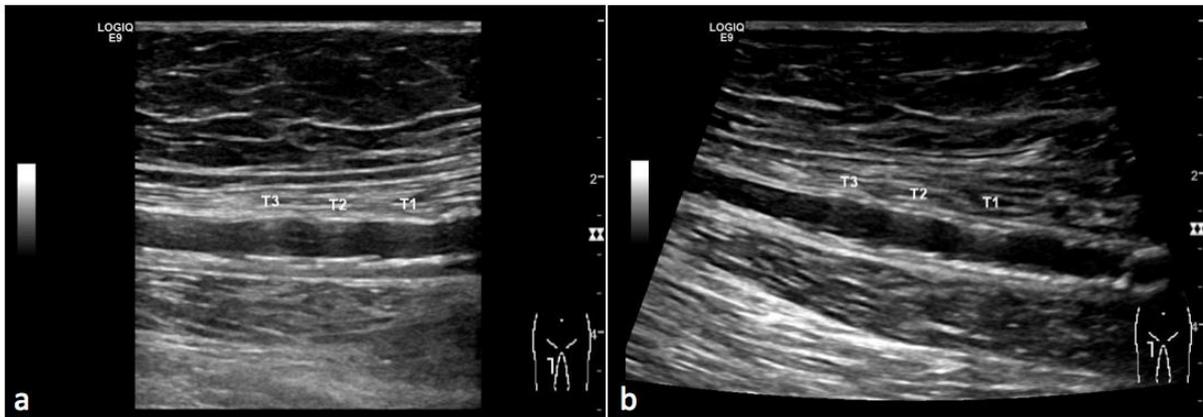


Abbildung 14 (a,b): die Ultraschall-Kontrolle zeigt keine Änderung der Tacks-Position nach 6 Monaten (b) im Vergleich zu der Kontrolle nach 30 Tagen (a) als Hinweis auf eine Dislokation.

4 Diskussion

Bei Patienten mit Ischämie der unteren Extremitäten als Folge von femoropoplitealen Läsionen ist die PTA schon seit 50 Jahre die Therapie der Wahl.¹² Diese Methode ist in 47-88% der Fälle mit akuten Dissektionen assoziiert.^{54,122} Unbehandelt führen diese Dissektionen in bis zu 60% zu einer Restenose^{12,116,128,129} und in 44% zu einer TLR bei einem Dissektionsgrad zwischen C und E.^{51,54}

Eine Methode zur Behandlung dieser Dissektionen, um eine Restenose oder Reokklusion zu vermeiden ist die Verlegung der Dissektionsmembran durch Implantation eines Stentes. Die Radialkraft des Stentes sorgt dadurch für eine bessere Rekonstruktion des Gefäßlumens. Als Nachteile dieser Technik zählen die lokale Reaktion der arteriellen Wand, die durch einen Fremdkörper bedingt ist oder die durch die Radialkraft des Stentes reduzierte Wandelastizität. Diese führen zu einer lokalen Entzündung mit resultierender Intimahyperplasie und schlussendlich Restenose oder Reokklusion.

In der vorliegenden, prospektiven, singlecenter Studie wurde die Tack-optimierte (Intact Vascular®/Tack Endovascular System®) DCB-Angioplastie nach bis zu 6 Monate evaluiert. Als primäre und sekundäre Endpunkte wurden die Sicherheit und die Wirksamkeit bzw. die Erfolgsrate der Tacks/Prozedur überprüft.

4.1 Technischer Erfolg und Komplikationen

Eine angiographische, postinterventionelle Reststenose von <30% wurde als technischer Erfolg definiert. In unserer Studie wurden 32 Patienten eingeschlossen. Die mittlere Läsionlänge betrug 85,4±47,8 mm. Okklusionen wurden in 46,9% der Patienten festgestellt. Unsere Erfolgsrate betrug 100%. In der TOBA-Studie wurden 130 Patienten behandelt und die Intervention war in 98,5% (128 Patienten) technisch erfolgreich. Eine unabhängige Laboranalyse der angiographischen Bilder hat 37 zusätzliche Patienten mit einer residualen Stenose von >30% indiziert. Die mittlere Läsionlänge war deutlich kleiner als in unserer Kollektiv und betrug 51,4±29,5 mm mit Okklusion in 34,4% der Patienten.⁵⁵ In der LOCOMOTIVE-Studie berichteten Amendt et al. von einer 100%igen technischen Erfolgsrate in einer Gruppe von 85 Patienten bei einer Läsionlänge von 14,5±9 cm und Okklusion in 36,4% der Patienten.¹⁰⁴

Hinsichtlich der Sicherheit wurden ähnlich wie in der TOBA-Studie keine periinterventionellen technischen Schwierigkeiten bezüglich der Platzierung einzelner Tacks und keine Majorkomplikationen beobachtet. Auch nach 30 Tagen und nach 6 Monaten war die Komplikationsrate 0%. Ähnlich wie in der TOBA-Studie konnte in unserem Patientenkollektiv keine Migration und keine Fraktur der Tacks nachgewiesen werden.⁵⁵ Eine Erklärung dafür wäre die reduzierte Länge und die Architektur einzelner Teile. Auch in der LOCOMOTIVE-Studie wurden nach 6 Monaten in der sonographischen Kontrolle keine Stentfraktur oder Migration beobachtet jedoch betrug die Frakturnrate nach 18 Monaten hier 4,1%.¹⁰⁴ Die TOBA-Studie berichtete über eine 0%ige Rate von Majorkomplikationen nach 30 Tagen.⁵⁵ Amendt et al. berichtete über 2 Todesfälle in einer Gruppe von 20 behandelten Patienten mit kritischer Extremitätenischämie. Hier wurde bezüglich der Bedienung des Stentsystems und des Freisetzens einzelner Stents keine Angabe formuliert.¹⁰⁴

