

Intraarterielle Messung der Thrombozytenfunktion nach endovaskulärer Rekanalisation und möglicher Zusammenhang mit der Entwicklung einer Reobstruktion

eingereicht von

Christoph Rodler

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Marianne Brodmann

Dr.ⁱⁿ med. univ. Klara Belaj

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der leichten Lesbarkeit wurde auf eine geschlechtsspezifische Differenzierung, wie zum Beispiel Patient/in, verzichtet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung für beide Geschlechter.

Graz, am 07.11.2014

Christoph Rodler eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bei meinen Betreuerinnen Ao. Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Marianne Brodmann und Dr.ⁱⁿ med. univ. Klara Belaj für die umfangreiche Unterstützung und Betreuung bedanken. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. Thomas Gary für die intensive Hilfestellung - und hier vor allem besonders für die Hilfe bei der Datenanalyse - bedanken.

Bei Dr. med. univ. Klara Belaj möchte ich mich zusätzlich noch für die vielen hilfreichen Tipps, sowie für die Zeit zur Korrektur meiner Diplomarbeit bedanken.

Besonderer Dank gilt auch meiner Partnerin, meinen Eltern und der Familie für die aufgebrachte Geduld und das Verständnis sowie die Unterstützung auf verschiedenste Art und Weise.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	9
ZUSAMMENFASSUNG	10
HINTERGRUND.....	10
MATERIAL UND METHODEN.....	10
ERGEBNISSE	10
SCHLUSSFOLGERUNG	10
ABSTRACT	12
BACKGROUND	12
MATERIAL AND METHODS.....	12
RESULTS.....	12
CONCLUSION.....	12
1. DIE PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT (PAVK)	13
1.1. ALLGEMEINES.....	13
1.2. PATHOGENESE	14
1.3. KLINIK	17
1.4. STADIENEINTEILUNG UND LOKALISATION	18
1.5. DIAGNOSTIK	19
1.5.1. <i>Klinische Diagnostik</i>	20
1.5.2. <i>Apparative Diagnostik</i>	21
1.5.2.1. Nicht invasive Diagnostik	21
1.5.2.1.1. Laufbandergometrie	21
1.5.2.1.2. Dopplerdruckmessung mit ABI	22
1.5.2.1.3. Mechanische und elektronische Oszillographie.....	22
1.5.2.1.4. Duplexsonografie/Farbduplexsonografie	22
1.5.2.1.5. Venenverschlussplethysmographie	23
1.5.2.1.6. Magnetresonanztangiografie (MRA).....	23
1.5.2.1.7. Computertomografische Angiografie (CTA).....	25
1.5.2.2. Invasive Diagnostik	25
1.5.2.2.1. Digitale Subtraktionsangiografie	25
1.5.2.3. Zusätzliche Diagnostik	26
1.6. THERAPIE.....	26
1.6.1. <i>TASC-II Kriterien</i>	28
1.6.2. <i>Prävention – Kausale Therapie</i>	30
1.6.3. <i>Medikamentöse Therapie</i>	31
1.6.3.1. Thrombozytenaggregationshemmer.....	31
1.6.3.2. Antikoagulanzen	31
1.6.3.3. Vasoaktive Substanzen.....	32
1.6.3.4. Prostanoiden	32
1.6.3.5. Isovolumische Hämodilution.....	32
1.6.4. <i>Bewegungstherapie</i>	32
1.6.5. <i>Interventionelle Therapie</i>	33
1.6.5.1. Perkutane Transluminale Angioplastie	33
1.6.5.2. Stenting.....	35
1.6.5.3. Lysetherapie.....	37
1.6.5.4. Alternative Therapieformen	38

1.6.5.5.	Atherektomie	38
1.6.6.	<i>Chirurgische Therapie</i>	38
1.6.6.1.	Thrombendarteriektomie	39
1.6.6.2.	Embolektomie.....	39
1.6.6.3.	Erweiterungsplastik	39
1.6.6.4.	Rekonstruktionschirurgie.....	39
1.6.7.	<i>Amputation</i>	40
2.	DAS GERINNINGSSYSTEM.....	41
2.1.	ALLGEMEINES.....	41
2.2.	THROMBOZYTEN	41
2.3.	PLASMATISCHE GERINNUNG.....	41
2.4.	FIBRINOLYSESYSTEM	43
2.5.	ENDOTHEL	44
2.6.	PRIMÄRE HÄMOSTASE.....	44
2.7.	SEKUNDÄRE HÄMOSTASE.....	45
2.8.	INHIBITOREN DES GERINNINGSSYSTEMS	46
3.	RESTENOSE NACH PTA.....	47
3.1.	GRÜNDE FÜR RESTENOSE.....	47
3.1.1.	<i>Einfluss von Lp(a) auf Restenose nach PTA</i>	47
3.1.2.	<i>Entwicklung einer Restenose durch Gefäßentzündung nach PTA</i>	47
3.1.3.	<i>Rauchen und 1-Jahres-Restenose bei pAVK Patienten</i>	48
4.	THROMBOZYTENFUNKTIONSMESSUNG.....	50
4.1.	LICHT-TRANSMISSIONS-AGGREGOMETRIE (LTA).....	50
4.2.	IMPEDANZAGGREGOMETRIE (MEA).....	50
4.3.	VERIFY NOW	51
4.4.	PLÄTTCHENFUNKTIONSANALYZER (PFA-100)	51
4.5.	PLATELETWORKS.....	51
5.	INTRAARTERIELLE MESSUNG DER THROMBOZYTENFUNKTION NACH ENDOVASKULÄRE REKANALISATION UND MÖGLICHER ZUSAMMENHANG MIT DER ENTWICKLUNG EINER REOBSTRUKTION.....	52
5.1.	EINLEITUNG.....	52
5.2.	MATERIAL UND METHODEN.....	53
5.2.1.	<i>Patienten und Studiendesign</i>	53
5.2.1.1.	Patienten	53
5.2.1.2.	Interventionen.....	54
5.2.1.3.	Follow up.....	54
5.2.2.	<i>Messmethoden</i>	55
5.2.3.	<i>Statistische Auswertung</i>	55
5.3.	ERGEBNISSE	57
5.4.	DISKUSSION	60
	LITERATURVERZEICHNIS.....	64

ABKÜRZUNGEN

A	Arteria
Aa	Arteriae
ABI	Ankle-Brachial-Index
ADP	Adenosindiphosphat
AFS	Arteria femoralis superficialis
ASS	Acetylsalicylsäure
AUC	Area under the Curve
CBQ	krurobrachialer Quotient
CEA	Contrast Enhanced Angiography
CIS	Cardiovascular Institute of the South
CLI	Critical Limb Ischemia
CMSC	Contrast Media Safety Committee
CO ₂	Kohlendioxid
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktives Protein
CTA	Computertomografische Angiografie
DCB	Drug-Coating-Balloons
DEB	Drug-Eluting-Balloons
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
ESUR	Europäische Gesellschaft für Urogenitale Radiologie
FCDS	Farbcodierte Duplex Sonografie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HES	Hydroxyethylstärke
ICD	International Statistical Classification of Diseases
KAI	Knöchel-Arm-Index
Kat.	Kategorie
KHK	Koronare Herzkrankheit
KK	Kallikrein
KOF	Körperoberfläche
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LTA	Licht-Transmissions-Aggregometrie
MEA	Impedanzaggregometrie

min.....Minuten
mm.....Millimeter
mmol.....Millimol
MRA.....Magnetresonanzangiografie
MW.....Mittelwert
NO.....Stickstoffmonoxid
NSF.....nephrogene systemische Fibrose
OR.....Odds Ratio
pAVK.....periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF.....Platelet derived growth factor
PGI2.....Prostacyclinderivat
PKK.....Präkallikrein
PPP.....Plättchenarmes Plasma
PRP.....Plättchenreiches Plasma
PTA.....Perkutane transluminale Angioplastie
PTFE.....Polytetrafluoroethylen
SAA.....Serum-Amyloid A-Proteine
SD.....Standardabweichung
SFA.....Superficial femoral artery
TAFI.....Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TASC.....TransAtlantic InterSociety Consensus
TEA.....Thrombendarterektomie
TF.....Tissue Factor, Gewebefaktor
TFPI.....Tissue Factor Pathway Inhibitor
TOF.....Time of Flight
TRAP.....Thrombin Rezeptor-aktiviertes Peptid
TxA2.....Thromboxan-A2
TZ.....Thrombozyten
V.....Vena
Vv.....Venae
VVP.....Venenverschlussplethysmographie

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: VERTEILUNGSMUSTER DER PAVK.....	14
ABBILDUNG 2: PATHOGENESE DER ATHEROSKLEROSE	16
ABBILDUNG 3: BERECHNUNG DES ABI	22
ABBILDUNG 4: THERAPIESCHEMA FÜR PAVK.....	27
ABBILDUNG 5: SÄULEN DER PAVK THERAPIE	28
ABBILDUNG 6: TASC-II KLASSIFIKATION	30
ABBILDUNG 7: GERINNUNGSKASKADE	43
ABBILDUNG 8: LUMI-AGGREGOMETER CHRONOLOG 700.....	55

TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: STADIENEINTEILUNG DER PAVK NACH FONTAINE UND RUTHERFORD	18
TABELLE 2: INVASIVE LUMENERÖFFNENDE THERAPIEFORMEN	28
TABELLE 3: TASC-II KRITERIEN	29
TABELLE 4: TASC TYPEN	29
TABELLE 5: AHA RICHTLINIEN FÜR DIE BEURTEILUNG EINER INTERVENTION	34
TABELLE 6: STENTTYPEN	36
TABELLE 7: FRAKTURTYPEN	36
TABELLE 8: PLASMATISCHE GERINNUNGSFAKTOREN	43
TABELLE 9: THROMBOZYTENAGGREGATIONSTESTS	56
TABELLE 10: KORRIGIERTER RISIKOFAKTOR FÜR PATIENTEN EINE REOBSTRUKTION ZU ENTWICKELN IN EINEM BEOBACHTUNGSZEITRAUM VON 24 MONATEN	56
TABELLE 11: PATIENTENEIGENSCHAFTEN.....	59

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Nach einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) in peripheren Gefäßen erfolgt standardmäßig eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure. Trotz dieser Therapie gibt es eine hohe Rate von Reobstruktionen, vor allem bei Interventionen in der Arteria femoralis superficialis (AFS). Ein Grund für diesen Umstand könnte eine Interaktion zwischen dem Endothel und aktivierten Thrombozyten in der betroffenen Region sein, da Kollagen aus dem Subendothelium ein starker Aktivator von Thrombozyten ist. Aus diesem Grund haben wir eine prospektive Studie durchgeführt, bei der die Thrombozytenaktivität im Interventionsgebiet im Rahmen einer PTA gemessen wurde, um deren möglichen Einfluss auf die Entwicklung einer Reobstruktion zu analysieren.

Material und Methoden

Es wurden insgesamt 30 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diesen wurde arterielles Blut unmittelbar nach der Intervention aus dem Eingriffsgebiet entnommen und anschließend mittels Lichttransmissionsaggregometrie eine Thrombozytenfunktionstestung durchgeführt. Nach 3, 6, 12 und 24 Monaten wurden duplexsonografische Kontrollen durchgeführt um eine mögliche Reobstruktion zu diagnostizieren.

Ergebnisse

Acht von 30 Patienten (26.7%) entwickelten im Beobachtungszeitraum von 24 Monaten eine hämodynamisch relevante Reobstruktion (Einengung des Gefäßlumens >50%) im Interventionsgebiet. Eine hohe kollagen-induzierte Reaktionsfähigkeit der Thrombozyten, charakterisiert als „Area under the curve“ > 30, war signifikant mit der Entstehung einer Reobstruktion assoziiert (korrigierte OR 11.8 (9.4, 14.2); P=0.04).

Schlussfolgerung

Eine hohe kollagen-induzierte Reaktionsfähigkeit der Thrombozyten im Interventionsgebiet kann die Entstehung einer Reobstruktion nach PTA der AFS prognostizieren. Thrombozytenfunktionstests könnten daher sinnvoll sein, um

eine frühzeitige Erkennung von Patienten mit einem hohen Risiko zur Reobstruktion zu ermöglichen.

ABSTRACT

Background

After percutaneous intervention (PTA) in peripheral arteries the standard therapy is the inhibition of platelet reactivity with acetylsalicylic acid. Nevertheless the rate of reobstruction is high, especially in the superficial femoral artery (SFA). A possible reason for this fact could be the interaction of the endothelium and activated platelets in the region of intervention as collagen is a strong activator for platelets. We therefore performed a prospective study evaluating the on-site platelet reactivity during PTA and its possible association with the development of reobstruction.

Material and Methods

We included a total of 30 patients in our study. Immediately after the SFA intervention, arterial blood was taken from the PTA site and with a light transmission aggregometry a subsequent platelet function testing was done. During the follow up period of 24 months a duplex sonography was performed after 3, 6, 12 and 24 months to evaluate the reobstruction rate.

Results

During the 24 months follow up period eight out of 30 patients developed a hemodynamically relevant reobstruction (>50% lumen narrowing) in the PTA region. For the development of reobstruction we figured a high residual collagen-induced platelet reactivity defined as AUC > 30 out to be a significant predictor (adjusted OR 11.8 (9.4, 14.2); P=0.04).

Conclusion

After PTA of the SFA high residual collagen-induced platelet reactivity at the interventional site predicts development of reobstruction. Platelet function testing may be useful to identify patients at high risk of reobstruction.

1. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

1.1. Allgemeines

Im deutschen Sprachgebrauch versteht man unter der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit eine stenosierende Gefäßerkrankung der Extremitäten, wohingegen in angelsächsischen Ländern alle stenosierenden arteriellen Gefäßerkrankungen, mit Ausnahme der koronaren Herzkrankheit, zusammengefasst werden⁽¹⁾.

Die pAVK ist die häufigste chronische arterielle Gefäßerkrankung. Es kommt dabei zu einer Durchblutungsstörung, die aus einer zunehmenden Einengung des Gefäßlumens entsteht. Am häufigsten sind die unteren Extremitäten – in ca. 90% der Fälle – und nur in etwa 10% die oberen Extremitäten betroffen. In Abhängigkeit wie viele Gefäßsegmente der arteriellen Gefäßstrombahn der Extremität betroffen sind, kann sie als Einetagenerkrankung vorliegen oder aber als Mehretagenerkrankung. Arteriosklerotische Veränderungen sind mit über 95% der Fälle die häufigste Ursache. Selten können auch eine Embolie, Vaskulitis, fibromuskuläre Dysplasie, Engpasssyndrome, zystische Adventitiadegeneration oder Trauma die Ursache sein⁽²⁾.

Die Inzidenz der pAVK ist in der sechsten und siebten Lebensdekade am höchsten⁽³⁾.

Die Prävalenz ist altersabhängig, beträgt im Durchschnitt 3-10%, steigt auf 15,9% im Alter zwischen 60 und 69 Jahren und auf 33,8% bei Personen ab dem 70. Lebensjahr^(1,4).

Männer sind bis zu vier Mal häufiger betroffen als Frauen⁽²⁾. Auch bei der Lokalisation unterscheiden sich die Geschlechter, bei Frauen manifestiert sich die pAVK eher in proximalen Abschnitten, bei Männern eher in distalen Abschnitten⁽⁵⁾. Patienten mit einer pAVK haben häufig auch atherosklerotische Veränderungen an kardialen oder zerebralen Gefäßen. Bei etwa einem Drittel bis der Hälfte der pAVK Patienten besteht gleichzeitig eine koronare Herzkrankheit (KHK). Bei ca. 70% der Patienten finden sich Veränderungen an der Arteria carotis, was sich in einer Erhöhung des Schlaganfallrisikos niederschlägt^(3,6). In einer Studie von Chen Q et al. aus 2013 mit 12.731 Patienten wurde bei pAVK Patienten eine Sterblichkeitsrate von 23,9 % (3.089 Patienten) nach 5.9±3.1

Jahren festgestellt⁽⁵⁾. Dieser Wert deckt sich auch mit anderen bisher eruierten 5-Jahres-Mortalitäts-Werten von 15-30%⁽³⁾.

1.2. Pathogenese

Dass der Verteilungstyp der pAVK durch kardiovaskuläre Risikofaktoren stark beeinflusst wird, konnte bereits in mehreren großen Studien gezeigt werden⁽⁷⁻⁹⁾.

Neben dem Alter gehören zu den Hauptrisikofaktoren Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen. Vor allem Rauchen und Diabetes mellitus sind die wichtigsten Faktoren bei der Atherosklerose der unteren Extremität⁽¹⁰⁾. Hierbei ist Nikotinabusus eher mit proximalen Gefäßläsionen und Diabetes mellitus eher mit distalen Gefäßläsionen assoziiert.

In einer Studie von Diehm et al. mit 2.659 Patienten konnte gezeigt werden, dass bei jüngeren Patienten und/oder Rauchern vorwiegend die proximalen Gefäße betroffen waren, wohingegen Gefäße unterhalb des Knies eher bei Patienten höheren Alters oder Diabetikern Läsionen aufwiesen. Hypercholesterinämie war seltener bei Läsionen unterhalb des Knies feststellbar, für arteriellen Hypertonus konnte keine spezifische betroffene Region eruiert werden. Das männliche Geschlecht birgt generell ein höheres Risiko für pAVK über und unter dem Knie – siehe Abbildung 1. In nahezu 50% der Fälle ist die femoropopliteale Gefäßregion betroffen^(5,10,11).

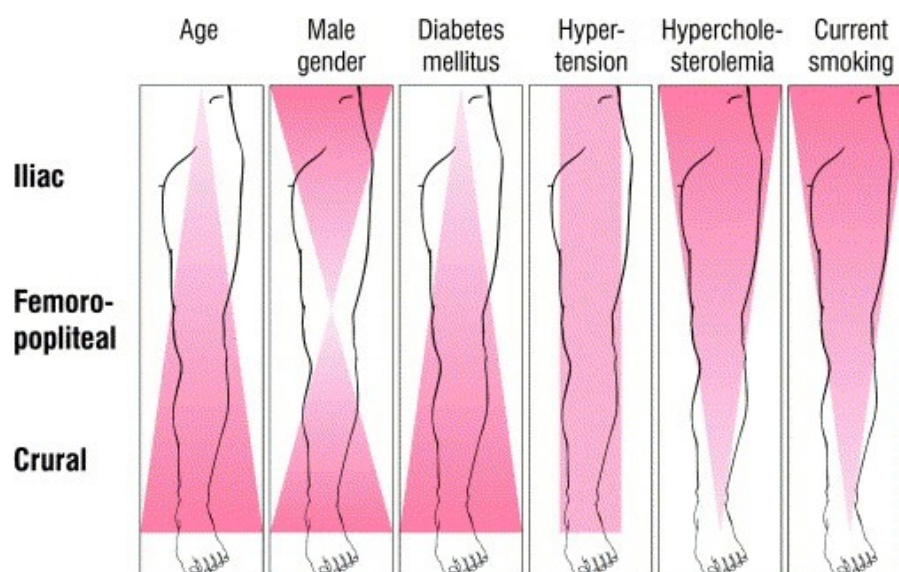


Abbildung 1: Verteilungsmuster der pAVK⁽¹¹⁾

Die pathogenetischen Prozesse der pAVK sind sehr komplex und noch nicht restlos geklärt, allerdings gilt die Response-to-Injury Hypothese als die fundierteste Hypothese.

Gemäß dieser Hypothese kommt es durch mechanische, chemische, immunologische oder toxische Einflüsse zu einer initialen Endothelschädigung. Durch diese Schädigung wird ein kaskadenartiger Ablauf in Gang gesetzt, der charakteristische Stadien durchläuft und letztlich zur Plaquebildung führt – siehe Abbildung 2.

Durch die Initiailläsion kommt es zu einer erhöhten Aufnahme von Lipoproteinen in die subendotheliale Arterienwand. Diese fördern in weiterer Folge die Ausschüttung von verschiedenen Adhäsionsmolekülen, die die Adhäsion von Monozyten und Thrombozyten fördern. Die Monozyten dringen in die Gefäßwand ein und wandeln sich zu Makrophagen um, die durch Freisetzen von reaktiven Sauerstoffradikalen das Low-Density-Lipoprotein (LDL) oxidativ modifizieren. Dieses oxidierte LDL wird dann von Makrophagen durch deren „Scavenger-Rezeptor“ erkannt und führt dazu, dass die eingewanderten Makrophagen versuchen das oxidierte LDL zu phagozytieren und abzubauen. Sie werden zu sogenannten Schaumzellen, die absterben können und dann freie Lipide in der Intima zurücklassen. Diese Ablagerungen sind meist schon makroskopisch als weißlich- gelbliche Veränderungen erkennbar und werden als „fatty streaks“ oder auch Fettstreifen bezeichnet. Verschiedene chemotaktische Faktoren von Monozyten und Thrombozyten verursachen eine Invasion von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intimaschicht. Hier werden sie durch Platelet-derived growth factor (PDGF) und anderen Wachstumsfaktoren zur Proliferation angeregt. Auch sie nehmen oxidiertes LDL auf und werden zu Schaumzellen. Dieses Gebilde wird als fibröser Plaque bezeichnet oder auch als stabiler Plaque. In weiterer Folge dieses Prozesses kommt es zu einer Größenzunahme des Plaques, welcher so schließlich das Gefäß einengen oder ganz verschließen kann. Mit wachsender Größe wird der Plaque zunehmend instabiler und es kann zu Ulzerationen kommen, die bei entsprechender Größe zu akuten Verschlüssen im Abstromgebiet führen können. Durch die Plaqueruptur kommt es zu einer Freisetzung des Tissue Factors, welcher in weiterer Folge die Thrombusbildung fördert⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Atherosclerosis obliterans – Pathogenese

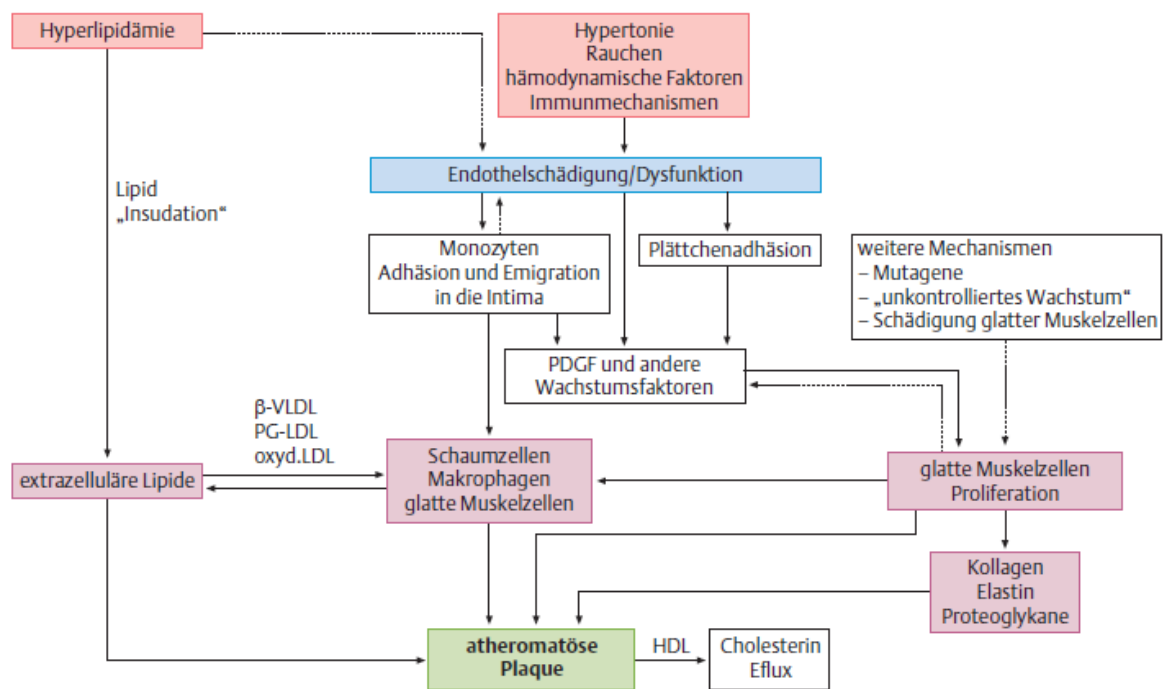


Abbildung 2: Pathogenese der Atherosklerose⁽¹²⁾

Wenn das Arterienlumen um mindestens 50% eingengt wurde, kann es zu einer typischen klinischen Symptomatik kommen. Aber auch schon vorher kann es durch die Minderversorgung mit Sauerstoff und anderen Nährstoffen zu Schmerzsymptomen, Dysästhesien und Schwäche als Zeichen neurologischer Einschränkungen kommen. Auch die Abkühlung der Extremität durch den verminderten Blutfluss ist häufig.

Der Körper versucht zunächst durch Kompensationsmechanismen dieser Minderversorgung entgegenzuwirken. Als Erstes wird versucht durch eine Verringerung des peripheren Widerstands den Blutfluss intakt zu halten. Bei langsamer Progredienz der Stenose bilden sich Kollateralen aus, um einen Umgehungskreislauf herzustellen. Durch den sogenannten „Bohr-Effekt“, wo bei niedrigem pH-Wert oder hohem Kohlendioxidgehalt der Sauerstoff vom Transportmedium Hämoglobin leichter gelöst werden kann, extrahiert das betroffene Organ/Gebiet vermehrt Sauerstoff aus dem verminderten Blutfluss. Eine Optimierung der mitochondrialen Sauerstoffausschöpfung und Umstellung auf anaerobe Energiebereitstellung oder die Umverteilung des Blutvolumens von Hautdurchblutung zur Muskulatur sind weitere mögliche Kompensationsmechanismen.⁽⁶⁾

1.3.Klinik

Durch die Durchblutungsstörung kommt es im betroffenen Gebiet zu typischen Symptomen:

- Ischämie → Sauerstoffbedarf nicht gedeckt
- Energieunterversorgung
- Funktionsstörungen
- Schmerzen
- Nekrose

Wenn die Krankheit langsam progredient verläuft, können vom Körper Kollateralkreisläufe gebildet werden, welche die Stenose umgehen. Dadurch kommt es zu einer Abschwächung der Symptome und zu einer Verzögerung bis die typischen Beschwerden auftreten oder akut werden^(6,15).

Für die pAVK der unteren Extremität gilt der belastungsabhängige ischämische Schmerz als Leitsymptom. Allerdings äußert sich dieser für gewöhnlich erst wenn die Stenosen bereits über 50% des Lumens verschließen. Das hat zur Folge, dass in etwa nur die Hälfte der Patienten auch wirkliche Symptome entwickelt. Als weitere Ursache dafür kann aber auch das meist hohe Alter der Patienten gesehen werden. Dieses ist häufig mit einer ohnehin eingeschränkten Mobilität vergesellschaftet und die Patienten bringen die notwendige Belastung zum Auslösen des Schmerzes gar nicht mehr auf. Üblicherweise tritt der Schmerz distal der Stenose auf und schränkt die Patienten in ihrer Mobilität ein⁽¹⁶⁾. Die Patienten sind gezwungen nach einer kurzen Gehstrecke stehen zu bleiben, bis durch die Ruhephase wieder genug Sauerstoff und Energie für das Gewebe zur Verfügung steht und der Schmerz verschwindet. Dieses typische kurze Stehenbleiben führte zur Bezeichnung „Schaufensterkrankheit“ bzw. „Claudicatio intermittens“. Nach Fontaine kennzeichnet sie den Beginn von Stadium II bzw. nach Rutherford den Grad I.

In fortgeschritteneren Stadien sind die betroffenen Extremitäten durch die Minderperfusion meist kühl bzw. auch blass und es kann zu trophischen Störungen sowie auch zu verzögerter Wundheilung kommen. Bei der chronisch kritischen Extremitätenischämie (chronic critical limb ischemia, CLI) treten bereits ohne Belastung Schmerzen auf oder es bestehen Läsionen wie ein Ulcus oder

Gangrän. Sie kennzeichnet die Stadien III und IV nach Fontaine bzw. Grad 4, 5 und 6 nach Rutherford⁽¹⁾. Charakteristisch ist eine Verstärkung des Ruheschmerzes beim Hochlagern der betroffenen Extremität bzw. eine Besserung der Symptomatik beim Herabhängenlassen durch den daraus resultierenden höheren hydrostatischen Perfusionsdruck⁽³⁾.

1.4. Stadieneinteilung und Lokalisation

Die Einteilung der pAVK richtet sich einerseits nach der klinischen Symptomatik und andererseits nach ihrer Lokalisation. Am häufigsten in Verwendung sind die Stadieneinteilungen nach Fontaine und Rutherford, die sich am klinischen Erscheinungsbild orientieren. Im europäischen Sprachraum ist die Einteilung nach Fontaine am häufigsten, im angloamerikanischen Raum ist es die Klassifikation nach Rutherford.

Fontaine			Rutherford		
Stadium	Klinik	ABI	Grad	Kat.	Klinik
I	asymptomatisch	>0,9	0	0	asymptomatisch
II	Claudicatio intermittens	0,5-0,9	I	1	leichte Claudicatio intermittens
IIa	Gehstrecke >200m bzw. keine „Lifestylelimitation“			2	mäßige Claudicatio intermittens
IIb	Gehstrecke <200m bzw. „Lifestylelimitation“			3	schwere Claudicatio intermittens
IIc	(=kompliziertes Stadium II) primär traumatische, sekundär nicht heilende akrale Läsion Ulkus oder Nekrose, die Kriterien der kritischen Ischämie sind nicht erfüllt		II	4	Ischämischer Ruheschmerz
III	Ischämischer Ruheschmerz, Cutis marmorata, Temperaturdifferenz, systolischer Knöchelverschlussdruck <50-70mmHg	<0,5	III	5	geringer Gewebedefekt / kleinflächige Nekrose
IV	Ischämische Gewebenekrose (Ulcus, akrale Gangrän, trocken oder feucht), systolischer Knöchelverschlussdruck <50-70mmHg	<0,5		6	großer Gewebedefekt / großflächige Nekrose

Tabelle 1: Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine und Rutherford⁽³⁾; Kat. = Kategorie

Bei der Lokalisation werden für die untere Extremität je nach Gefäßbefall folgende Untertypen unterschieden⁽¹⁵⁾:

- Beckentyp (Aorta / Aa. Iliacae): ca. 35% der pAVK Patienten, Beschwerdelokalisation im Gesäß- und Oberschenkelbereich
- Oberschenkeltyp (A. femoralis / A. poplitea): ca. 50% der pAVK Patienten, Schmerzlokalisierung ist die Wade
- Peripherer Typ (Unterschenkel und Fußarterien): ca. 15% der pAVK Patienten, Fußsohle ist Hauptbeschwerdeort
- Abdomineller Typ (distale Aorta abdominalis, Aortenbifurkation, Leriche-Syndrom): 1% der pAVK Patienten, Beschwerdelokalisation in der Gluteal- und Beckenmuskulatur

Für die pAVK der oberen Extremität – nur ca. 10% der pAVK Patienten – unterscheidet man folgende Untertypen:

- Digitaler Typ: mit 70% häufigster Typ der oberen Extremität; Es kommt zu Stenosen bzw. Verschlüssen in den Fingerarterien, daraus resultieren die Symptome von schmerzhaften Rhagaden, Nekrosen an den Fingerkuppen, Nagelwachstumsstörungen und chronische Paronychien sowie Kälteempfindlichkeit.
- Schultertyp (A. subclavia / A. axillaris): ca. 28%; macht oft nur geringe Beschwerden, jedoch kommt es bei Arbeiten über dem Kopf zu schneller Ermüdung der Arme
- Aortenbogensystem: ca. 2%; Stenosen der supraaortalen Gefäße

1.5.Diagnostik

Die Diagnose der pAVK beginnt mit einer ausführlichen Anamnese, in welcher die Schmerzcharakteristik und Schmerzlokalisierung genau erfragt und Informationen über vorhandene Gefäßrisikofaktoren erhoben werden. Hierbei sind neben einer familiären Vorbelastung vor allem die Hauptrisikofaktoren Nikotin, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, und Fettstoffwechselstörungen von Bedeutung. Auch vorangegangene Gefäßerkrankungen sollen dabei erfasst werden.

Mittels der klinischen Untersuchung kann man dann bereits grob auf das betroffene Gefäßsegment schließen und eine Zuordnung in die Stadien nach Fontaine bzw. nach Rutherford vornehmen. Die apparativen Hilfsmittel erweitern die diagnostischen Möglichkeiten.

1.5.1. Klinische Diagnostik

- Inspektion

Es werden die Hauttemperatur und Hautfarbe im Seitenvergleich und etagenweise geprüft, man achtet auf „Beinglatze“ an Schienbeinvorderseite bzw. Haarausfall und sonstige trophische Veränderungen, wobei hier auch auf kleine Defekte Rücksicht genommen werden muss.

- Palpation

Seitenvergleichend wird ein kompletter Pulsstatus an Armen und Beinen erhoben. Der komplette Pulsstatus beinhaltet für die Arme: A. axillaris, A. brachialis, A. ulnaris und A. radialis und für die Beine: A. femoralis communis, A. poplitea, A. tibialis posterior, und A. tibialis anterior Fehlende bzw. abgeschwächte Pulse deuten dabei auf eine davorliegende Stenose bzw. Verschluss hin.

- Auskultation

Mit dem Stethoskop kann man Strömungsgeräusche in den Gefäßen distal der Stenose feststellen. Man kann damit auch Stenosen an Gefäßen eruieren die nicht bzw. schlecht palpabel sind. Es sollten folgende Gefäße – beidseits, falls vorhanden – untersucht werden: A. carotis, abdominale Bauchaorta, Abgänge der A. renalis von Bauchaorta, Beckenarterien und Oberschenkelarterien.