Bei der Behandlung der femoropoplitealen Läsionen mittels DCB zeigt sich eine relativ hohe Rate von flussrelevanten Dissektionen, die eine weitere Behandlung mittels Stenting benötigen. Die LEVANT I-Studie und PACIFIER-Studie berichteten über eine Rate von 28,6% bzw. 20,5% bailout Stenting.^{122,123}

Als Nachteil der Stent-PTA zählt die periinterventionelle technische Schwierigkeit während der Platzierung insbesondere bei selbstexpandierbaren Stents. Bhatt et al. berichtete über eine erhöhte Restenoserate des Supera-Stentes als Folge der Verjüngung während der Platzierung.¹³⁰ Die Kontrolle über die Platzierung ist bei diesem Stent sehr Untersucherabhängig. Bezüglich der Stentfrakturen berichtete Vent et al über eine hohe Frakturnrate von 27,6% bei medikamentbeschichteten Stents und 35,7% bei nicht beschichteten Stents nach einem Jahr.¹³¹ Auch nach Anwendung von Supera-Stents wurden mittlerweile über Frakturen berichtet. Aufgrund der Architektur kann eine Fraktur zum Verlust der Integrität und Zusammenbruch des Stentes führen. Bei einer Reintervention kann diese Komplikation zu einer erschweren Sondierung des Stentes oder des überstenteten arteriellen Segmentes führen.^{76,77}

4.2 Klinische Verbesserung und Follow-up

Bezüglich des KAI-Wertes zeigt sich eine deutliche Steigerung von einem präinterventionellen Mittelwert von $0,64 \pm 0,10$ auf einen Mittelwert von $0,99 \pm 0,2$ nach 6 Monaten. Bezüglich der Korrelation zwischen dem KAI-Wert und dem Verkalkungsgrad zeigten sich in unserem Patientenkollektiv die tiefsten KAI Werte periinterventionell und die höchsten Werte nach 6 Monaten postinterventionell bei den Patienten mit Verkalkungsgrad 0. Umgekehrt zeigten sich präinterventionell die höchstens KAI-Werte in der Patientengruppe mit Verkalkungsgrad 2. In den Gruppen mit Verkalkungsgrad 1 und 2 zeigt sich eine diskret absteigende Tendenz des KAI-Wertes in der Kontrolle nach 6 Monaten (Abbildung 4/Tabelle 13).

Die Studie von Fanelli et al. hat gezeigt, dass der KAI-Wert im Verlauf eine deutlich absteigende Tendenz mit der Zunahme des Verkalkungsgrades aufweist (der Mittelwert des KAI bei einem Verkalkungsgrad 1a betrug $0,92 \pm 0,07$ im Vergleich zu $0,71 \pm 0,07$ bei einem Verkalkungsgrad 4b; $p < 0,001$).¹²⁶

In unserem Patientenkollektiv war die Verteilung der Patienten anhand des präinterventionellen, klinischen Stadiums nach Rutherford ähnlich wie in der TOBA Studie (Abbildung 5). Präinterventionell wurde bei 90,6% der Patienten ein Rutherford Stadium von 3 beobachtet (73,8% in der TOBA-Studie).⁵⁵ In der Verlaufskontrolle wurden alle Patienten in Stadium 0 (58%) und 1 (42%) klassifiziert.

In der TOBA- und LOCOMOTIVE-Studie wurden nach 12 Monaten nur 82,8% bzw. 69,3% der Patienten in Rutherford Stadium 0 und 1 eingeteilt.^{55,104}

In unserem Kollektiv wurde keine Restenose oder Reokklusion festgestellt. Auch die CDTLR betrug nach 6 Monaten 0%. In der TOBA-Studie betrug die Freiheit von TLR und die Offenheitsrate nach 12 Monaten 89,5% bzw. 76,4%.⁵⁵ Die LOCOMOTIVE-Studie berichtete über eine TLR von 5,3% und eine primäre Offenheitsrate (Stenose von $< 50\%$) nach 6 Monaten von 90,7%.¹⁰⁴

In der Metaanalyse von Jaff et al wurde, die Daten von mehreren Studien nach Behandlung von femoropoplitealen Läsionen mittels Stent-PTA und DCB-PTA analysiert. Die berichtete TLR-Rate nach Anwendung von Stents in der Nachbeobachtung nach 1 Jahr betrug maximal 41,1% in der DURABILITY-Studie bei einer mittleren Läsionlänge von 24,2 cm. Die berichtete,

primäre Offenheitsrate nach 12 Monaten war relativ niedrig mit einem Minimum von 45,8% und Maximum von 88,7%¹³²

5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden, prospektiven Studie war die Evaluierung des Tack Endovascular System® nach PTA mit einem DCB (Medtronic IN.PACT™ Admiral™/Pacific™ 3,5 µg Paclitaxel/mm² Ballonoberfläche) hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit bei der Behandlung der Dissektionen nach primärer PTA mittels konventionellen Ballons. Als primäre Endpunkte wurden die Freiheit von MAE und TLR sowie alle Todesursachen 30 Tage nach der Intervention betrachtet. Als sekundäre Endpunkte wurden das Einsetzen der Tacks und die Entfernung des Katheters, die <30%ige Reststenose ohne Anwendung von Stents und die periinterventionellen, schweren Komplikationen betrachtet. In die Studie wurden insgesamt 32 Patienten mit symptomatischen Stenosen oder Okklusionen (Rutherford-Kategorie 2-4) der Arteria femoralis superficialis eingeschlossen. Als follow-up Untersuchung wurden der KAI-Wert und das klinische Stadium nach Rutherford dokumentiert sowie mittels FKDS die behandelte Läsion untersucht zur Beurteilung der Position der Tacks sowie der Flussgeschwindigkeit proximal, innerhalb und distal der behandelten Läsion. Ein technischer Erfolg konnte bei 32 (100%) der Patienten beobachtet werden. Die Kontrollen nach 30 Tagen und nach 6 Monaten wurden bei 31 Patienten durchgeführt. Es wurden keine Majorkomplikationen sowohl periinterventionell als auch nach 6 Monaten festgestellt. Es kam zu keiner TLR während der gesamten Beobachtungszeit. Auch Dislokationen oder Frakturen der Tacks wurden in der Verlaufsbeobachtung nicht festgestellt.

Der Verkalkungsgrad erscheint in unserem Kollektiv kein Einfluss auf die KAI-Werte zu haben, trotz der geringen Radialkraft des Tack.

Der KAI-Wert zeigte in unserem Patientenkollektiv einen deutlichen Anstieg von $0,64 \pm 0,10$ präinterventionell auf $0,99 \pm 0,2$ in der postinterventionellen Kontrolle nach 6 Monaten. Auch bezüglich des klinischen Stadiums nach Rutherford zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der präinterventionellen und postinterventionellen Einteilung nach 6 Monaten. Präinterventionell zeigten 90% der Patienten ein klinisches Stadium von 3 nach Rutherford. Nach 6 Monaten wurden alle Patienten in unserer Studie in Stadium 0 (58%) und 1 (42%) eingeteilt.

Es kam zu keiner Re-Stenose oder Re-Okklusion der Ziel-Läsion im Nachbeobachtungszeitraum. Somit betrug die primäre Offenheitsrate nach 6 Monaten 100 %.

Die Tack-optimierte DCB-Angioplastie zur Behandlung von suprapoplitealen Läsionen der Arteria femoralis superficialis ist eine technisch sichere Prozedur mit sehr guten postinterventionellen Ergebnissen, die zu einer klinischen und hämodynamischen Verbesserung für die Patienten sowie zu einer hohen Offenheitsrate der behandelten Läsionen führt. Eine mögliche Erklärung ist die stark reduzierte Menge des intraarteriellen Fremdmaterials und die Anwendung von DCB jedoch, für einen besseren Vergleich werden weitere Verlaufskontrollen in einem größeren Patientenkollektiv nach 12 und 24 Monaten im Rahmen der TOBA III Studie erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

1. Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U. (2004). Pathologie. 3. Auflage; Elsevier Verlag, München
2. Vollmar, J. (1996): Rekonstruktive Chirurgie der Arterien. Thieme Verlag, Stuttgart
3. Rieger, J., Treitl, M., Reiser, M.U., Ruppert, V.: Stents in der A. femoralis superficialis – Indikationen, Technik, Ergebnisse. Der Radiologe 2006; 46 (11): 955–961
4. Schillinger, M.U., Minar, E.: Claudication: Treatment Options for Femoropopliteal Disease. Progress in Cardiovascular Diseases 2011; 54 (1): 41–46
5. Criqui, M.H., Fronek, A., Barrett-Connor, E., Klauber, M.R., Gabriel, S., Goodman, D.: The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population Circulation 1985; 71 (3):510-551
6. Hiatt, W.R., Hoag, S., Hamman, R.F.: Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The san luis valley diabetes study.Circulation 1995; 91 (5):1472-1479
7. Selvin, E., Erlinger, T.P.: Revalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the united states: results from the national health and nutrition examination survey, 1999-2000. Circulation 2004: 110(6):384-392
8. Hirsch, A., Criqui, M., Treat-Jacobson, D., Regensteiner, J., Creager, M., Olin, J. et al.: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. Jama 2001; 286(11):1317-1324
9. Erb, W. (1911) Klinische beiträge zur pathologie des intermittierenden hinkens. Münch Med Wochenschr 2:2487
10. Fagerström, K.: The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. Drugs 2002; 62:1-9
11. Criqui, M.H.: Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. Vascular Medicine 6 2001; (Suppl.1):3-7
12. Norgren, L., Hiatt, W.R., Dormandy, J.A., Nehler, M.R., Harris, K.A., Fowkes, F.G.R.: Inter-Society consensus fort he management of peripheral arterial disease (Tasc II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33:1-70
13. Fowkes, F.G.R., Housley, E,, Riemersma, R.R. et al.: Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis

- compared with ischaemic heart disease in the Edinburgh artery study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 331-40
14. Brevetti, G., Oliva, G., Silvestro, A., Scopacasa, F., Chiarello, M.: Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 2004; 175:131-38
 15. Diehm, C., Schuster, A., Allenberg, J.R. et al.: High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172:95-105
 16. Makin, A., Lip, G.Y., Silverman, S., Beevers, D.G.: Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens* 2001; 15:447-54
 17. Zelis, R., Mason, D.T., Braunwald, E., Levy, R.I.: Effects of hyperlipoproteinemias and their treatment on the peripheral circulation. *The Journal of Clinical Investigation* 1970; 49:1007-1015
 18. Cheng, S.W., Ting, A.C., Wong, J.: Lipoprotein (a) and its relationship to risk factors and severity of atherosclerotic peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; 14(1):17-23
 19. Ridker, P.M., Stampfer, M.J., Rifai, N.: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285 (19):2481-2485
 20. Fermo, I., Vigano D'angelo, S., Paroni, R., Mazzola, G., Calori, G., D'angelo, A.: Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with earlyonset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995; 123(10):747-753
 21. Caldwell, S.: Hyperhomocysteinaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16(2):171-2
 22. O`Hare, A.M., Vittinghoff, E., Hsia, J., Shlipak, M.G.: Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (4): 1046-1051
 23. Lawall, H., Huppert, P., Espinola-Klein, C., Rümenapf, G.: Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(43): 729-36
 24. Ware Je, J.R., Sherbourne, C.D.: The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30(6):473-483