- Ratschow-Lagerungsprobe

In Rückenlage hebt der Patient seine Beine im 90° Winkel an und führt für max. 2 Minuten kreisende Bewegungen durch. Bei einer bestehenden Ischämie kommt es zu einem Ablassen der betroffenen Extremität und zum Auftreten von Schmerzen. Im Anschluss an diese 2 Minuten lässt der Patient seine Beine herabhängen. Während sich an der gesunden Extremität nach ca. 5 Sekunden eine reaktive Hyperämie zeigt, ist das ischämische Bein noch blass und die Hyperämie tritt erst verspätet auf

(ca. 10 Sekunden). Auch die Venenfüllung ist am ischämischen Bein verlängert. Diese Zeiten werden gemessen und dokumentiert⁽¹⁶⁾.

- Allen Test bzw. Faustschlussprobe

Diese beiden Testverfahren sind für die Diagnostik der pAVK an den oberen Extremitäten zulässig.

Beim Allen Test drückt man am Handgelenk des Patienten zunächst die A. radialis oder die A. ulnaris mit festem Druck ab um die Blutzufuhr zur Hand über dieses Gefäß zu unterbrechen. Man fordert den Patienten danach auf, die Hand mindestens 10-mal zu öffnen und wieder zu schließen. Sollte die Handfläche abblassen, kann dies als Zeichen für das Vorliegen einer Gefäßeinengung bzw. Stenose an der nicht komprimierten Arterie gesehen werden. Anschließend wechselt man die Arterie und führt den Test erneut aus.

Die Faustschlussprobe wird ähnlich wie die Ratschow-Lagerungsprobe durchgeführt, jedoch mit dem Unterschied, dass hier die Arme und nicht die Beine senkrecht gehalten werden und anstatt der kreisenden Bewegungen die Fäuste rasch geschlossen und wieder geöffnet werden. Die Symptomatik bei wieder herabhängenden Armen ist ident zu dem der Beine⁽¹³⁾.

1.5.2.Apparative Diagnostik

Bei der apparativen Diagnostik kann zwischen invasiven und nicht invasiven Methoden unterschieden werden.

1.5.2.1. Nicht invasive Diagnostik

1.5.2.1.1. Laufbandergometrie

Mit dieser Methode lässt sich der klinische Schweregrad der pAVK objektivieren und sie kann ebenfalls für die Beurteilung der Kompensation oder zur Verlaufskontrolle herangezogen werden.

Für die unter standardisierten Bedingungen durchgeführte Beurteilung wird einerseits die Wegstrecke bis zum Beginn des Schmerzes sowie darüber hinaus bis zum Zeitpunkt, wo der Patient gezwungen ist stehen zu bleiben, gemessen.

Die Standards hierfür sind eine Geschwindigkeit von 3 km/h bei einer Steigung von 12%.

Die Wegstrecke bis das erste Mal der belastungsabhängige ischämische Schmerz auftritt, wird als relative schmerzfreie Gehstrecke bezeichnet. Die Strecke bis der Patient anhalten muss, als absolute schmerzfreie Gehstrecke. Die absolute schmerzfreie Gehstrecke ist dabei sehr patientenabhängig, je nachdem wie belastbar der Patient im Umgang mit Schmerzen ist.⁽¹³⁾

1.5.2.1.2. Dopplerdruckmessung mit ABI

Diese Methode gilt aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität als eine der hilfreichsten Screeningmethoden und ist zudem schnell und einfach durchführbar. Es werden ein Dopplergerät mit 8-MHz-Sonde und eine Blutdruckmanschette benötigt. Die Blutdruckmanschette wird an den Oberarmen bzw. an den Unterschenkeln aufgeblasen und mittels der 8-MHz-Sonde an der A. radialis bzw. A. tibialis posterior oder A. tibialis anterior der systolische Blutdruck bestimmt. Mit den gemessenen Drücken errechnet man den Dopplerindex oder auch ABI (Knöchel-Arm-Index oder Ankle-Brachial-Index)(Abb. 1).⁽¹³⁾

Berechnung ABI: $ABI = \frac{\text{ syst. Knöcheldruck der Arterie } }{\text{ syst. Armdruck der Arterie } }$ Für die Bewertung des ABI siehe Tabelle 1, Spalte ABI

Abbildung 3: Berechnung des ABI

Die Sensitivität für das Vorliegen einer pAVK bei ABI-Werten <0,9 liegt bei 95% und bei Werten zwischen 0,9 und 1,3 ist die Sensitivität für den Ausschluss einer pAVK bei nahezu 100%. Werte über 1,3 können Anzeichen für eine Mediasklerose sein, wodurch sich die Gefäße mit der Blutdruckmanschette nicht komprimieren lassen und somit zu diesen falsch hohen Werten führen.

1.5.2.1.3. Mechanische und elektronische Oszillographie

Diese Methode ist bei speziellen Fragestellungen (z.B.: akrale Durchblutungsstörung, Mediasklerose) in ihrer diagnostischen Treffsicherheit der Dopplerdruckmessung überlegen⁽¹³⁾.

1.5.2.1.4. Duplexsonografie

Die Duplexsonografie bzw. die Farbduplexsonografie ist eine günstige und schnell verfügbare Methode für die Diagnose einer pAVK. Sie verbinden die

Dopplersonografie mit der zweidimensionalen Ultraschalltechnik (B-Bild). Bei der Farbduplexsonografie kann die Richtung des Blutflusses farbcodiert dargestellt werden, aber auch die Flussgeschwindigkeit kann dadurch erkannt und berechnet werden. Die Sensitivität und Spezifität liegt bei 88-90% und 97%, ist jedoch stark vom Gerät und den Kenntnissen des Untersuchers abhängig. Bei Stenosen über 75% ist ein monophasisches Dopplersignal distal der Stenose typisch.

Bei ungünstigen Bedingungen (besonders langsamer oder besonders schneller Fluss oder bei Gefäßen in größerer Tiefe) kann ein Echokontrastmittel intravenös appliziert werden und so die Darstellbarkeit deutlich erhöhen. Bei dem Mittel (z.B.: Echovist und Laevovist) handelt es sich um Galaktosemikropartikel in einer gesättigten Galaktoselösung.⁽¹³⁾

1.5.2.1.5. Venenverschlussplethysmographie

Die Venenverschlussplethysmographie (VVP) ermöglicht eine quantitative Durchblutungsmessung. Für die Messung werden eine Druckmanschette am Oberschenkel und als Messfühler am Unterschenkel entweder ein Quecksilberdehnungsband (Strain-Gauge-Plethysmographie), ein elektrischer Widerstandsfühler (Impedanz-Plethysmographie) oder luft- bzw. wassergefüllte Manschetten (Phleborheographie) angelegt. Mit der Druckmanschette wird der Blutfluss für 3 – 5 Minuten gesperrt. Nach dieser Zeit wird der Blutfluss wieder freigegeben und es kommt zu einer reaktiven Hyperämie, die vom Messfühler registriert und als Kurve aufgezeichnet wird. In der Kurve sind das Ausmaß und die Verzögerung der maximalen Durchblutung nach Freigabe ersichtlich, mit deren Hilfe man gut auf den Schweregrad der Durchblutungsstörung schließen kann. Im Normalfall zeigt die reaktive Hyperämie Werte von über 15 ml/100 ml Gewebe/min. Bei Werten von lediglich 4-8 ml/100 ml Gewebe/min spricht man vom mittelschweren Stadium, bei Werten unter 4 ml/100 ml Gewebe/min vom schweren Stadium einer pAVK. Bei Vorliegen einer Mediasklerose ist die VVP zur Beurteilung ungeeignet, weil sich die Arterien durch die Druckmanschette meist nicht so stark komprimieren lassen.⁽¹³⁾

1.5.2.1.6. Magnetresonanzangiografie (MRA)

Für die MRA gibt es mehrere Methoden um die Lokalisation von arteriellen Stenosen und Verschlüssen festzustellen. Es gibt die Time-of-Flight-MRA (TOF),

die Contrast enhanced Angiography (CEA) und die neuere zeitaufgelöste MRA, wobei Kontrastmitteleinstrom und -abstrom erfasst werden können.

Die Sensitivität und Spezifität für die CEA ist bei Stenosen >50% bei ca. 90-100% und somit ähnlich der DSA. Gegenüber der Duplexsonografie hat die MRA eine höhere Sensitivität (98% gegenüber 88%) und annähernd gleiche Spezifität (96% gegenüber 95%). In Studien konnte bei gewissen Fällen ein Vorteil der MRA verglichen mit der DSA gezeigt werden. Zu den wichtigsten Vorteilen zählen die Nicht-Invasivität und die fehlende Strahlenbelastung. Auch weist das gadoliniumhaltige Kontrastmittel ein geringes Allergierisiko auf, wirkt nicht schädlich auf die Niere und beeinflusst nicht die Schilddrüse wie jodhaltiges Kontrastmittel im Rahmen der DSA oder CTA.

Ein Nachteil ist eine mögliche Überschätzung des Stenosegrades, vor allem bei dünnen verkalkten Gefäßen. Neben den üblichen Kontraindikationen einer MR-Untersuchung wie ferromagnetische Fremdkörper, Schrittmacher, Defibrillatoren und Insulinpumpen, zählt auch eine eingeschränkte Nierenfunktion dazu. Obwohl das gadoliniumhaltige Kontrastmittel grundsätzlich nicht schädlich auf die Niere wirkt, kann es in seltenen Fällen zur Ausbildung einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) kommen. Die NSF ist eine Bindegewebserkrankung, die sich an der Haut, an Gelenken und inneren Organen manifestiert. Derzeit gibt es noch keine gesicherte Therapiemöglichkeit für eine NSF.

Die Europäische Gesellschaft für Urogenitale Radiologie (ESUR) hat aufgrund des immer häufigeren Einsatzes von Kontrastmitteln ein Kontrastmittel-Safety-Komitee (CMSC) gegründet, welches sich intensiv mit der Forschung rund um Kontrastmittelsicherheit beschäftigt. Das CMSC erstellt dafür in regelmäßigen Abständen Richtlinien zur sicheren Verwendung von Kontrastmitteln. Die letzte Aktualisierung auf Version 8.0 fand im Jänner 2013 statt. Darin sind unter anderem Kriterien angeführt, um Patienten, die ein hohes Risiko besitzen eine NSF zu entwickeln, herauszufiltern. Zu diesen zählen Patienten mit Niereninsuffizienz (Stadium IV bis V, glomeruläre Filtrationsrate <30ml/min/1,73m²KOF), Dialysepatienten und Patienten mit akuter Niereninsuffizienz. Aber auch bei Schwangeren und Neugeborenen rät das CMSC vom Kontrastmittelgebrauch ab.^(13,17,18)

1.5.2.1.7. Computertomografische Angiografie (CTA)

Mit der CTA kann nicht nur die Lage von Stenosen und Verschlüssen festgestellt werden, sondern auch eine Quantifizierung des Stenosegrades erfolgen. Die Stärke der CTA liegt bei suprapoplitealen Stenosen. Hierbei weist sie eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 89-100% bei 50%-iger Stenose auf. Im infrapoplitealen Bereich ist sie deutlich schlechter als andere Verfahren – mit einer Sensitivität von ca. 90% und einer Spezifität von ca. 74% bei 70%-iger Stenose. Sollte sie dennoch benutzt werden, gibt es hier 2 Techniken, wobei die Maximum Intensity Projection (MIP) der Volume Rendering Technique (VRT) überlegen ist.

Im Vergleich zur invasiven DSA ist die Strahlenbelastung bei der CTA um drei Viertel geringer, die benötigte Kontrastmittelmenge liegt zwischen 100 bis 180ml. Ein Vorteil der CTA ist die Möglichkeit einer dreidimensionalen Rekonstruktion, was eine genauere Beurteilung, vor allem bei speziellen Fragestellungen ermöglicht. Ein weiterer wesentlicher Vorteil ist, dass das Kontrastmittel i.v. injiziert werden kann und so kein Katheter eingeführt werden muss.

1.5.2.2. Invasive Diagnostik

1.5.2.2.1. Digitale Subtraktionsangiografie

Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) galt früher als Goldstandard, wird aber immer mehr durch den technischen Fortschritt von nicht invasiven Methoden abgelöst. Das Grundprinzip der DSA basiert auf einem zuerst durchgeführten Leerbild – Durchleuchtung ohne Kontrastmittel – welches anschließend von einem Bild mit Kontrastmittel „subtrahiert“ wird. Übrig bleibt somit rein das kontrastmittelgefüllte Gefäßsystem.

Für die Kontrastmittelapplikation wird in Seldinger Technik ein Katheter in ein Gefäß eingeführt – in der Regel transfemorale oder transbrachiale in die Aorta – und anschließend Kontrastmittel injiziert.

Die Komplikationsrate bei der DSA ist nicht unerheblich. Bei 1-3% der Fälle kommt es zu behandlungsbedürftigen Blutungen. Es können sich auch Pseudoaneurysmata und arteriovenöse Fisteln bilden. Das Risiko für eine schwere allergische Reaktion auf das Kontrastmittel wird mit etwa 0,1% angegeben. Bei Kontrastmittelunverträglichkeit oder eingeschränkter Nierenfunktion kann für die DSA auch CO₂ als Kontrastmittel verwendet werden.

Da CO₂ gut wasserlöslich ist, kann es im Blutkreislauf einfach durch den Körper strömen und über die Lunge abgeatmet werden. Aufgrund der Gefahr einer Gasembolie sollte diese Variante nicht oberhalb des Zwerchfells angewendet werden.⁽¹³⁾

1.5.2.3. Zusätzliche Diagnostik

Neben den oben genannten Techniken gibt es noch andere Hilfsmittel für die Diagnose.

Ein Labor der Blutwerte sollte immer erfolgen. Hier sollte vor allem auf bekannte Risikofaktoren der Arteriosklerose geachtet werden.

Um hämostaseologische Erkrankungen oder Veränderungen auszuschließen können die Plättchenaggregation, der van-Willebrandt-Faktor, Antiphospholipidantikörper, Antithrombin III, Protein-C und -S sowie einzelne Gerinnungsfaktoren gemessen werden.

Die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcpO₂) kann zur Objektivierung von interventionellen Maßnahmen, zur Verlaufsbeobachtung oder für prognostische Aussagen über Amputationsgefahr im Stadium IIb – IV nach Fontaine benutzt werden.⁽¹³⁾

1.6. Therapie

Für die richtige Wahl der Therapie müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Die Wahl ist von der Lokalisation und der Morphologie der Gefäßläsion abhängig, aber auch die Stadieneinteilung nach Fontaine bzw. das Beschwerdebild und die individuelle Situation des Patienten müssen berücksichtigt werden. Ziele der Therapie sind die Reperfusion der Blutstrombahn und eine Hemmung der Progression der pAVK, was überdies zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Belastbarkeit des Patienten führt.

Bei der Therapie kann man sich anhand der Stadieneinteilung an dem in Abbildung 4 gezeigten Schema grob orientieren, immer unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit – Therapeutisches Vorgehen

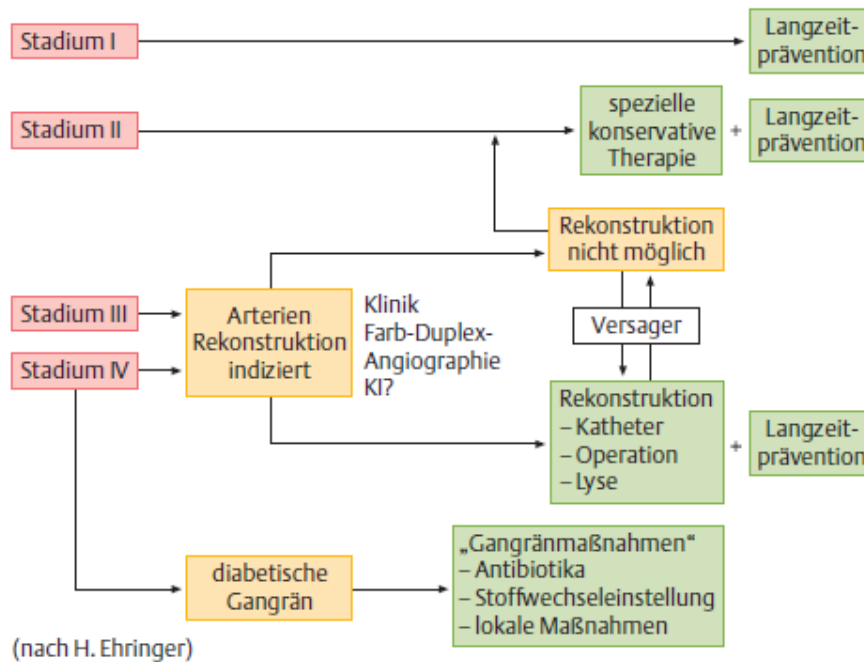


Abbildung 4: Therapieschema für pAVK⁽¹²⁾

Stadium I ist im Sinne einer Prävention primär durch das Beseitigen und Behandeln von Risikofaktoren zu therapieren. Im Stadium II muss zwischen IIa (nicht lebenslimitierend) und IIb (lebenslimitierend) unterschieden werden, da vor allem im Stadium IIb bereits lumeneröffnende Maßnahmen eingesetzt werden, wohingegen bei IIa spezielle Bewegungstherapien wirkungsvolle Anwendung finden. In den Stadien III und IV wird primär lumeneröffnend therapiert, sofern es beim Patienten möglich ist. Eine medikamentöse Therapie ist in allen Stadien möglich.

Somit kann die Therapie grob in 4 Säulen unterteilt werden – siehe Abbildung 5.

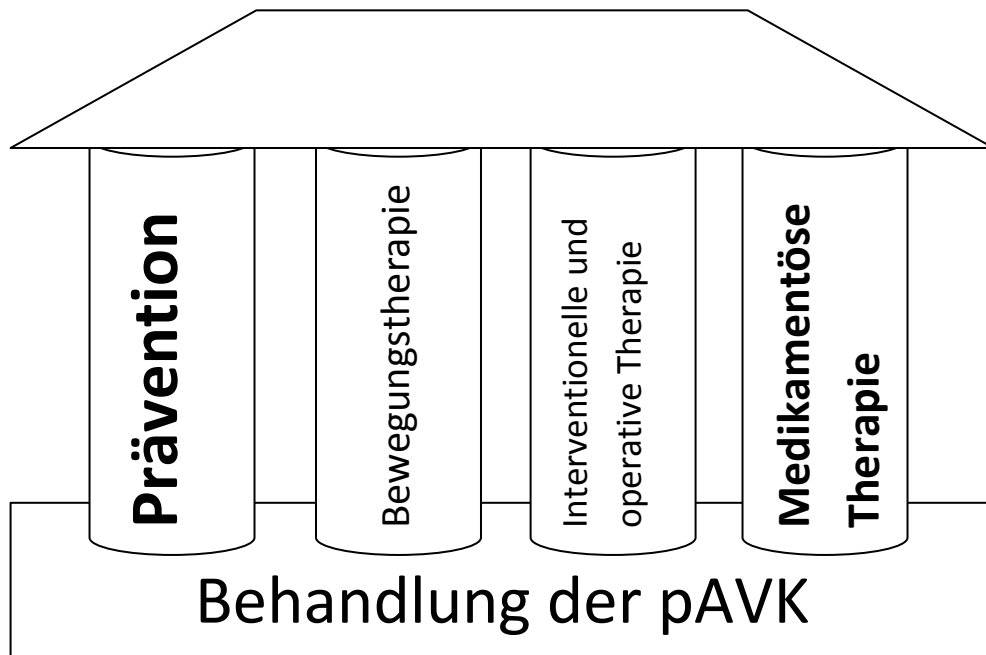


Abbildung 5: Säulen der pAVK Therapie

Bei der dritten Säule handelt es sich um invasive lumeneröffnende Therapieformen, d. h. mindestens ein Gefäß wird eröffnet. Grundsätzlich wird hier zwischen Rekanalisationsverfahren und Revaskularisationsverfahren unterschieden.

Rekanalisationsverfahren	Revaskularisationsverfahren
Atherektomie	Kunststoffgefäßprothesen
Angioplastie	In-situ / Venen Bypass
Thrombolyse	Patch-Plastik
Embolektomie	
Thrombendarteriektomie	

Tabelle 2: Invasive lumeneröffnende Therapieformen

Als Entscheidungshilfe welche Therapieform für die lumeneröffnenden Formen angewendet werden soll, gibt es von der TransAtlantic InterSociety Consensus (TASC) Publikation zur pAVK seit 2000 die sogenannten TASC Kriterien, diese wurden 2007 neu überarbeitet und liegen nun als TASC-II Kriterien vor.

1.6.1. TASC-II Kriterien

Bei den TASC-II Kriterien handelt es sich um ein Konsensdokument von Gefäßspezialisten mit fundierten Daten zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie der pAVK.

Die Klassifikation erfolgt in 4 Typen (A bis D) nach Lokalisation, Ausmaß und Ausdehnung der Läsionen (siehe Abbildung 6a und 6b bzw. Tabelle 3). Für die unterschiedlichen Typen gibt es dann Therapieempfehlungen (siehe Tabelle 4). Da das infrapopliteale Segment häufiger mit einer chronisch kritischen Ischämie (CLI) vergesellschaftet ist, gibt es hier keine Therapieempfehlung. Bei einer CLI sollte eine individuelle Therapieentscheidung in Bezug auf Amputation und Operationsrisiko erfolgen⁽¹⁹⁾.

Kriterien	
Lokalisation	Aortoiliakal-Segment, Femoropopliteal-Segment oder Infrapopliteal-Segment
Ausmaß	Stenose oder Verschluss Einzelne oder multiple Läsionen Unilateral oder Bilateral
Ausdehnung	Angabe der Länge in Zentimeter

Tabelle 3: TASC-II Kriterien

TASC Typ	Therapieempfehlung
A-Läsion	Interventionelle Therapie
B-Läsion	Eher interventionelle Therapie, eventuell chirurgisch
C-Läsion	Eher chirurgische Therapie, eventuell interventionell
D-Läsion	Chirurgische Therapie

Tabelle 4: TASC Typen

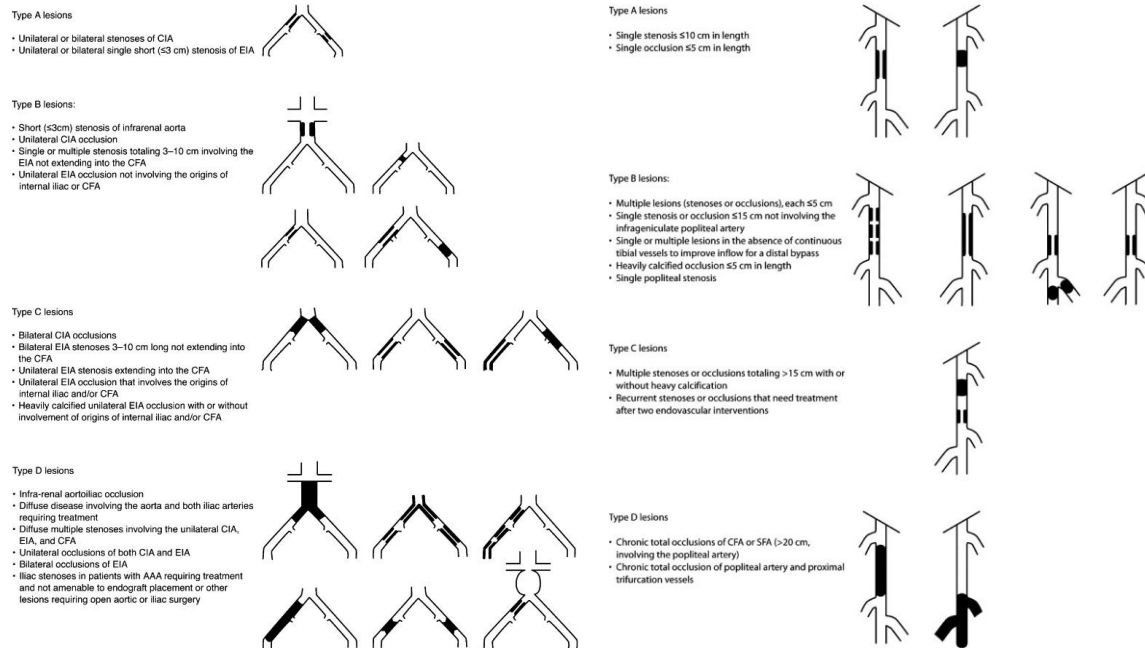


Abbildung 6a: Aortoiliakales Segment

6b: Femoropopliteales Segment⁽¹⁹⁾

1.6.2. Prävention – Kausale Therapie

Ziel ist hier im Sinne einer sekundären Prävention die Grunderkrankung zu behandeln. Sie stellt zugleich die Basistherapie für alle pAVK-Patienten dar und sollte entsprechend dem Risikoprofil Folgendes beinhalten:

- Nikotinkarenz
- Optimale Einstellung eines Diabetes mellitus
- Gewichtsreduktion
- Optimale Behandlung einer Fettstoffwechselstörung
- Optimale Einstellung einer arteriellen Hypertonie

Um Drucknekrosen zu verhindern, sollte beengendes Schuhwerk nicht benutzt werden. Auch lokale Wärme-, Kälte- und Nässeanwendungen, hyperämisierende Salben und Bagatelltraumata sind zu vermeiden.

Bei der Nikotinkarenz gilt zu beachten, dass nur etwa 13% der Patienten den Konsum einstellen. Mit psychologischer Betreuung und Nikotinpflaster oder -kaugummi kann man nahezu 25% erreichen, allerdings wird dennoch wieder jeder fünfte Patient nach 2 Jahren Entwöhnung rückfällig.

Bei der Einstellung des Diabetes mellitus gilt es den Nüchternblutzucker in normnahe Werte zu bringen bzw. den HbA1C Wert <7% zu halten⁽¹³⁾.

1.6.3. Medikamentöse Therapie

Die Pharmakologische Komponente spielt eine wichtige Rolle in der Therapie der pAVK.

Folgende Medikamenten-Klassen finden dabei Anwendung:

1.6.3.1. Thrombozytenaggregationshemmer

Die Thrombozytenaggregationshemmer sind ab Stadium II nach Fontaine indiziert. Sie können aber auch schon im Stadium I verabreicht werden, aufgrund ihrer positiven Auswirkungen auf häufige kardiale oder zerebrovaskuläre Begleiterscheinungen.

Zu den beiden gängigsten Wirkstoffen zählen Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel, wobei im Stadium I nach Fontaine ASS bevorzugt wird und erst bei Kontraindikationen für ASS Clopidogrel benutzt werden soll. Die übliche Dosierung ist für Thrombo-ASS 100mg/Tag bzw. 75mg/Tag für Clopidogrel.

ASS wirkt durch eine irreversible Hemmung von Cyclooxygenase (COX) 1 und 2. Dadurch werden die Thromboxan-A₂ (TxA₂) und die Prostazyklinsynthese gehemmt. Durch ASS werden somit die aggregationsfördernde Wirkung von TxA₂ und die vasokonstriktorische Wirkung von Prostazyklin verhindert.

Clopidogrel hemmt irreversible die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung durch den Glykoprotein-IIb/IIIa-Komplex.

Thrombozytenaggregationshemmer werden auch nach invasiven Therapiemaßnahmen verabreicht. Sie verringern zudem die häufig vergesellschafteten Probleme von kardialen oder zerebrovaskulären Ereignissen und senken das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis dabei um ca. 15% (Antiplatelet Trialists Collaboration 1994).⁽¹³⁾

1.6.3.2. Antikoagulanzen

Bei den Antikoagulanzen kann zwischen den oralen (in erster Linie Cumarine = Vitamin K Antagonist) und den parenteralen (Heparin) unterschieden werden. Grundsätzlich besteht bei Patienten mit pAVK keine Indikation für Antikoagulanzen, außer zur Begleitmedikation bei Thrombolyse, bei Embolien oder nach chirurgischer Intervention v.a. bei künstlichem Bypass.⁽¹³⁾

1.6.3.3. Vasoaktive Substanzen

Bei den vasoaktiven Substanzen konnte bisher nur bei Naftidrofuryl und Cilostazol eine Wirksamkeit bei pAVK gezeigt werden. Sie sollen zu einer Verbesserung der Mikrozirkulation führen und können ab dem Stadium II verordnet werden. Jedoch nur wenn ein Geh- und Gefäßtraining nicht ausreichend möglich ist. Es ersetzt dieses auch nicht, sondern soll unterstützend wirken um die schmerzfreie Gehstrecke zu erhöhen. Von einer Verbesserung der Gehstrecke wird ausgegangen wenn sich diese um mindestens 30% erhöht.⁽¹³⁾

1.6.3.4. Prostanoid

Zu den Vertretern der Prostanoid zählen Prostaglandin E1 (Alprostadil) und das Prostacyclinderivat (PGI₂) Iloprost. Sie sind im Stadium III und IV indiziert falls interventionelle oder chirurgische Maßnahmen erfolglos oder nicht möglich sind. Die Wirkung liegt in einer Vasodilatation und der Thrombozytenaggregationshemmung (PGI₂ ist stärkster endogener Aggregationshemmer). Die Vasodilatation kann aber auch den nachteiligen Effekt des Steal-Phänomens auslösen. Es konnte gezeigt werden, dass sich Ruheschmerzen verringerten, gangränöse Veränderungen zurückbildeten und auch die Amputationsrate gesenkt werden konnte.⁽¹³⁾

1.6.3.5. Isovolämische Hämodilution

Für die isovolämische Hämodilution mit Hydroxyethylstärke (HES) fehlen Studien die eine Wirksamkeit beweisen. Indiziert sind sie bei Polyglobulie und Polycythaemia vera mit Hämatokritwerten über 40%.⁽¹³⁾

1.6.4. Bewegungstherapie

Bei Patienten ab dem Stadium II nach Fontaine kann durch konsequentes Geh- und Gefäßtraining innerhalb von drei Monaten eine Verbesserung der International Statistical Classification of Diseases (ICD) Strecke um 187% bzw. der ACD Strecke um 142% und nach sechs Monaten sogar eine ICD Steigerung um 240% bzw. eine ACD Steigerung um 191% erreicht werden⁽²⁰⁾.

Das Training sollte dabei als Intervalltraining mindestens drei Mal pro Woche für mindestens drei Monate durchgeführt werden. Der Patient geht dabei mit steigender Geschwindigkeit (60 – 150 Schritten pro Minute) drei Mal zwei Drittel

seiner schmerzfreien Strecke, gefolgt von einer kurzen Pause. Ziel dieses Trainings ist es die Kollateralenbildung zu fördern⁽¹³⁾.

1.6.5. Interventionelle Therapie

1.6.5.1. Perkutane Transluminale Angioplastie

Bei symptomatischen Gefäßverschlüssen und –stenosen wird die Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA) angewendet. In der Regel jedoch nur bei Läsionen, die älter als drei Monate sind, ansonst wird versucht mit einer lokalen Fibrinolyse den Thrombus aufzulösen. Die Wahl des Zugangsweges erfolgt entweder aufgrund einer zuvor notwendigen Angiographie, Farbcodierten Duplex Sonografie (FCDS) oder MRA. Es gibt mehrere Zugangswege: transfemorale ipsilateral, transfemorale kontralateral, transpoplitealer Zugang, transbrachialer Zugang, doppelter Zugang⁽¹²⁾. Am häufigsten wird der transfemorale Zugang über die A. femoralis communis gewählt. Hier gibt es zwei Möglichkeiten: den antegraden (zentropedalen) und den retrograden (pedozentralen) Zugang. Der retrograde Zugang wird benutzt um die ipsilaterale Gefäßregion oberhalb der Punktionsstelle zu erreichen. Es können dadurch aber auch in sogenannter Cross-over-Technik die kontralateralen Gefäße erreicht werden, was vor allem benutzt wird wenn an der betroffenen Seite die A. femoralis nicht zugänglich ist. Der transbrachiale Zugangsweg kann bei Verschlusskrankheiten der oberen Extremität benutzt werden bzw. in seltenen Fällen als Ersatz für die Cross-over-Technik.

Nachdem man das Gefäß punktiert hat, wird der Zugang mit einer Schleuse gesichert. Ein Katheter mit Führungsdraht wird eingeführt und bis zur Stenose und darüber hinaus vorgeschoben. Zur Kontrolle wird die richtige Lage des Drahtes mittels Durchleuchtung kontrolliert. Es dient auch zur Sicherung um eine etwaige Dissektion der Gefäßwand zu erkennen. Bei korrekter Lage wird der Katheter gegen einen Ballonkatheter gewechselt. Der Ballon wird mit einem Kontrastmittel-Kochsalz Gemisch dilatiert. Die Größe des Ballonkatheters wählt man anhand der ursprünglichen Größe des Gefäßes. Der Haupteffekt liegt an einer Streckung der Gefäßwand. Durch Wandeinrisse kommt es zu einer Ektasie des Gefäßes. Eine 10%-ige Überdehnung der Gefäßwand wird dabei als ideal angesehen.