25. Mc Grae, M.C., Dermott, M., Liu, K., Guralnik, J.M., Martin, G.J., Criqui, M.H., Greenland, P.: Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: Validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 1998; 28(6):1072-1081
26. Schröder, F., Diehm, N., Kareem, S., Ames, M., Pira, A., Zwettler, U., Lawall, A., Diehm, C.: A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 44(3):531-6
27. Espinola-Klein, C., Rupprecht, H.J., Bickel, C., Lackner, K., Savvidis, S., Messow, C.M., Munzel, T., Blankenberg, S.: Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118(9):961-7
28. Rose, S.C.: Noninvasive vascular laboratory for evaluation of peripheral arterial occlusive disease: Part II- clinical applications: chronic, usually atherosclerotic, lower extremity ischemia. *J Vasc Interv Radiol* 2000; 11(10):1257-75
29. Zwicky, S., Mahler, F., Baumgartner, I.: Evaluation of clinical test to assess perfusion in chronic critical limb ischemia. *Vasa* 2002; 31(3):173-8
30. Bostrom, A., Karacagil, S., Lofberg, A.M., Ljungman, C., Nyman, R., Logason, K., Hellberg, A.: Selection of patients with lower limb arterial occlusive disease for endovascular treatment of the iliac arteries with duplex scanning. *Vasc Surg* 2001; 35(6):437-42
31. Salonen, R., Nyyssonen, K., Porkkala, E., Rummukainen, J., Belder, R., Park, J.S., Salonen, J.T.: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effects of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995; 92(7):1758-64
32. Pitt, B., Byington, R.P., Furberg, C.D., Hunninghake, D.B., Mancini, G.B., Miller, M.E., Riley, W.: Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000; 102(13):1503-10
33. Collins, R., Burch, J., Cranny, G., Aguiar-Ibanez, R., Craig, D., Wright, K., Berry, E., Gough, M., Kleijnen, J., Westwood, M.: Duplex ultrasosnography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *Bmj* 2007; 334(7606):1257

34. Schlager, O., Francesconi, M., Haumer, M., Dick, P., Sabeti, S., Amighi, J., Mlekusch, W., Koppensteiner, R., Minar, E., Schillinger, M.: Duplex sonography versus angiography for assessment of femoropopliteal arterial disease in a “real-world” setting. *J Endovasc Ther* 2007; 14(4):452-9
35. Ouwendijk, R., Kock, M.C., Van Dijk, L.C., Van Sambeek, M.R., Stijnen, T., Hunink, M.G.: Vessel wall calcifications at multi-detector row CT angiography in patients with peripheral arterial disease: effect on clinical utility and clinical predictors. *Radiology* 2006; 241(2):603-8
36. Fontaine, R., Kim, M., Kieny, R.: Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helvetia Chirurgica Acta* 1954; 199- 533
37. Lawall, H. U., Rümenapf, G.: Therapie der PAVK. *VASA: Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 2009; 038 (S75): 23–25
38. Dohmen, A., Eder, S., Euringer, W., Zeller, T.U., Beyersdorf, F.: Chronische kritische Extremitätenischämie. *Deutsches Ärzteblatt* 2012; 109 (6): 95–101
39. Heidrich, H.U., Lawall, H.: Konservative Therapie der PAVK. *VASA: Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 2009; 038 (S75): 26–35
40. Gardner, A.W.U., Poehlman, E.T.: Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain. A meta-analysis. *The journal of the American Medical Association* 1995; 274 (12): 975–980
41. Scheinert, D.U., Schmidt, A.: Periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Clinical Research in Cardiology* 2007: Supplements (2): 123–1369
42. Rümenapf, G., Schmiedt, W.U., Balzer, K.: Chirurgische Therapie der PAVK. *VASA: Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 2009; 038 (S75): 43–49
43. Dick, F., Allmen, R.U., Diehm, N.: Chirurgische und interventionelle Behandlung der chronisch-kritischen Beinischämie. *Gefässchirurgie* 2011; 16 (1): 55–70
44. Adam, D.J., Beard, J.D., Cleveland, T., Bell, J., Bradbury, A.W., Forbes, J.F., Fowkes, F.G.R., Gillespie, I., Ruckley, C.V., Raab, G.U., Storkey, H.: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9501): 1925–1934
45. Brosi, P., Dick, F., Do, D.D., Schmidli, J., Baumgartner, I.U., Diehm, N.: Revascularization for chronic critical lower limb ischemia in octogenarians is worthwhile. *Journal of vascular surgery* 2007; 46 (6): 1198–1207

46. Zeller, T.: Current state of endovascular treatment of femoro-popliteal artery disease. *Vascular Medicine* 2007; 12 (3): 223–234
47. Brechtel, K.: Endovaskuläre Therapieoptionen bei femoropoplitealer pAVK. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren* 2010; 182 (09): 755–763
48. Schulte, K.-L., Huppert, P.U., Tacke, J.: Interventionelle Therapie der PAVK. *VASA: Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 2009; 038 (S75): 36–42
49. Fitzgerald, P.J., Ports, T.A., Yock, P.G.: Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992; 86:64-70.
50. Huber, M.S., Mooney, J.F., Madison, J., Mooney, M.R.: Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 68: 467-71
51. Rogers, J.H., Lasala, J.M.: Coronary artery dissection and perforation complicating percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2004; 16(9):493–539
52. Gussenhoven, E.J., van der Lugt, A., Pasterkamp, G., van den Berg, F.G., Sie, L.H., Vischjager, M., The, S.H., Li, W., Pieterman, H., van Urk, H.: Intravascular ultrasound predictors of outcome after peripheral balloon angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; Oct;10(3):279-88
53. van der Lugt, A., Gussenhoven, E.J., Mali, W.P., Reekers, J.A., Seelen, J.L., Tielbeek, A.V., Pieterman, H.: Effect of balloon angioplasty in femoropopliteal arteries assessed by intravascular ultrasound. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997; Jun; 13(6):549-56
54. Tepe, G., Zeller, T., Schnorr, B., Claussen, C.D., Beschorner, U., Brechtel, K., Scheller, B., Speck, U.: High-grade, non-flow-limiting dissections do not negatively impact long-term outcome after paclitaxel-coated balloon angioplasty: an additional analysis from the THUNDER study. *J Endovasc Ther* 2013; Dec; 20(6):792-800
55. Bosiers, M., Scheinert, D., Hendriks, J.M., Wissgott, C., Peeters, P., Zeller, T., Brodmann, M., Staffa, R.: TOBA investigators. Results from the Tack Optimized Balloon Angioplasty (TOBA) study demonstrate the benefits of minimal metal implants for dissection repair after angioplasty. *J Vasc Surg* 2016; Jul;64(1):109-16
56. Schröder, J. (2011): Stents. In: Schröder J, Hrsg. *Trainer Vaskuläre Interventionen*; 1. Auflage

57. Pastromas, G., Katsanos, K., Krokidis, M., Karnabatidis, D.U., Spiliopoulos, S.: Emerging Stent and Balloon Technologies in the Femoropopliteal Arteries. *The Scientific World Journal* 2014; (3): 1–6
58. Norgren, L., Hiatt, W.R., Dormandy, J.A., Nehler, M.R., Harris, K.A., Fowkes, F.G., Group, T.I.W., Bell, K., Caporusso, J., Durand-Zaleski, I., Komori, K., Lammer, J., Liapis, C., Novo, S., Razavi, M., Robbs, J., Schaper, N., Shigematsu, H., Sapoval, M., White, C., White, J., Clement, D., Creager, M., Jaff, M., Mohler, E. 3rd, Rutherford, R.B., Sheehan, P., Sillesen, H., Rosenfield, K.: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 Suppl 1:S1-75
59. Schillinger, M., Sabeti, S., Loewe, C., Dick, P., Amighi, J., Mlekusch, W., Schlager, O., Cejna, M., Lammer, J.U., Minar, E.: Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral artery. *The New England journal of medicine* 2006; 354 (18): 1879–1888
60. Grenacher, L., Saam, T., Geier, A., Muller-Hulsbeck, S., Cejna, M., Kauffmann, G.W., Richter, G.M.: PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery stenoses: results of a multicenter prospective randomized study (REFSA). *Rofo* 2004; 176(9):1302-10
61. Becquemin, J.P., Favre, J.P., Marzelle, J., Nemoz, C., Corsin, C., Leizorovicz, A.: Systematic versus selective stent placement after superficial femoral artery balloon angioplasty: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2003; 37(3):487-94
62. Grimm, J., Muller-Hulsbeck, S., Jahnke, T., Hilbert, C., Brossmann, J., Heller, M.: Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(8):935-42
63. Vroegindeweij, D., Vos, L.D., Tielbeek, A.V., Buth, J., vd Bosch, H.C.: Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: A comparative randomized study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997; 20(6):420-5
64. Cejna, M., Thurnher, S., Illiasch, H., Horvath, W., Waldenberger, P., Hornik, K., Lammer, J.: PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery

- obstructions: a multicenter prospective randomized study. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(1):23-31
65. Schillinger, M., Sabeti, S., Dick, P., Amighi, J., Mlekusch, W., Schlager, O., Loewe, C., Cejna, M., Lammer, J., Minar, E.: Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting. *Circulation* 2007; 115(21):2745-9
 66. Matsumura, J.S., Yamanouchi, D., Goldstein, J.A., Pollock, C.W., Bosiers, M., Schultz, G.A., Scheinert, D., Rocha-Singh, K.J.: The United States study for evaluating endovascular treatments of Lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal by using the Protege Everflex Nitinol stent system II (DURABILITY II). *J Vasc Surg* 2013; 58(1):73-83 e1
 67. Duda, S.H., Pusich, B., Richter, G., Landwehr, P., Oliva, V.L., Tielbeek, A., Wiesinger, B., Hak, J.B., Tielemans, H., Ziemer, G., Cristea, E., Lansky, A., Beregi, J.P.: Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: six-month results. *Circulation* 2002; 106(12):1505-9
 68. Laird, J.R., Katzen, B.T., Scheinert, D., Lammer, J., Carpenter, J., Buchbinder, M., Dave, R., Ansel, G., Lansky, A., Cristea, E., Collins, T.J., Goldstein, J., Jaff, M.R.: Investigators R. Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3(3):267-76
 69. Dick, P., Wallner, H., Sabeti, S., Loewe, C., Mlekusch, W., Lammer, J., Koppensteiner, R., Minar, E., Schillinger, M.: Balloon angioplasty versus stenting with nitinol stents in intermediate length superficial femoral artery lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 74(7):1090-5
 70. Krankenberg, H., Schlüter, M., Steinkamp, H.J., Bürgelin, K., Scheinert, D., Schulte, K.-L., Minar, E., Peeters, P., Bosiers, M., Tepe, G., Reimers, B., Mahler, F., Tübler, T.U., Zeller, T.: Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST). *Circulation* 2007; 116 (3): 285–292
 71. Laird, J.R., Katzen, B.T., Scheinert, D., Lammer, J., Carpenter, J., Buchbinder, M., Dave, R., Ansel, G., Lansky, A., Cristea, E., Collins, T.J., Goldstein, J., Cao, A.Y.U., Jaff, M.R.: Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral

- and proximal popliteal arteries of patients with claudication: threeyear follow-up from the RESILIENT randomized trial. *Journal of endovascular therapy* 2012; 19 (1): 1–9
72. Schlager, O., Dick, P., Sabeti, S., Amighi, J., Mlekusch, W., Minar, E.U., Schillinger, M.: Long-Segment SFA Stenting – The Dark Sides: In-Stent Restenosis, Clinical Deterioration, and Stent Fractures. *Journal of Endovascular Therapy* 2005; 12 (6): 676-684
 73. Bosiers, M.: Durability II study: 3-year results. Vortrag. The Leipzig Interventional Course 2014; Leipzig, Germany
 74. Chalmers, N., Walker, P.T., Belli, A.M., Thorpe, A.P., Sidhu, P.S., Robinson, G., van Ransbeeck, M., Fearn, S.A.: Randomized trial of the SMART stent versus balloon angioplasty in long superficial femoral artery lesions: the SUPER study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(2):353-61
 75. Garcia, L., Jaff, M.R., Metzger, C., Sedillo, G., Pershad, A., Zidar, F., Patlola, R., Wilkins, R.G., Espinoza, A., Iskander, A., Khammar, G.S., Khatib, Y., Beasley, R., Makam, S., Kovach, R., Kamat, S., Leon, L.R. Jr., Eaves, W.B., Popma, J.J., Mauri, L., Donohoe, D., Base, C.C., Rosenfield, K.; SUPERB Trial Investigators. Wire-Interwoven Nitinol Stent Outcome in the Superficial Femoral and Proximal Popliteal Arteries: Twelve-Month Results of the SUPERB Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; May; 8(5)
 76. Cambiaghi, T., Spertino, A., Bertoglio, L., Chiesa, R.: Fracture of a Supera Interwoven Nitinol Stent After Treatment of Popliteal Artery Stenosis. *J Endovasc Ther.* 2017 Jun;24(3):447-449
 77. Valle, J.A., Famouri, A., Rogers, R.K.: Bend but Don't Break? A Case of Supera Stent Fracture in the Popliteal Artery. *J Vasc Endovasc Surg.* 2017, 2:1
 78. Moses, J.W., Leon, M.B., Popma, J.J., Fitzgerald, P.J., Holmes, D.R., O'Shaughnessy, C., Caputo, R.P., Kereiakes, D.J., Williams, D.O., Teirstein, P.S., Jaeger, J.L., Kuntz, R.E., Investigators S.: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349(14):1315-23
 79. Morice, M.C., Serruys, P.W., Sousa, J.E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F., Falotico, R.: Lesions RSGRSwtS-CBVb-ESitToPwdNNCA. A randomized comparison of a sirolimus eluting

- stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1773-80
80. Schofer, J., Schluter, M., Gershlick, A.H., Wijns, W., Garcia, E., Schampaert, E., Breithardt, G., Investigators E.S.: Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomized controlled trial (E-SIRIUS). *Lancet* 2003; 362(9390):1093-9
 81. Duda, S.H., Bosiers, M., Lammer, J., Scheinert, D., Zeller, T., Tielbeek, A., Anderson, J., Wiesinger, B., Tepe, G., Lansky, A., Mudde, C., Tielemans, H., Beregi, J.P.: Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16(3):331-8
 82. Dake, M.D., Ansel, G.M., Jaff, M.R., Ohki, T., Saxon, R.R., Smouse, H.B., Zeller, T., Roubin, G.S., Burket, M.W., Khatib, Y., Snyder, S.A., Ragheb, A.O., White, J.K., Machan, L.S.: Zilver PTX. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv* 2011; 4(5):495-504
 83. Müller-Hülsbeck, S., Keirse, K., Zeller, T., Schroë, H., Diaz-Cartelle, J.: Twelve-Month Results From the MAJESTIC Trial of the Eluvia Paclitaxel-Eluting Stent for Treatment of Obstructive Femoropopliteal Disease. *J Endovasc Ther.* 2016 Oct; 23(5):701-7
 84. Müller-Hülsbeck, S., Keirse, K., Zeller, T., Schroë, H., Diaz-Cartelle, J.: Long-Term Results from the MAJESTIC Trial of the Eluvia Paclitaxel-Eluting Stent for Femoropopliteal Treatment: 3-Year Follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017 Dec; 40(12):1832-1838
 85. Zeller, T., Gaines, P.A., Ansel, G.M., Caro, C.G.: Helical Centerline Stent Improves Patency: Two-Year Results From the Randomized Mimics Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Jun; 9(6)
 86. Scheller, B., Speck, U., Abramjuk, C., Bernhardt, U., Bohm, M., Nickenig, G.: Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 2004; 110(7):810-4
 87. Farb, A., Heller, P.F., Shroff, S., Cheng, L., Kolodgie, F.D., Carter, A.J., Scott, D.S., Froehlich, J., Virmani, R.: Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent. *Circulation* 2001; 104(4):473-9

88. Ellis, S.G., Colombo, A., Grube, E., Popma, J., Koglin, J., Dawkins, K.D., Stone, G.W.: Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V, and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(10):1043-51
89. Nelken, N., Schneider, P.A.: Advances in stent technology and drugeluting stents. *Surg Clin North Am* 2004; 84:1203-36. V
90. Cha, S.-H., Han, M.H., Choi, Y.H., Yoon, C.J., Baik, S.K., Kim, S.J. et al.: Vascular responses in normal canine carotid arteries: comparisonbetween various self-expanding stents of the same unconstrained size.*Invest Radiol* 2003; 38:95-101
91. Finn, A.V., Joner, M., Nakazawa, G., Kolodgie, F., Newell, J., John, M.C., et al.: Pathological correlates of late drug-elutingstent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115:2435-41
92. van Beusekom, H.M., Whelan, D.M., Hofma, S.H., Krabbendam, S.C., van Hinsbergh, V.W., Verdouw, P.D., et al.: Long-term endothelial dysfunction is more pronounced after stenting than after balloon angioplasty in porcine coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1109-17
93. Lau, K.-W., Mak, K.-H., Hung, J.-S., Sigwart, U.: Clinical impact of stent construction and design in percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2004; 147:764-73
94. Morton, A.C., Crossman, D., Gunn, J.: The influence of physical stent parameters upon restenosis. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52:196-205
95. Birkenhauer, P., Yang, Z., Gander, B.: Preventing restenosis in early drug-eluting stent era: recent developments and future perspectives. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56(11):1339-56
96. Haude, M., Erbel, R., Issa, H., Meyer, J.; Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of balloon-expandable Palmaz-Schatz stents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21(1):26-34
97. Nakatani, M., Takeyama, Y., Shibata, M., Yorozyua, M., Suzuki, H., Koba, S., Katagiri, T.: Mechanisms of restenosis after coronary intervention: difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol* 2003; 12(1):40-8
98. Mintz, G.S., Popma, J.J., Pichard, A.D., Kent, K.M., Satler, L.F., Wong, C., Hong, M.K., Kovach, J.A., Leon, M.B.: Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94(1):35-43