Eine neue Entwicklung sind die Drug-Eluting-Balloons (DEB) oder auch Drug-Coating-Balloons (DCB). Hier ist der Ballon mit einem Medikament beschichtet (z.B.: mit dem Zytostatikum Paclitaxel). Dieses Medikament soll eine Überwucherung der aufgedehnten Stelle verhindern und so das Lumen länger offen halten. Der Vorteil liegt im Vergleich zu den sonst zu Hilfe genommenen Stents darin, dass hier kein Fremdmaterial im Gefäß zurück bleibt.^(13,21)

Die Kriterien für eine erfolgreiche PTA sind folgende:

- Erweiterung des Gefäßdurchmessers auf $\geq 80\%$ des ursprünglichen Werts
- Verschlussbeseitigung oder Reststenose $< 30\%$
- Erhöhung des ABI um $> 0,2$
- Subjektive und objektive Verbesserung der Durchblutung (Pulse tastbar, geringere Gehstreckeneinschränkung, etc.)

Die American Heart Association (AHA) hat eigene Richtlinien für die Beurteilung herausgegeben. Sie richtet sich vor allem nach den messbaren Änderungen des ABI und der Stadieneinteilung vor bzw. nach der Intervention:

Grad	Beschreibung	Kriterium
+3	Deutliche Verbesserung	ABI $> 0,9$
+2	Mäßige Verbesserung	ABI Steigerung $> 0,1$ aber noch kein Normalwert und Verbesserung um ein Stadium
+1	Leichte Verbesserung	ABI Steigerung $> 0,1$ aber noch kein Normalwert und keine Verbesserung des Stadiums
0	Keine Veränderung	
-1	Leichte Verschlechterung	Stadium bleibt das selbe aber ABI $< 0,1$ schlechter
-2	Mäßige Verschlechterung	Verschlechterung um ein Stadium oder unerwartete kleinere Amputation
-3	Deutliche Verschlechterung	Verschlechterung um mehr als ein Stadium oder unerwartete größere Amputation

Tabelle 5: AHA Richtlinien für die Beurteilung einer Intervention⁽²²⁾

Komplikationen sind mit 2-3% selten, man unterscheidet punktionsbedingte (Hämatom, Blutungen, Infektionen) und dilatationsbedingte (Wanddissektion, akuter Reversschluss, Gefäßperforation, -ruptur) Komplikationen. Durch die Kontrastmittelgabe kann es aber auch zu Unverträglichkeitsreaktionen kommen.⁽²²⁾

1.6.5.2. Stenting

Ein Stent ist eine endoluminale Gefäßwandstütze, die unterstützend zur PTA das Gefäß offen halten soll. Über die Jahre haben sich verschiedene Stentarten entwickelt, die sich im Materialaufbau und ihrer Art der Implantation unterscheiden. Bei der Wahl des richtigen Stenttyps kommt es vor allem auf folgende Eigenschaften an⁽²²⁾:

- Radialkraft
- Radialfestigkeit
- Flexibilität
- Biegefestigkeit

Stents zeigen allgemein betrachtet gegenüber der alleinigen PTA eine bessere Offenheitsrate. Indiziert sind sie bei akutem oder subakutem elastic Recoiling des Gefäßes, bei akuter oder subakuter Re-Stenosierung, bei Gefäßdissektion nach PTA oder auch bei Kompression des Gefäßes von außen. Je nach Gefäßregion ist der Vorteil unterschiedlich. Im aortoiliakalen Gefäßbereich bringt der Stent keinen signifikanten Vorteil gegenüber der PTA. Im femoropoplitealen Gefäßbereich zeigt sich der Vorteil des Stents gegenüber der alleinigen PTA erst bei Läsionen > 6cm. Daher sollten kürzere Läsionen primär nur mit einer PTA behandelt werden und erst bei Versagen dieser mit Stents unterstützend eingegriffen werden. Im infrapoplitealen Gefäßbereich i sollten Stents nur im Falle einer missglückten PTA erfolgen⁽²³⁾.

Eine bedeutende Komplikation bei Stents (hier besonders die Nitinol-Stents) ist die sogenannte Stentfraktur. Sie kann zu einer Re-Stenose oder zur Perforation des Gefäßes führen. Das Cardiovascular Institute of the South (CIS) hat für Stentfrakturen eine Einteilung in 4 Typen vorgenommen (siehe Tabelle 7). Die Wahrscheinlichkeit einer Fraktur steigt mit zunehmender Länge des Stents und der Dauer der mechanischen Beanspruchung. In einer Studie von Scheinert et al. 2005 konnte ein signifikanter Unterschied in der Offenheit von intakten (84,3%) gegenüber frakturierten Stents (41,1%) nach 12 Monaten gezeigt werden⁽¹³⁾. Bei den neueren Generationen von Stents wurde auf dieses Problem eingegangen und sie wurden dahin gehend verändert, eine erhöhte Resistenz gegenüber Frakturen zu besitzen⁽²³⁾.

Stenttyp	Technik	Eigenschaft
Ballonexpandierbarer Stent (Palmaz-Stent)	Der Stent ist als noch nicht entfaltetes Edelstahlnetz auf den Ballonkatheter angebracht. Nach richtiger Positionierung wird durch Aufblasen des Ballons der Stent entfaltet und in die Gefäßwand gepresst.	Hohe Radialkraft und Radialfestigkeit
Selbstexpandierbarer Stent (Nitinol-Stent)	Dieser Stent besteht aus einer Nickel-Titan-Legierung und besitzt einen thermischen Memory Effekt. Das bedeutet, dass der Stent seine zuvor festgelegte Form gespeichert hat. Durch Abkühlung kann der Stent verformt werden um so leichter platziert zu werden, durch den warmen Blutstrom bildet er sich anschließend wieder in seine vordefinierte Form zurück.	Höhere Radialfestigkeit als Ballonexpandierbarer Stent aber geringere Radialkraft, Hohe Flexibilität
Selbstexpandierbarer Stent (Wall-Stent)	Ähnlich wie der Nitinol-Stent aber aus Edelstahl. Durch feines Drahtgeflecht sehr flexibel und bei gekrümmten Gefäßen anwendbar	Geringere Radialfestigkeit und Radialkraft als beide vorherigen Typen
Drug Eluting Stent (DES)	Eine neue Generation von Stents besitzt eine immunsuppressive oder proliferationshemmende Medikamentenbeschichtung. Diese hemmt die reaktive Hyperplasie der Intima und soll so längere Offenheitszeiten bewirken. Nachteil ist jedoch die dadurch länger notwendige Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern.	
Resorbierbarer Stent	Sind noch in Entwicklung, Material z.B.: aus Magnesium. Der große Vorteil ist, dass durch die Resorption das sonst thrombogene Fremdmaterial wegfallen würde	

Tabelle 6: Stenttypen

Frakturtyp	Beschreibung
Typ I	Einzelne Strebenfraktur
Typ II	Mehrere einzelne Strebenfrakturen auf unterschiedlicher Höhe
Typ III	Mehrere Strebenfrakturen im Sinne einer zirkulären Fraktur ohne Achsenverschiebung/Dislokation
Typ IV	Komplett zirkuläre Fraktur mit Achsenverschiebung/Dislokation

Tabelle 7: Frakturtypen

Es gibt neuere Untersuchungen, die bei modernen Nitinolstents auf eine Überlegenheit gegenüber der PTA hinweisen: In einer 2006 im NEJM publizierten prospektiven und randomisierten Studie, konnten Schillinger et al. zeigen, dass nach 12 Monaten eine signifikante Überlegenheit des Nitinolstents gegenüber der PTA im technischen Endpunkt Re-Stenoserate und auch im klinischen Endpunkt Gehstrecke zu erkennen war⁽¹³⁾.

Für die DES gibt es bereits mehrfache Studien für Koronararterien, hier konnte gezeigt werden, dass sie eine deutlich reduzierte Restenose-Rate haben als gewöhnliche Stents. Aufgrund der länger notwendigen Therapie mit Thrombozytenfunktionshemmern, wird die Langzeiterfolgsrate – vor allem in Bezug auf späte Restenose oder sehr späte Restenose – dennoch kontrovers diskutiert. Für die peripheren Gefäße muss die Verwendung und der Nutzen erst noch durch Studien untersucht werden⁽²⁴⁾.

1.6.5.3. Lysetherapie

Die Lysetherapie kann eingesetzt werden wenn der Gefäßverschluss noch nicht zu alt ist. Die maximale Dauer ist dabei jedoch von Gefäß zu Gefäß unterschiedlich und bei der A. iliaca mit sechs Monaten am längsten. Grundsätzlich kann zwischen einem systemischen intravenösen und einem lokalen intraarteriellen Thrombolyseverfahren unterschieden werden. Da das systemische Verfahren aber mit mehr Nebenwirkungen behaftet ist, findet es kaum noch Einsatz.

Beim lokalen Verfahren wird ein Katheter proximal des Verschlusses platziert und danach kontinuierlich das Lytikum infundiert. Nach 6 Stunden wird eine angiografische Kontrolle gemacht und bei Bedarf unter Einhaltung der Maximaldosen weiter therapiert.

Neben diesen lokalen Verfahren gibt es noch die Infiltrationsfibrinolyse. Hierbei wird versucht den Thrombus mit dem Katheter zu infiltrieren und noch gezielter das Lytikum zu applizieren. Wenn der Thrombus durchbrochen wurde, kann mit einem sogenannten Multi-Slit-Katheter, der am Ende verschlossen, dafür seitlich aber offen ist, eine vollständige Benetzung mit dem Fibrinolytikum erzielt werden. Der Vorteil dieses Verfahrens ist, dass eine niedrigere Dosierung der Fibrinolytika möglich ist. Es gibt neben diesen kontinuierlichen Verfahren auch eine Pulsed-Spray-Thrombolyse-Technik. Bei dieser Technik wird der Thrombus durch den Druck auch mechanisch angegriffen und es kann eine raschere Öffnung erzielt werden. Die Öffnungsrate liegt bei 68-89%, sinkt jedoch mit zunehmender Dauer des Verschlusses.

Für die Lyse können Streptokinase, Urokinase oder rt-PA (Plasminogen-Aktivator) verwendet werden. Bei Behandlung mit Streptokinase haben sich in Studien eine geringere Öffnungsrate (64% gegen 80%), eine höhere

Blutungskomplikationsrate (25% gegen 5%) und höhere Allergiekomplicationen gegenüber den anderen beiden Wirkstoffen gezeigt, weshalb heute hauptsächlich Urokinase oder rt-PA verwendet wird.⁽¹³⁾

1.6.5.4. Alternative Therapieformen

Es gibt neben der gewöhnlichen Angioplastie auch noch Rotations-, Laser- und Ultraschall-Angioplastie. Da bei diesen Verfahren allerdings das Risiko einer Gefäßwandverletzung sehr hoch ist, kommen sie nur bei speziellen Fällen zum Einsatz.⁽²⁵⁾

1.6.5.5. Atherektomie

Bei der Atherektomie wird transluminal versucht die Läsion zu beseitigen. Ziel ist eine Erweiterung des Lumens. Da nicht wie bei der PTA das Gefäß überdehnt werden muss oder wie beim Stenting Fremdmaterial im Gefäß liegt, erhofft man sich durch das geringere Trauma eine verbesserte Offenheitsrate. Die Gefahr von Komplikationen wie Perforation des Gefäßes oder Embolisation durch abgetragenes Material ist relativ hoch.

Man kann grundsätzlich zwei Systeme unterscheiden: direktional oder rotierend. Die direktionale Technik hat im Vergleich zur rotierenden Technik den Vorteil, dass sie auch seitwärts gegen die Gefäßwand gerichtet werden kann und so exzentrische Läsionen besser abgetragen werden können. Vergleiche in Studien konnten jedoch keinen signifikanten Vorteil gegenüber der PTA zeigen, mit Ausnahme des seltener benötigten sekundären Stentings.⁽²³⁾

1.6.6. Chirurgische Therapie

Im Stadium III und IV nach Fontaine kommen chirurgische Maßnahmen häufig für den Erhalt der Extremität zum Einsatz. Aber auch ab dem Stadium IIb nach Fontaine werden sie angewendet, vor allem bei langstreckigen oder komplexeren Verschlüssen. Die Wahl ist jedoch immer davon abhängig, ob es die Patientensituation zulässt.⁽²⁵⁾

Es kann zwischen folgenden Techniken unterschieden werden:

- Thrombendarteriektomie (TEA)
- Embolektomie
- Erweiterungsplastik
- Rekonstruktionschirurgie

1.6.6.1. Thrombendarteriektomie

Bei der TEA wird das betroffene Gefäß längs eröffnet. Der Thrombus wird gemeinsam mit der Intima ausgeschält. Die zurückbleibende Media bildet dann durch Invasion und Endothelialisierung eine „Neo-Intima“.

Es kann zwischen einer geschlossenen TEA und einer offenen erweiterten TEA unterschieden werden. Bei der geschlossenen TEA wird eine kleine Gefäßinzision proximal der Läsion gemacht, bei der offenen erweiterten TEA wird die Inzision über die gesamte Länge des Verschlusses gemacht.⁽²⁵⁾

1.6.6.2. Embolektomie

Es gibt hier zwei Herangehensweisen, die direkte und die indirekte Embolektomie. Bei der indirekten Embolektomie wird proximal des Verschlusses die Arterie eröffnet und anschließend mit dem eingeführten Fogarty-Katheter der Embolus entfernt. Dieses Verfahren stellt das Mittel der ersten Wahl bei gesichertem embolischem Verschluss dar. Bei der direkten Embolektomie wird der Embolus durch eine Eröffnung des Gefäßes direkt über der Embolusstelle exprimiert.⁽²⁵⁾

1.6.6.3. Erweiterungsplastik

Die Erweiterungsplastik (Patch-Plastik) wird häufig an der Femoralisgabel angewendet, wenn in der A. profunda femoris eine nicht dilatierbare Abgangsstenose vorliegt oder bei Verschluss der A. femoralis superficialis.

Das Lumen des Gefäßes wird dabei durch eine spezielle Schnittführung und Einlegen geeigneter Interponate (=Patch) erweitert.⁽²⁵⁾

1.6.6.4. Rekonstruktionschirurgie

Bei der Rekonstruktionschirurgie kommen körpereigene Venen aber auch Kunststoffgefäße (PTFE = Polytetrafluoroethylen, Dacron- oder Goretex-Prothesen) zum Einsatz.

Bei aortoiliakaler Gefäßerkrankung wird im Falle eines beidseitigen Beckenarterienverschlusses ein aortobifemoraler Bypass angelegt mit Dacron- oder Goretex-Prothesen. Diese Kunststoffprothesen haben eine Offenheitsrate nach 5-10 Jahren von 90% bzw. 80%. Ist nur eine Beckenarterie verschlossen, wird häufig ein Crossover-Bypass mit Dacron oder PTFE angelegt. Hier gibt es

zwei Formen: Beim S-förmigen Crossover-Bypass wird die A. iliaca der gesunden Seite mit der kontralateralen A. femoralis communis verbunden. Bei der U-förmigen Form wird von A. femoralis communis zur kontralateralen A. femoralis communis eine Verbindung hergestellt. Für den U-förmigen femorofemorale Bypass konnte Eiberg et al. 2006 in einer prospektiven Studie eine Offenheitsrate von 93% nach 2 Jahren zeigen.

Bei Gefäßkrankungen im femoropoplitealen Bereich wird bevorzugt ein autologer Venenbypass (bevorzugt V. saphena magna) angelegt oder – falls nicht anders möglich – ein PTFE Prothese verwendet. Die Offenheitsrate nach 5 Jahren liegt bei einem autologen Venenbypass oberhalb des Knies bei 70-80% bzw. bei einem Bypass unterhalb des Knies bei 60-70%. Für die PTFE Prothese ist die Offenheitsrate supra- und infrapopliteal niedriger, infrapopliteal unter 30%. Krurale Bypässe haben sehr schlechte Offenheitsraten und sollten daher nur im Stadium III und IV nach Fontaine zum Erhalt der Extremität durchgeführt werden. Bereits im ersten Jahr nach der Operation liegt die Offenheitsrate bei ca. 50% und nach 5 Jahren nur mehr bei ca. 30%.

Das schlechtere Abschneiden der Offenheitsraten bei weiter distalen Bypässen kann durch den kleineren Prothesendurchmesser und durch den höheren peripheren Widerstand am angeschlossenen Gefäß erklärt werden.^(3,13,25)

1.6.7. Amputation

Es gibt zwei Arten der Amputation, die primäre und die sekundäre.

Bei der primären Amputation wird ohne vorangegangenen Revaskularisationsversuch die betroffene Gliedmaße entfernt. Dies kann erfolgen, wenn mittels bildgebender Verfahren – zumindest DSA oder MRA mit Duplexsonografie kombiniert- die Möglichkeit einer erfolgreichen Revaskularisation ausgeschlossen wird oder ein revaskularisierender Eingriff aus patientenindividuellen Gründen nicht möglich ist.

Von einer sekundären Amputation spricht man wenn zuvor ein Revaskularisationsversuch unternommen wurde.

Die Amputation stellt den Endpunkt der Therapie dar und ist nur bei vital gefährdetem Zustand oder bei Versagen aller anderen Maßnahmen gerechtfertigt.⁽¹³⁾

2. Das Gerinnungssystem

2.1. Allgemeines

Die Hämostase dient als Schutz vor Blutverlusten bei Verletzungen. Es ist ein dynamisch reguliertes Multikomponentensystem welches in zwei Phasen abläuft: Blutstillung (primäre Hämostase) und Blutgerinnung (sekundäre Hämostase). Eine Wechselwirkung zwischen Thrombozyten, plasmatischer Gerinnung, fibrinolytischem System und dem Endothel ist für diese verantwortlich. Daneben ist sie aber auch dafür verantwortlich, im Normalzustand eine Thrombusbildung zu verhindern. Je nachdem wo es nun in diesem System zu einer Störung kommt, kann es zu einem erhöhten Thromboserisiko (Thrombophilie) oder zu erhöhter Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese) kommen.⁽¹⁶⁾

2.2. Thrombozyten

Thrombozyten (TZ) sind kleine (2 – 4 µm Durchmesser) scheibenförmige und kernlose Zellen des Blutes. Sie sind essentiell bei der Blutstillung, spielen aber auch bei der Wundheilung, durch das Freisetzen des Platelet-derived growth factor (PDGF), eine wichtige Rolle. Pro Stunde werden in etwa 250 Milliarden neue TZ aus Megakaryozyten im Knochenmark gebildet. Im peripheren Blut kommen sie mit einer Anzahl von ca. 150.000 – 300.000/µl vor. Nach ca. 10 Tagen werden sie durch das retikuloendotheliale Phagozytensystem in Leber und Milz abgebaut. Die frei im Blut schwimmenden TZ liegen in einem inaktiven Zustand vor, um Gerinnselbildungen zu verhindern. Trifft der Thrombozyt auf Extrazellulärmatrix heftet er sich mit seinen Rezeptoren an. Durch das Anheften wird der Thrombozyt aktiviert und er ändert seine Form indem sich Pseudopodien (strahlenförmige Auswüchse) ausbilden. Er setzt diverse Mediatoren frei, die nachfolgend weitere TZ aktivieren und auch die Vernetzung (Aggregation) unter ihnen fördern.⁽²⁶⁾

2.3. Plasmatische Gerinnung

Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren sind Glykoproteine (außer Faktor IV = Kalzium), die als inaktive Vorstufen im Blut zirkulieren. Die Synthese findet in der Leber statt, mit Ausnahme eines Anteils des Faktors VIII. Für die Synthese von Faktor II, VII, IX, und X wird Vitamin K benötigt – hier setzt die antikoagulatorische Wirkung von Vit.-K-Antagonisten an. Durch Proteolyse

werden die Faktoren im Sinne eines Kaskadensystems nacheinander aktiviert. Die Nummerierung der Faktoren geht auf die Reihenfolge ihrer Entdeckung zurück. Tissue Factor (= Faktor III) und Kalzium (= Faktor IV) werden meist als Co-Faktoren bezeichnet. Die Kaskade kann zu Beginn in einen exogenen und endogenen Weg unterteilt werden. Der endogene Weg, oder auch intrinsische oder Kontaktaktivierungs-Weg kann aktiviert werden, wenn Faktor XII mit unphysiologischen Oberflächen oder auch mit toxischen Substanzen (zum Beispiel im Falle einer Sepsis) Kontakt hat. Gemeinsam mit dem Co-Faktor VIII, welcher durch eine positive Rückkopplung über Thrombin aktiviert wird, sowie den Faktoren XI und IX aktiviert es Faktor X.

Der exogene Weg, oder auch extrinsische Weg genannt, wird durch den Tissue Factor (=Gewebefaktor, TF) aktiviert. Der TF wird im Endothel synthetisiert und kommt bei Endothelverletzung bzw. Gefäßverletzung in Kontakt mit den plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Hier aktiviert es den Faktor VII und bildet mit ihm einen Komplex der den Faktor X aktiviert. Über die sogenannte Jossa-Schleife wird Faktor X zusätzlich auch indirekt aktiviert, indem die endogene Kaskade durch Aktivierung des Faktor IX aktiviert wird.

Mit der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa haben beide Systeme eine gemeinsame Endstrecke. Der Prothrombinasekomplex, bestehend aus Faktor Xa mit seinem Co-Faktor Va, wird über positive Rückkopplung durch Thrombin aktiviert. Unter Hilfe von Calcium führt er Prothrombin (=Faktor II) zu Thrombin (=Faktor IIa) über. Dieses Enzym wiederum wandelt das lösliche Fibrinogen zum unlöslichen Fibrin um. Es aktiviert dafür auch noch den fibrinstabilisierenden Faktor (= Faktor XIII) zu Faktor XIIIa, welcher für die Quervernetzung des Fibrins sorgt.^(6,12,16)

Gerinnungsfaktor	Bezeichnung	HWZ
Faktor I	Fibrinogen	96h
Faktor II	Prothrombin	72h
TF	Gewebsthromboplastin	
Faktor IV	Kalzium	
Faktor V	Proaccelerin	15h
Faktor VII	Prokonvertin	4h
Faktor VIII	Antihämophiles Globulin A	8-12h
Faktor IX	Antihämophiles Globulin B	12-24h
Faktor X	Stuart-Prower-Faktor	50h
Faktor XI	Rosenthal-Faktor	60h

Faktor XII	Hageman-Faktor	50h
Faktor XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	50h
HMK	Fitzgerald-Faktor	
PKK	Flechter Faktor	
vWF	Faktor VII-assoziiertes Antigen	24h

Tabelle 8: Plasmatische Gerinnungsfaktoren;
HMK = Hochmolekulares Kininogen, PKK = Präkallikrein,
TF = Tissue Faktor = FIII, vWF = Von-Willebrand-Faktor⁽²⁷⁾

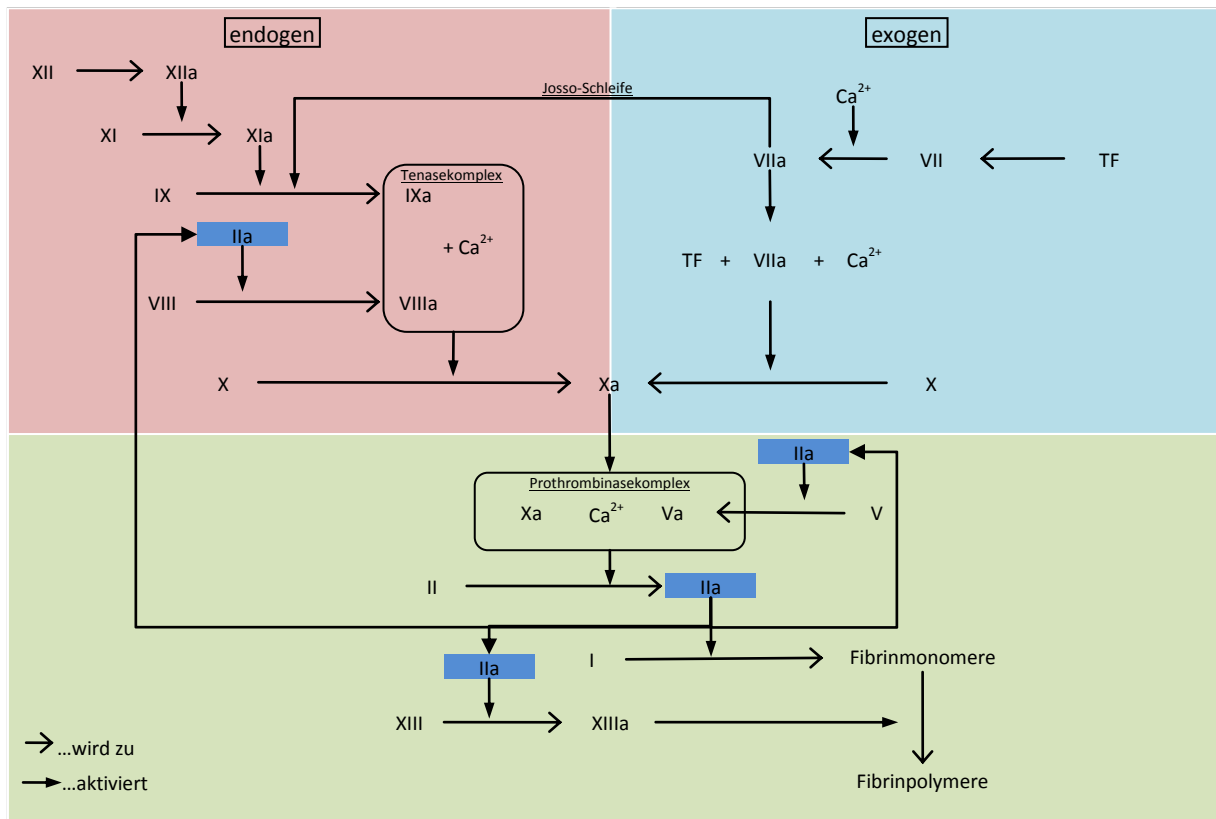


Abbildung 7: Gerinnungskaskade; IIa = Thrombin⁽¹⁾

2.4. Fibrinolyse-System

Das Fibrinolyse-System sorgt für die Eingrenzung der Gerinnung, indem es die Gerinnungsbildung durch rückgekoppelte Hemmfaktoren limitiert und Fibringerinnsel abbaut. Die Aktivierung des Systems erfolgt also gleichzeitig mit der Aktivierung der Gerinnungsfaktoren. Zentrales Enzym dabei ist Plasmin, welches durch Spaltung aus Plasminogen entsteht. Für die Spaltung gibt es folgende Faktoren:

- im Blut das Kallikrein (KK), welches aus Präkallikrein (PKK) durch Faktor XIIa aktiviert wird
- im Gewebe tissue plasminogen activator (t-PA) aus Endothelzellen und

- im Harn die Urokinase (u-PA) bzw. auch im Plasma als einkettiges Proenzym (scu-PA).

Auch hier kann zwischen einer endogenen (KK) und exogenen (t-PA) Aktivierung unterschieden werden.

Es gibt 3 Mechanismen, die die physiologische Hemmung der Fibrinolyse regulieren:

- Die Plasminogenaktivator-Inhibitoren 1 und 2 binden t-PA und u-PA, wodurch die Bildung von Plasmin verhindert wird.
- α_2 -Antiplasmin, α_2 -Makroglobulin und Antithrombin binden freies Plasmin und verhindern so dessen Wirkung.
- Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) hemmt die Gerinnungsauflösung durch Plasmin.

(3,6,16)

2.5. Endothel

Das Endothel kleidet die Gefäßwand aus und bildet eine selektive Schranke zwischen dem Blut und dem Gewebe dahinter, worüber ein aktiv kontrollierter Austausch stattfinden kann. Unter physiologischen Bedingungen besitzt es eine Thromboresistenz, die durch verschiedene Komponenten aus dem plasmatischen Gerinnungssystem und dem Fibrinolyse-System geschaffen wird. Endothelzellen bilden aber auch selbst aggregationshemmende Substanzen wie Prostacyclin (PGI_2) und Stickstoffmonoxid (NO). Neben diesen beiden Substanzen, die gleichzeitig auch eine Vasodilatation herbeiführen und somit eine Gefäßtonusregulation ermöglichen, produziert das Endothel auch Endothelin-1, das der stärkste Vasokonstriktor ist. Das Endothel spielt sowohl in der Förderung als auch der Hemmung der Gerinnung eine entscheidende Rolle. Es synthetisiert hierfür eine Menge von pro- und antikoagulatorischen Faktoren.^(16,28)

2.6. Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase wird initial durch eine Verletzung des Endothels ausgelöst. Zu Beginn wird bereits durch eine nervale und humorale Vasokonstriktion der Blutstrom gebremst. Der verminderte Blutstrom erleichtert die Adhäsion der zirkulierenden TZ an subendothelialen Kollagenfasern. Die Adhäsion erfolgt dabei vorwiegend durch den von-Willebrand-Faktor (vWF) über

eine Bindung mit dem sich auf der TZ-Membran befindlichen Glykoprotein-Ib/IX/V-Komplex (GP Ib/IX/V).

Durch die Bindung werden die TZ aktiviert. Es kommt zu einer Degranulation der TZ-Inhaltsstoffe. Neben vWF und Platelet derived growth Factor (PDGF) werden auch Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin (5-HAT) und Thromboxan (TxA₂) freigesetzt. Diese Stoffe aktivieren weitere TZ und locken sie an. Bei beschädigtem Endothel treffen diese Substanzen auf die glatten Muskelzellen dahinter und bewirken zusätzlich eine Vasokonstriktion. Durch die Aktivierung der TZ kommt es auch zu einer Konformationsänderung. Die TZ bilden Pseudopodien aus um eine stärkere Vernetzung zu erzielen. Zudem wird der thrombozytäre Glykoproteinrezeptor IIb/IIIa aktiviert, was in weitere Folge die Aggregation stabilisiert, indem es die Bindung von Fibrinogen zwischen den TZ fördert – es entsteht der sogenannte weiße Thrombus. Die primäre Hämostase läuft in ca. 1 – 3 Minuten ab.^(1,6,16)

2.7.Sekundäre Hämostase

Gleichzeitig mit der Blutstillung (primäre Hämostase) beginnt die Blutgerinnung (sekundäre Hämostase).

Die Gerinnungsfaktoren zirkulieren in einer inaktiven Form im Blut. Ihre Aktivierung erfolgt vorwiegend durch den subendothelialen Tissue Factor sowie durch den Kontakt mit perivaskulären Fibroblasten. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer kaskadenartigen Aktivierung der verschiedenen Gerinnungsfaktoren – siehe Abbildung 5. Über den Prothrombinasekomplex (FXa + Ca²⁺ + FVa) wird aus Prothrombin das Thrombin, welches aus Fibrinogen das Fibrin bildet. Dieses liegt zunächst noch als lösliche Fibrinmonomere vor. In weiterer Folge wird es aber durch den Faktor XIIIa zu unlöslichen Fibrinpolymere umgebildet. Das gebildete Fibrin stabilisiert den weißen Thrombus durch Bindung an den GP IIb/IIIa Rezeptor und es entsteht durch Einlagerung von Erythrozyten der sogenannte rote Thrombus. Die sekundäre Hämostase läuft in ca. 3 – 5 Minuten ab.

Durch die primäre Hämostase alleine entsteht nur ein instabiler Plättchenthrombus, der maximal kleinere Blutungen stillen kann. Es könnte leicht zu Nachblutungen kommen. Erst mit der sekundären Hämostase kommt es dann zu einem stabilen Verschluss der Wunde.^(1,6,16)

2.8. Inhibitoren des Gerinnungssystems

Die Gerinnungskaskade ist über mehrere Mechanismen reguliert. Die drei bedeutendsten Hemmer der Gerinnung sind das Antithrombin-System, das Protein-C-System und der Tissue Factor Pathway Inhibitor (= TFPI). Die beiden ersteren werden in der Leber synthetisiert, wobei für Protein C auch Vitamin K benötigt wird.

Antithrombin III (AT-III) ist ein Inhibitor von Thrombin, FXa und weniger stark auch von FVIIa, FIXa, FXIa und FXIIa. AT-III wirkt relativ träge, aber mithilfe von Heparin kann die Affinität des AT-III zu Thrombin und FXa um das ca. 1000-fache erhöht werden. Hierbei ist die molekulare Größe des Heparins von Bedeutung. Für die Affinitätssteigerung zu Thrombin ist hochmolekulares Heparin nötig, weshalb niedermolekulare Heparine keine Beschleunigung der Thrombinaktivierung erzielen. AT-III bildet bei Bindung an Thrombin den sogenannten Thrombin-Antithrombin-III-Komplex (TAT). Dies geschieht in einem Verhältnis von 1:1. Mit dem TAT-Wert kann eine Gerinnungsaktivierung gemessen werden. Ein Rückgang der AT-III Funktion um 50-70% erhöht das Thromboserisiko bereits erheblich⁽²⁸⁾.

Das Protein-C-System wird im Sinne einer negativen Rückkopplung durch Thrombin selbst aktiviert. Thrombin bildet mit Thrombomodulin einen Komplex, welcher dann das Protein C aktiviert (=APC). APC deaktiviert die Faktoren Va und VIIIa. Hierfür geht es einen Komplex mit dem Protein S (=Co-Faktor), Phospholipiden und Ca^{2+} ein.