99. Hoffmann, R., Mintz, G.S., Dussallant, G.R., Popma, J.J., Pichard, A.D., Satler, L.F., Kent, K.M., Griffin, J., Leon, M.B.: Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94(6):1247-54
100. Mudra, H., Regar, E., Klauss, V., Werner, F., Henneke, K.H., Sbarouni, E., Theisen, K.: Serial follow-up after optimized ultrasound-guided deployment of Palmaz-Schatz stents. In-stent neointimal proliferation without significant reference segment response. *Circulation* 1997; 95(2):363-70
101. Tosaka, A., Soga, Y., Iida, O., Ishihara, T., Hirano, K., Suzuki, K., et al.: Classification and clinical impact of restenosis after femoropopliteal stenting. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:16-23
102. Stabile, E., Virga, V., Salemme, L., Cioppa, A., Ambrosini, V., Sorropago, G., Tesorio, T., Cota, L., Popusoi, G., Pucciarelli, A., Biamino, G., Rubino, P.: Drug-eluting balloon for treatment of superficial femoral artery in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(18):1739-42
103. Virga, V., Stabile, E., Biamino, G., Salemme, L., Cioppa, A., Giugliano, G., Tesorio, T., Cota, L., Popusoi, G., Pucciarelli, A., Esposito, G., Trimarco, B., Rubino, P.: Drug-eluting balloons for the treatment of the superficial femoral artery in-stent restenosis: 2-year follow-up. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(4):411-5
104. Amendt, K., Beschoner, U., Waliszewski, M., Sigl, M., Langhoff, R., Thalwitzer, J., Redlich, U., Vogel, B., Härtel, D., Zeller, T.: First clinical experience with the Multi-LOC multiple stent delivery system for focal stenting in long femoro-popliteal lesions. *Vasa*. 2017 Oct; 46(6):452-461
105. Lammer, J., Bosiers, M., Deloose, K., Schmidt, A., Zeller, T., Wolf, F., Lansink, W., Sauguet, A., Vermassen, F., Lauwers, G., Scheinert, D., Popma, J.J., McGreevy, R., Rapoza, R., Schwartz, L.B., Jaff, M.R.: Bioresorbable Everolimus-Eluting Vascular Scaffold for Patients With Peripheral Artery Disease (ESPRIT I): 2-Year Clinical and Imaging Results. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016; Jun 13;9(11):1178-87
106. Wani, M.C., Taylor, H.L., Wall, M.E., Coggon, P., McPhail, A.T.: Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia*. *J Am Chem Soc* 1971; 93(9):2325-7
107. Manfredi, J.J., Parness, J., Horwitz, S.B.: Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982; 94(3):688-96

108. Rao, S., Krauss, N.E., Heerding, J.M., Swindell, C.S., Ringel, I., Orr, G.A., Horwitz, S.B.: 3'-(p-azidobenzamido) taxol photolabels the N-terminal 31 amino acids of beta-tubulin. *J Biol Chem* 1994; 269(5):3132-4
109. Kumar, N.: Taxol-induced polymerization of purified tubulin. Mechanism of action. *J Biol Chem* 1981; 256(20):10435-41
110. Jordan, M.A., Toso, R.J., Thrower, D., Wilson, L.: Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(20):9552-6
111. Rowinsky, E.K., Donehower, R.C., Jones, R.J., Tucker, R.W.: Microtubule changes and cytotoxicity in leukemic cell lines treated with taxol. *Cancer Res* 1988; 48(14):4093-100
112. Crossin, K.L., Carney, D.H.: Microtubule stabilization by taxol inhibits initiation of DNA synthesis by thrombin and by epidermal growth factor. *Cell* 1981; 27(2 Pt 1):341-50
113. Colozza, M., de Azambuja, E., Cardoso, F., Bernard, C., Piccart, M.J.: Breast cancer: achievements in adjuvant systemic therapies in the pre-genomic era. *Oncologist* 2006; 11(2):111-25
114. Chu, Q., Vincent, M., Logan, D., Mackay, J.A., Evans, W.K.: Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2005; 50(3):355-74
115. Dake, M.D., Scheinert, D., Tepe, G., Tessarek, J., Fanelli, F., Bosiers, M., Ruhlmann, C., Kavteladze, Z., Lottes, A.E., Ragheb, A.O., Zeller, T.: Zilver PTX-ASI. Nitinol stents with polymer-free paclitaxel coating for lesions in the superficial femoral and popliteal arteries above the knee: twelve-month safety and effectiveness results from the Zilver PTX single-arm clinical study. *J Endovasc Ther* 2011; 18(5):613-23
116. Tepe, G., Zeller, T., Albrecht, T., Heller, S., Schwarzwald, U., Beregi, J.P., Claussen, C.D., Oldenburg, A., Scheller, B., Speck, U.: Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg. *N Engl J Med* 2008; 358(7):689-99
117. Grube, E., Silber, S., Hauptmann, K.E., Mueller, R., Buellesfeld, L., Gerckens, U., Russell, M.E.: TAXUS I: six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions. *Circulation* 2003; 107(1):38-42