Der Tissue factor Pathway Inhibitor (= TFPI) reguliert den exogenen Gerinnungsweg. Er hemmt den FVIIa/TF Komplex und verhindert dadurch die Aktivierung von Faktor X und in weiterer Folge die Thrombin (FIIa) Bildung. Durch diese Hemmung wird auch indirekt die Verstärkung durch den endogenen Gerinnungsweg gehemmt, da die thrombinabhängige Aktivierung des Faktors VIII gehemmt wird. Heparin kann das normal an Lipoproteinen gebundene TFPI lösen, was vermutlich für die antikoagulatorische Wirkung von unfraktionierten und niedermolekularen Heparinen von Bedeutung ist.^(3,6,16)

3. Restenose nach PTA

Ein Hauptproblem nach interventionellen Eingriffen ist die Gefahr einer Restenose. Die Offenheitsrate nach erfolgreicher PTA liegt nach 3 Jahren bei ca. 70% und nach 5 Jahren bei ca. 50%, wobei starke Unterschiede in Abhängigkeit vom intervenierten Gefäßsegment bestehen⁽¹²⁾. Die genauen Ursachen für eine Restenose nach PTA sind noch nicht vollständig geklärt und die Identifizierung von Parametern mit prädiktivem Wert ist Gegenstand derzeitiger Forschungen.

3.1.Gründe für Restenose

3.1.1.Einfluss von Lp(a) auf Restenose nach PTA

In einer Studie von T.H. Maca et al. konnte 2002 der Einfluss von Lp(a) auf die Restenosierung nach erfolgter PTA gezeigt werden. Die Studienteilnehmer wurden hierfür nach der PTA über 12 Monate verfolgt. Der Unterschied der Restenoserate war zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern nicht signifikant. Jedoch konnte ein deutlich erhöhter Lp(a)-Spiegel bei Patienten mit Restenose im Vergleich zu jenen ohne Restenose festgestellt werden. Die Studie zeigte weiter, dass das weibliche Geschlecht, ein höheres Stadium der pAVK und die Morphologie der Gefäßläsion eine Restenose begünstigen.⁽²⁹⁾

3.1.2.Entwicklung einer Restenose durch Gefäßentzündung nach PTA

Die Response-to-Injury Hypothese postuliert, dass es im Rahmen der Atheroskleroseentstehung in Folge einer Beschädigung der Endothelmembran zu einem kaskadenartigen Ablauf kommt, der letztlich zu einer Einengung des Gefäßlumens führt (siehe Kapitel 1.2). Entsprechend dieser Hypothese wird bereits seit längerem vermutet, dass eine solche Beschädigung der Endothelmembran auch in unterschiedlichem Ausmaß durch die PTA bedingt und so der Entstehungsprozess einer Restenose begünstigt wird.

Im Jahr 2002 untersuchten M. Schillinger et al. in einer prospektiven Studie mögliche Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Restenose innerhalb von 6 Monaten nach erfolgter PTA an 172 Patienten. Die Einschlusskriterien umfassten die pAVK Stadien II und III nach Fontaine, sowie durchgeführte Interventionen in der Arteria femoralis superficialis und der Arteria poplitea. Zur Evaluierung des

Auftretens einer Restenose wurden Oszillographie, ABI und FCDS eingesetzt. Für die Ermittlung des Entzündungsprozesses wurden die sensitiven aber unspezifischen Marker C-reaktives Protein (CRP), Serum-Amyloid A-Proteine (SAA) und Fibrinogen herangezogen. Sie ermöglichten den Autoren der Studie eine indirekte Messung des zytokinabhängigen Entzündungsprozesses der Gefäßwände. Die Parameter wurden vor dem Eingriff sowie 24 und 48 Stunden danach gemessen.

Dabei konnte gezeigt werden, dass es unmittelbar nach einer durchgeführten PTA zu einem Anstieg der Serumwerte von CRP, SAA und Fibrinogen kam, was durch eine Entzündungsreaktion im aufgedehnten Gefäßsegment, die im Rahmen der Intervention ausgelöst wurde, erklärt werden könnte.

Das Ausmaß der anhand des CRP Wertes vor bzw. 48 Stunden nach der PTA gemessenen Entzündungsreaktion war signifikant mit dem Auftreten einer Restenose innerhalb von 6 Monaten assoziiert. Für die Parameter SAA und Fibrinogen konnte in dieser Studie kein Zusammenhang gefunden werden.

Schillinger et al. vermuteten, dass die durch die PTA verursachte Verletzung von Media und Intima eine Entzündungsantwort verursacht, die zu einer Stimulation und Proliferation der glatten Gefäßwandmuskelzellen und in weiterer Folge zu einer neointimalen Verdickung führt, was hauptsächlich für die Restenosierung verantwortlich sein soll. ⁽³⁰⁾

3.1.3. Rauchen und 1-Jahres-Restenose bei pAVK Patienten

In einer Studie von 2004 untersuchten Schillinger et al. den Einfluss von Rauchen auf die Entstehung einer Reobstruktion nach erfolgter EVR, sowohl bei Patienten mit als auch bei jenen ohne Stentimplantation.

Für die pAVK sowie für die Atherosklerose im Allgemeinen ist Rauchen einer der Hauptrisikofaktoren. Umso interessanter war das Ergebnis dieser Studie, in der gezeigt werden konnte, dass ein mäßiger Zigarettenkonsum von etwa 10 Zigaretten pro Tag im Vergleich zu Nichtrauchern mit einer geringeren Restenoserate assoziiert war. ⁽³¹⁾

Der Grund für dieses Ergebnis könnte Kohlenmonoxid sein, welches bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern in erhöhter Konzentration im Blut vorkommt. In anderen Studien zeigte sich bereits die antiproliferatorische und

antiinflammatorische Eigenschaft von Kohlenmonoxid. Eine weitere Erklärung könnten andere im Zigarettenrauch enthaltenen Chemikalien und deren Einfluss auf die Gefäßwand sein. So führen Nikotin, Benzpyrene, Acrolein und Acetaldehyde zu Nekrose von glatten Gefäßmuskelzellen und reduzieren so möglicherweise die Hypertrophie einer Neointima.

Dennoch wird vom Rauchen natürlich abgeraten, da die negativen Effekte überwiegen. Außerdem zeigte sich bei Schillinger et al., dass Raucher wesentlich früher eine Therapie benötigten und zusätzlich eine höhere Komplikationsrate hatten.⁽³¹⁾

4. Thrombozytenfunktionsmessung

Zur Bestimmung der Thrombozytenfunktion und zur Beurteilung des Effekts einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie stehen mehrere Techniken zur Verfügung, wobei den beiden folgenden die größte Bedeutung zukommt:

- Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA)
- Impedanzaggregometrie

4.1. Licht-Transmissions-Aggregometrie (LTA)

Bei der LTA wird Zitratblut zentrifugiert und in ein plättchenreiches (PRP) und plättchenarmes (PPP) Plasma aufgeteilt. Für das PRP gilt meist eine zu erreichende Thrombozytenzahl von 250.000/µl. In einem nächsten Schritt wird die Lichtdurchlässigkeit sowohl für PRP als auch für PPP gemessen. Nach Zugabe eines Agonisten für die Aggregation, der je nach Fragestellung variiert und auch physiologischerweise im Blut in vivo die Aggregation von Thrombozyten auslöst, wird erneut die Lichtdurchlässigkeit des PRP gemessen. Aufgrund der daraus folgenden Änderung der Lichtdurchlässigkeit, welche turbidimetrisch erfasst wird, und dem Vergleich mit beiden Plasmaproben kann die Thrombozytenfunktion quantifiziert werden.

Neben der längeren Bearbeitungszeit und dem Bedarf größerer Blutvolumina gelten vor allem Schwankungen in der Reproduzierbarkeit als Hauptnachteil. Ein weiterer Nachteil ist, dass durch die Zentrifugation die Messung nicht mehr im natürlichen Milieu stattfindet.⁽³²⁾

4.2. Impedanzaggregometrie (MEA)

Die Impedanzaggregometrie oder auch Multiple Elektroden Aggregometrie (MEA) ist das modernere Verfahren für die Thrombozytenfunktionsmessung. Anders als die LTA findet die Messung hier im Vollblut statt. Durch zwei Elektroden wird dabei die Impedanzänderung gemessen, die durch die Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten an diesen auftritt. Als Agonist für die Aggregation können je nach Fragestellung verschiedene Reagenzien verwendet werden. Unter anderem Kollagen, Arachidonsäure, Adenosindiphosphat und Thrombin. Ein Vorteil der MEA ist, wie bereits erwähnt, dass die Messung im Vollblut stattfindet, was zum einen dem natürlichen Milieu der Thrombozyten entspricht und zum anderen keine aufwendige Vorbearbeitung wie bei der LTA erfordert.

Zudem bedarf es für die Tests wesentlich kleinere Blutvolumina und die Ergebnisse sind schneller verfügbar. Die MEA zeichnet sich auch durch eine gute Reproduzierbarkeit (Variabilität <6%) aus.⁽³²⁾

4.3. Verify Now

Diese Methode basiert, wie die LTA, auf der Messung der Lichtdurchlässigkeit, wird allerdings im Vollblut durchgeführt. Hierbei binden sich Thrombozyten nach Aktivierung durch einen Agonisten an mit Fibrinogen beschichtete Polystyrolkugeln. Wenn die gebildeten Komplexe ausfallen, erhöht sich wiederum die Lichtdurchlässigkeit was vom Gerät erfasst wird.

Der Vorteil gegenüber der klassischen LTA liegt vor allem an der Verwendung von Vollblut sowie einer guten Reproduzierbarkeit, wesentlicher Nachteil sind aber die hohen Kosten der Test-Kits.⁽³²⁾

4.4. Plättchenfunktionsanalyser (PFA-100)

Beim PFA-100 wird die Zeit gemessen bis eine beschichtete Kapillare mit einer mikroskopischen Öffnung durch ein Blutgerinnsel unter hohen Scherraten verschlossen wird. Die Beschichtung der Membran besteht entweder aus Kollagen/Adenosindiphosphat oder Kollagen/Adenosindiphosphat/PGE1. Durch die hohen Scherraten werden bei dieser Messmethode realitätsnähere in-vivo-Verhältnisse für die Thrombusbildung geschaffen. Aufgrund einer hohen Abhängigkeit von der Konzentration des von-Willebrand-Faktors und einer niedrigen Sensitivität gegenüber Clopidogrel-induzierter Aggregationshemmung ist der klinische Nutzen jedoch fraglich.⁽³²⁾

4.5. Plateletworks

Bei dieser Methode wird Vollblut in zwei unterschiedliche Röhrchen gebracht, einmal in eines mit K3-EDTA (als Referenz) und in ein anderes mit ADP (als Agonist für die Aggregation). Die Thrombozytenzahl wird für beide Proben ermittelt. Im Röhrchen mit ADP werden die aggregierten Thrombozyten bei Überschreiten einer Schwellengrenze nicht mehr als einzelne Thrombozyten gezählt. Als Maß für die Funktion wird dann das Verhältnis von Agonist zu Referenz herangezogen.

Wesentlicher Nachteil dieses Verfahrens ist die fehlende Standardisierung.⁽³²⁾

5. Intraarterielle Messung der Thrombozytenfunktion nach endovaskulärer Rekanalisation und möglicher Zusammenhang mit der Entwicklung einer Reobstruktion

5.1. Einleitung

Thrombozyten spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. Entsprechend aktuellen Kenntnissen interagieren Thrombozyten mit Endothelzellen und Leukozyten⁽³³⁾ und setzen dabei Entzündungsfaktoren frei, was zu einer Adhäsion und Transmigration von Monozyten führt⁽³⁴⁾. Diese Monozyten unterstützen den Entzündungsprozess in der Gefäßwand und begünstigen die Bildung atherosklerotischer Läsionen⁽³⁵⁾.

Kollagen ist ein starker Aktivator der Thrombozyten, wobei in der Gefäßwand verschiedene Typen von Kollagen, sowohl in der Media als auch in der Adventitia und im Subendothelium, vorkommen. Eine Kontaktinteraktion zwischen diesen Kollagentypen und den Thrombozyten, führt zur Adhäsion und Aggregation der Blutplättchen^(36,37). Nach einer Gefäßwandverletzung werden somit Thrombozyten durch den Kontakt mit Kollagen aktiviert, was zur Entstehung einer lokalen Thrombusformation führt.

Heutzutage ist die endovaskuläre Rekanalisation von atherosklerotisch bedingten Stenosierungen und Obstruktionen der peripheren Gefäße sehr gebräuchlich. Ein Teil dieser interventionellen Behandlungen, vor allem jene in der Arteria femoralis superficialis (AFS) und in den Arterien unterhalb des Knies, ist einer relativ hohen Rate an Reobstruktionen vergesellschaftet. Nach Katheterintervention an der AFS sind Reobstruktionsraten von bis zu 75% innerhalb der nächsten 2 Jahre beschrieben, wenn es sich um eine Intervention ohne begleitende Stentimplantation handelt.⁽³⁸⁾

Da die Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA) durch eine endotheliale Verletzung die Interaktion des kollagenhaltigen Subendothelium mit lokalen Thrombozyten begünstigt, vermuteten wir im Falle einer hohen Reaktionsfähigkeit der Thrombozyten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer im PTA-Zielgebiet auftretenden Reobstruktion. Wir führten daher eine prospektive Studie zur Evaluierung der Thrombozytenreaktion und deren Zusammenhang mit Auftreten einer Reobstruktion im Interventionsgebiet durch.

Den Studienteilnehmern wurden dafür im Rahmen der PTA Vollblut aus dem Zielgebiet in der AFS entnommen, die Thrombozyten hinsichtlich ihrer Funktion analysiert und die Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten begleitet und beobachtet.

5.2. Material und Methoden

5.2.1. Patienten und Studiendesign

5.2.1.1. Patienten

Initial wurden in unsere prospektive Studie von Oktober 2008 bis Februar 2010 insgesamt 121 Patienten mit objektivierter pAVK der unteren Extremitäten und Indikation für die Durchführung einer PTA der AFS eingeschlossen. Nach genauer Aufklärung der Patienten und Einholen des schriftlichen Einverständnisses zur Studienteilnahme wurden bei jedem Patienten eine standardisierte Anamnese, physikalische Untersuchung, Messung des ABI sowie Duplexsonographie der Beinarterien durchgeführt. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

Da zur Schaffung eines homogenen Patientenkollektivs und zur besseren Vergleichbarkeit der Studienteilnehmer nur Patienten mit Intervention im Bereich der AFS berücksichtigt wurden, mussten jene, bei denen im Rahmen der EVR auch andere Gefäßsegmente rekanalisiert wurden, wieder ausgeschlossen werden. Gleiches galt im Falle einer notwendigen Stent-Implantation, da durch die Stentstreben die Thrombozyteninteraktion mit dem Subendothel als gestört angenommen wurde und dies zu einer möglichen Verfälschung der Daten geführt hätte. Um Fehler in der durchgeführten LTA zu vermeiden, wurden zudem Patienten mit einer anderen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie als ASS (z.B. Clopidogrel) als auch Patienten die unter Behandlung mit oraler Antikoagulation oder niedermolekularen Heparinen standen, in der Datenanalyse nicht berücksichtigt. Patienten mit einer CLI wurden ebenfalls ausgeschlossen, um eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse durch einen Einfluss der Entzündung oder der Akute Phase Reaktion auf die Thrombozytenfunktion zu vermeiden. Es wurden daher in die Analyse nur Patienten mit Lifestyle limitierender Claudicatio intermittens Symptomatik eingeschlossen.

Nach Ausschluss dieser Patienten verblieben noch 30 Studienteilnehmer zur Analyse. Diese hatten zumindest ab vier Wochen vor der geplanten PTA 100mg Acetylsalicylsäure täglich zur Inhibierung der Plättchenaggregation erhalten.

5.2.1.2. Interventionen

Für die durchgeführten peripheren Gefäßinterventionen wurde ein standardisiertes Protokoll herangezogen. Die Eingriffe wurden durch jeweils zwei erfahrene Spezialisten durchgeführt. Für alle Interventionen wurde als Kontrastmittel Iomeron 300 verwendet. Die Dosierung des Kontrastmittels wurde aufgezeichnet. Zudem wurden die Lokalisation, Ausdehnung und Morphologie der Obstruktion oder des Verschlusses genau dokumentiert.

Unmittelbar nach der Intervention wurde arterielles Blut von der Mitte der PTA-Zielläsion entnommen. Es wurden insgesamt 9ml Vollblut in Vacuette® Blutröhrchen mit 3,8% Natriumcitrat der Firma Greiner Bio One, Kremsmünster aus Österreich entnommen. Die Blutproben wurden aggregiert und anschließend mit zwei aufeinanderfolgenden Zentrifugationen das plättchenreiche Plasma für die Thrombozytenfunktionstests gewonnen.

Einen Tag nach der PTA wurde eine Duplexsonografie der rekanalisierten AFS durchgeführt um einen frühen thrombotischen Verschluss zu eruieren. Alle Patienten erhielten zur Hemmung der Thrombozytenaggregation nach der Intervention und während der gesamten Follow-up Periode eine Medikation mit 100mg ASS täglich.