118. Colombo, A., Drzewiecki, J., Banning, A., Grube, E., Hauptmann, K., Silber, S., Dudek, D., Fort, S., Schiele, F., Zmudka, K., Guagliumi, G., Russell, M.E.: Group TIS. Randomized study to assess the effectiveness of slow- and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. *Circulation* 2003; 108(7):788-94
119. Speck, U., Scheller, B., Abramjuk, C., Breitwieser, C., Dobberstein, J., Boehm, M., Hamm, B.: Neointima inhibition: comparison of effectiveness of non-stent-based local drug delivery and a drug-eluting stent in porcine coronary arteries. *Radiology* 2006; 240(2):411-8
120. Kohler, D.R., Goldspiel, B.R.: Paclitaxel (taxol). *Pharmacotherapy*. 1994 Jan-Feb;14(1):3-34
121. Albrecht, T., Speck, U., Baier, C., Wolf, K.J., Bohm, M., Scheller, B.: Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine. *Invest Radiol* 2007; 42(8):579-85
122. Werk, M., Albrecht, T., Meyer, D.R., Ahmed, M.N., Behne, A., Dietz, U., Eschenbach, G., Hartmann, H., Lange, C., Schnorr, B., Stiepani, H., Zoccai, G.B., Hänninen, E.L.: Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoro-popliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; Dec, 5(6):831-40
123. Scheinert, D., Duda, S., Zeller, T., Krankenberg, H., Ricke, J., Bosiers, M., Tepe, G., Naisbitt, S., Rosenfield, K.: The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2014; 7(1):10-9
124. Rosenfield, K., Jaff, M.R., White, C.J., Rocha-Singh, K., Mena-Hurtado, C., Metzger, D.C. et al.: Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease. *N Engl J Med* 2015; 373:145-53
125. Laird, J.R., Schneider, P.A., Tepe, G., Brodmann, M., Zeller, T., Metzger, C. et al.: Durability of treatment effect using a drug-coated balloon for femoropopliteal lesions: 24-month results of IN.PACT SFA. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:2329-38

126. Fanelli, F., Cannavale, A., Gazzetti, M., Lucatelli, P., Wilderk, A., Cirelli, C., d'Adamo, A., Salvatori, F.M.: Calcium burden assessment and impact on drug-eluting balloons in peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Aug; 37(4):898-907
127. Giacoppo, D., Cassese, S., Harada, Y., Colleran, R., Michel, J., Fusaro, M., Kastrati, A., Byrne, R.A.: Drug-Coated Balloon Versus Plain Balloon Angioplasty for the Treatment of Femoropopliteal Artery Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Aug 22; 9(16):1731-42
128. Rocha-Singh, K.J., Jaff, M.R., Crabtree, T.R., Bloch, D.A., Ansel, G.: Performance goals and endpoint assessments for clinical trials of femoropopliteal bare nitinol stents in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 69: 910–919
129. Werk, M., Langner, S., Reinkensmeier, B., Boettcher, H.F., Tepe, G., Dietz, U. et al.: Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial. *Circulation.* 2008; 118: 1358–1365
130. Bhatt, H., Kovach, R., Janzer, S., George, J.C.: SUPERA stent outcomes in Above-The-Knee Interventions: Effects of COMPRESSION and ELONGATION (SAKE-COMPEL) Substudy. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018 Jul;19(5 Pt A):512-515
131. Vent PA, Kaladji A, Davaine JM, Guyomarch B, Chaillou P, Costargent A, Quillard T, Gouëffic Y. Bare Metal Versus Paclitaxel-Eluting Stents for Long Femoropopliteal Lesions: Prospective Cohorts Comparison Using a Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Vasc Surg.* 2017 Aug;43:166-175
132. Jaff MR, Nelson T, Ferko N, Martinson M, Anderson LH, Hollmann S. Endovascular Interventions for Femoropopliteal Peripheral Artery Disease: A Network Meta-Analysis of Current Technologies. *J Vasc Interv Radiol.* 2017 Dec;28(12):1617-1627.e1

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass meine Dissertation mit dem Thema:

„6 Monate Ergebnisse nach DCB-PTA und Spot-Stenting bei suprapoplitealen Stenosen/Okklusionen der Arteria femoralis superficialis.“

abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, und dass ich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe.

Ferner versichere ich, dass meine Arbeit bisher weder ganz noch in Teilen einer anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat.

Heide, 20. Juli 2019

Wissenschaftliche Veröffentlichungen

- Scheer F, Sabou T-C, Kopetsch C, Andresen R, Wissgott C. Sechs-Monats-Ergebnisse nach DCB-PTA und Spot-Stenting bei femoralen Läsionen. Westküstenklinikum Heide, akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie Heide. 99. Deutscher Röntgenkongress. RöFo - Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren 2018; RK 408.5.
- T-C. Sabou, F. Scheer, C. Kopetsch, R. Andresen, C. Wissgott; Heide/DE. 6 months follow-up of tack optimized balloon angioplasty combined with drugcoated balloon of superficial femoral artery lesions: single center experience CIRSE: Annual Meeting and Postgraduate Course of the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. 2018; CIRSE Abstract Book: P-618.

Danksagung

Diese Promotionsarbeit wurde an dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie des Westküstenklinikums Heide durchgeführt.

Im Besonderen möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn PD. Dr. med. habil. Christian Wissgott, für seine engagierte Betreuung und Unterstützung bei dieser Arbeit sowie für meine praktische und wissenschaftliche Ausbildung als Assistenzarzt und später als Facharzt, insbesondere im Bereich der interventionellen Radiologie, bedanken. Mit seiner Hilfe wurde mir die Möglichkeit eröffnet, Ergebnisse unserer Forschungsgruppe auf nationalen und internationalen Kongressen vorzustellen.

Meiner Frau und meinem Sohn danke ich für die positive Einstellung gegenüber der Dissertation und das langfristige Ertragen geistiger und körperlicher Abwesenheit meinerseits.