5.2.1.3. Follow-up

Um eine mögliche Restenose im PTA Gebiet zu objektivieren wurden drei, sechs, 12 und 24 Monate nach der Intervention eine klinische Untersuchung, ABI Messung und Duplexsonografie der AFS durchgeführt. Eine Restenose wurde als hämodynamisch relevant angesehen, wenn der Grad der Obstruktion mehr als 50% betrug. Der exakte Grad der Obstruktion wurde mit Hilfe der gemessenen Spitzengeschwindigkeit im PTA Gebiet (Verdoppelung vereinbar mit etwa 50%iger Stenosierung) sowie der Darstellung des betroffenen Gefäßabschnitts im B-Mode (Längs- und Querschnitt) ermittelt. Dies erfolgte mit Hilfe eines Sequoia™ 512 Ultraschallgeräts im Gefäß Modus.

5.2.2. Messmethoden

Die Thrombozytenfunktion wurde durch Impedanzaggregometrie aus Vollblut mit dem Lumi-Aggregometer Chronolog 700 der Firma Chronolog Corp., Hawertown, PA gemessen.



Abbildung 8: Lumi-Aggregometer Chronolog 700

Die Aggregation wurde mit $2 \mu\text{mol L}^{-1}$ Kollagen, $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ Adenosin-Diphosphat (ADP) und $40 \mu\text{mol L}^{-1}$ Thrombin Rezeptor-aktiviertes Peptid (TRAP) von der Firma Bachem, Weil/Rhein in Deutschland, induziert. Die Ergebnisse wurden mit dem Software Paket Aggrolink 8.1.2.2 der Firma Chronolog analysiert.

5.2.3. Statistische Auswertung

Klinische Charakteristika der Patienten mit und ohne Reobstruktion der AFS nach PTA wurden für kategoriale Werte mit dem Chi-Quadrat Test (exakte Fischer-Test, doppelseitig) und mit dem T-Test für kontinuierliche Variablen analysiert. Im Falle von nicht-parametrischen Werten wurde der Mann-Whitney U Test verwendet um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu erheben. Bei allen Tests wurde ein P-Wert von 0.05 als Signifikanzschwelle verwendet. Mit einem binär logistischen Regressionsmodell berechneten wir eine für Geschlecht und Alter korrigierte odds ratio (OR) mit 95%igem Konfidenzintervall (CI). Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 17.0 durchgeführt.

Werte	Patienten ohne Reobstruktion (n=22)	Patienten mit Reobstruktion (n=8)	P-Wert
Kollageninduzierte Thrombozytenaggregation			
Amplitude, Median (25 – 75.Perzentile)	3.0 (1.0 – 25.0)	29.0 (2.0 – 62.3)	0.3
Steigung, Median (25 – 75.Perzentile)	44.0 (39.0 – 51.0)	51.0 (51.0 – 82.8)	0.03
AUC, Median (25 – 75.Perzentile)	27.2 (0.7 – 60.0)	261.6 (34.2 – 513.3)	0.09
AUC > 30, n(%)	9 (40.9)	7 (87.5)	0.04
ADP-induzierte Thrombozytenaggregation			
Amplitude, Median (25 – 75.Perzentile)	45.0 (27.0 – 51.0)	46.0 (19.5 – 55.8)	0.9
Steigung, Median (25 – 75.Perzentile)	48.0 (44.0 – 59.0)	47.0 (31.5 – 68.3)	0.7
AUC, Median (25 – 75.Perzentile)	325.7 (225.1 – 400.5)	383.4 (128.4 – 443.9)	0.7
TRAP-induzierte Thrombozytenaggregation			
Amplitude, Median (25 – 75.Perzentile)	53.0 (40.0 – 61.0)	41.0 (31.3 – 51.8)	0.2
Steigung, Median (25 – 75.Perzentile)	75.0 (63.0 – 83.0)	68.0 (56.0 – 83.0)	0.3
AUC, Median (25 – 75.Perzentile)	459.2 (341.9 – 545.5)	324.1 (125.4 – 461.9)	0.1

Tabelle 9: Thrombozytenaggregationstests

Risikofaktor	Bereinigte OR (95% CI)	P-Wert
Kollageninduzierte Thrombozytenaggregation AUC>30	11.8 (9.4 – 14.2)	0.04
Männliches Geschlecht	3.8 (1.3 – 6.3)	0.3
Alter	1.0 (0.9 – 1.1)	1.0
Statintherapie	0.3 (0.1 – 1.5)	0.3
Aktuell Raucher	1.5 (0.4 – 2.9)	0.6

Tabelle 10: Korrigierte Risikofaktoren für die Entwicklung einer Reobstruktion in einem Beobachtungszeitraum von 24 Monaten

5.3. Ergebnisse

Eigenschaften der Patienten sind in Tabelle 11 dargestellt. Von den in die Studie eingeschlossenen 30 Patienten mit pAVK im klinischen Stadium IIb nach Fontaine und durchgeführter PTA der AFS hatten nach 24 Monaten acht Patienten (26.7%) eine hämodynamisch relevante Reobstruktion im PTA Gebiet entwickelt. Statistisch konnten zwischen den Gruppen mit und ohne Reobstruktion keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf zugrundeliegende kardiovaskuläre Risikofaktoren, Alter, Geschlecht, Ausmaß und Länge der Stenosierung oder eine mögliche begleitende Statintherapie festgestellt werden (Tabelle 11).

Patienten mit einer höheren kollageninduzierten Thrombozytenaggregation, gemessen am Anstieg der Plättchenaggregation nach Kollagenstimulation, entwickelten jedoch signifikant häufiger eine relevante Reobstruktion im PTA Gebiet als jene Studienteilnehmer mit geringer kollageninduzierter Thrombozytenaggregation. Um diesbezüglich eine bestmögliche Diskrimination zwischen Patienten mit und jenen ohne Reobstruktion zu ermitteln, wurde ein Cut off Wert der ermittelten Area under the curve (AUC) errechnet. Dieser betrug 30, wodurch zwei Patientengruppen unterschieden werden konnten: Patienten mit niedriger kollageninduzierter Reaktionsfähigkeit der Thrombozyten ($AUC < 30$) und Patienten mit hoher kollageninduzierter Reaktionsfähigkeit der Thrombozyten ($AUC > 30$).

Innerhalb der Follow-up Periode über 24 Monate entwickelten Patienten mit einer hohen kollageninduzierten Reaktionsfähigkeit der Thrombozyten ($AUC > 30$) signifikant häufiger eine hämodynamisch relevante Reobstruktion im PTA Gebiet verglichen mit Patienten mit niedriger kollageninduzierter Thrombozytenaggregation ($AUC < 30$) (7 von 8 Patienten (87.5%) im Gegensatz zu 9 von 22 Patienten (40.9%); $P=0.04$; Tabelle 11). Die korrigierte OR hinsichtlich der Entwicklung einer Reobstruktion im PTA Gebiet betrug bei Patienten mit hoher Thrombozytenreaktivität zu Kollagen 11.8 (9.4-14.2; $P=0.04$; Tabelle 11). Dies wird auch durch den signifikant höheren Anstieg der Thrombozytenaggregation nach Kollagenstimulation in Patienten mit einer Reobstruktion wiedergespiegelt. ($P=0.03$; Tabelle 9).

Die induzierte Thrombozytenaggregation mit ADP und mit TRAP war im normalen Bereich und es konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden (Tabelle 9).

Parameter	Patienten ohne Reobstruktion (n=22)	Patienten mit Reobstruktion (n=8)	P-Wert
Männer, n(%)	8 (36.4)	5 (62.5)	0.2
Alter (Jahre), Mittelwert±SD	68.5±10.0	64.8±10.2	0.4
Laborparameter			
Thrombozyten, MW±SD	172.1±41	162.3±79.3	0.7
Fibrinogen, MW±SD	347.5±82.0	308.1±95.9	0.3
Antithrombin, MW±SD	87,3±10.9	87.3±9.2	<0.01
Begleiterkrankungen			
Zerebrale AVK, n(%)	20 (90.9)	7 (87.5)	1.0
Koronare Herzkrankheit, n(%)	8 (36.4)	3 (37.5)	1.0
Vaskuläre Risikofaktoren			
Art. Hypertonus, n(%)	17 (77.3)	8 (100.0)	0.3
Diabetes mellitus, n(%)	11 (50.0)	5 (62.5)	0.7
Hyperlipidämie, n(%)	9 (40.9)	2 (25.0)	0.7
Aktueller Nikotinkonsum, n(%)	7 (31.8)	1 (12.5)	0.2
BMI, MW±SD	27.3±3.1	26.7±6.9	0.8
Begleittherapie			
Statintherapie, n(%)	18 (81.8)	6 (75.0)	0.6
TASC Klassifikation			
Typ A, n(%)	2 (9.1)	1 (12.5)	0.9
Typ B, n(%)	7 (31.8)	0	0.1
Typ C, n(%)	13 (59.1)	7 (87.5)	0.7
Typ D, n(%)	0	0	
Länge der Läsion			
Länge in mm, MW±SD	84.8±42.3	125±95.5	0.3

Tabelle 11: Patienteneigenschaften: Es wurden 30 pAVK Patienten mit einer PTA der AFS in die Studie eingeschlossen. Die Daten spiegeln den Studieneintritt wieder. (MW ... Mittelwert, SD ... Standardabweichung)

5.4.Diskussion

In den letzten Jahren hat sich die Thrombozytenfunktionstestung zur Identifizierung von Patienten mit geringer Response auf die Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern zunehmend etabliert.

In den zugrundeliegenden Studien wurden verschiedene Methoden für die Funktionstestung der aus venösem Blut gewonnenen Thrombozyten angewendet, die zeigten, dass eine hohe Restaktivität der Thrombozyten mit einer vermehrten Anzahl von Reobstruktionen der arteriellen Gefäße und einem schlechteren Outcome in Verbindung steht⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Der Goldstandard bei der Thrombozytenfunktionstestung bleibt die Licht-Transmissions-Aggregometrie. Der Großteil der zu diesem Thema publizierten Studien wurde an Patienten mit koronarer Herzerkrankung durchgeführt⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Es gibt nur wenige Arbeiten zur Thrombozytenfunktionstestung bei Patienten mit pAVK, obwohl dies eine Erkrankung mit hoher Prävalenz ist und die Reobstruktionsrate auch nach interventioneller Therapie hoch bleibt, vor allem in der AFS. In unserer Studie konnten wir an einem Kollektiv von pAVK Patienten zeigen, dass eine hohe kollageninduzierten Thrombozytenaggregation mit einer erhöhten Restenoserate auch in peripheren Arterien assoziiert ist.

Dabei unterschieden wir zwei Gruppen von pAVK Patienten anhand der Reaktionsfähigkeit der mit Kollagen stimulierten Thrombozyten und konnten zeigen, dass in der Gruppe mit einer starken Reaktion auf die Stimulation mit Kollagen, was einer hohen Restreaktionsfähigkeit der Thrombozyten unter der bestehenden ASS Therapie bedeutet, signifikant häufiger Restenosen in der AFS auftraten. Bei diesen Patienten scheint es durch eine gesteigerte Interaktion der aktivierten Thrombozyten zu einer Progression der Atherosklerose bzw. zu einer vermehrten Neointimabildung im Interventionsgebiet zu kommen, was wiederum eine klinisch relevante Reobstruktion in dieser Region begünstigt.

Normalerweise wird das Blut für die Thrombozytenfunktionstestung aus dem venösen System verwendet. Diese Messungen spiegeln insbesondere die systemische Wirkung einer Thrombozytenfunktionshemmung wider und eignen sich passenderweise um das Ansprechen auf eine bestehende thrombozytenaggregationshemmende Therapie zu beurteilen. Die Gewinnung

der für die Messungen notwendigen Thrombozyten erfolgte in unserer Studie aus arteriellem Blut, unmittelbar aus dem Interventionsgebiet. Somit konnte die Thrombozytenreaktionsfähigkeit direkt am Zielort einer möglichen späteren Restenose evaluiert werden, was die lokale Wirkung der Blutplättchen nach PTA zeigen und ein großer Vorteil im Vergleich zur Bestimmung aus dem venösen Blut sein könnte. Allerdings handelte es sich nicht um ein standardisiertes Verfahren und es wäre möglich, dass durch das während der Intervention verwendete Kathetersystem eine Aktivierung der Thrombozyten nach Aspiration der Blutproben begünstigt wurde. Da wir die Blutproben aber vor der Testung 30 Minuten ruhen ließen, sollte diese Bias vernachlässigbar sein. Dennoch wären diesbezüglich weitere Untersuchungen notwendig.

In unsere Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen im Rahmen der EVR keine Stentimplantation erfolgt ist. Dass im Falle eines Stentings von peripheren Arterien die Thrombozytenreaktionsfähigkeit bei pAVK Patienten ebenfalls einen Einfluss auf eine mögliche Reobstruktion nach Intervention im AFS Segment hat, konnte bereits 2012 in der Arbeit "Stent implantation in the superficial femoral artery: Short thrombelastometry-derived coagulation times identify patients with late in-stent restenosis" von Cvirn et al. gezeigt werden. Dabei zeigten die Autoren, dass nach Einbringen eines Stents ins Gefäßsystem die Thrombinbildung eine kritische Rolle in der Entstehung von Reobstruktionen spielt⁽⁴²⁾. Besonders signifikant war der Unterschied in den mittels Thrombelastometrie gewonnenen Gerinnungszeiten zwischen Patienten mit hochgradiger und jenen mit geringgradiger Reobstruktion der AFS nach Stentimplantation. Da in unserer Studie gezeigt wurde, dass die Reaktivität der Thrombozyten auch nach PTA ohne Stentanlage mit der Höhe der Restenoserate assoziiert ist, scheint der Einfluss einer möglichen verstärkten Thrombozytenaggregation auf das Restenoserisiko unabhängig von einer erfolgten Implantation eines Stents zu sein. Um dies zu beweisen müssten jedoch weitere Studien durchgeführt werden, die Patienten nach PTA mit jenen nach peripherer Stentanlage hinsichtlich einer Assoziation von Reobstruktion und Thrombozytenreaktivität untersuchen.

Da wir zeigen konnten, dass Patienten mit gesteigerter kollageninduzierter Thrombozytenaggregation häufiger Reobstruktionen nach PTA entwickeln, könnte möglicherweise in Zukunft eine Funktionsmessung von aus dem

Interventionsgebiet gewonnenen Thrombozyten als prädiktiver Parameter für das Restenoserisiko bei pAVK Patienten nach interventioneller Rekanalisation dienen. Damit könnten Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer neuerlichen Obstruktion im PTA- Gebiet identifiziert und gegebenenfalls frühzeitig therapeutische Maßnahmen zur Prävention getroffen werden.

In jüngster Literatur wurden verschiedene Moleküle beschrieben, welche die Interaktion von Thrombozyten und Kollagen blockieren. Einige dieser Substanzen haben einen synthetischen Ursprung^(43,44), einige andere sind Bestandteile von Schlangengift^(45,46). Bis jetzt wurden diese Substanzen hauptsächlich bei Tierversuchen zur Untersuchung von Kollagen-vermittelten Signalwirkungen in Thrombozyten verwendet. Ausgehend von diesen bisher publizierten Daten, scheinen die Kollagen-Antagonisten eine nützliche Variante zu sein um intravaskuläre Thrombenbildungen zu verhindern. Diese Substanzen könnten möglicherweise auch bei pAVK Patienten hilfreich in der Vermeidung von Reobstruktionen sein, indem die Aktivierung und Adhäsion der Thrombozyten gehemmt wird. Ob diese neuen Behandlungsmethoden durch Blockierung des Kollagenrezeptors auf Thrombozyten auch zu einer niedrigeren Reobstruktionsrate nach Rekanalisation von peripheren Arterien führen, müsste ebenfalls in zukünftigen Studien untersucht werden.

Unsere Studie hat einige Limitierungen. Allen voran ist die kleine Fallzahl zu nennen, die uns für unsere Untersuchungen übrig geblieben sind. Als zweites haben wir Patienten unter Behandlung mit oraler Antikoagulation oder Clopidogrel aus der Studie ausgeschlossen. Dies erfolgte einerseits um eine homogene Patientengruppe zu erhalten, andererseits da ASS noch immer die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit manifester Atherosklerose ist. Zudem haben wir Patienten nach einer Stentimplantation aus unserer Studie ausgeschlossen, da wir angenommen haben, dass die Stentstreben ein Hindernis für die Interaktion der aktivierten Thrombozyten mit der Gefäßwand darstellen.

Die Stärke der Studie ist, dass es uns möglich war, zum ersten Mal in einer prospektiven Studie zu zeigen, dass im Interventionsgebiet eine hohe Restreaktionsfähigkeit von Thrombozyten nach Stimulation mit Kollagen mit der Entstehung einer Reobstruktion nach PTA der AFS assoziiert ist.

Zusammenfassend können wir sagen, dass die nach Revaskularisation der AFS im arteriellen System gemessene Thrombozytenfunktion statistisch signifikant mit der Restenoserate im Interventionsgebiet innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahren korreliert. Kollageninduzierte Thrombozytenfunktionstests könnten in Zukunft als prognostische Marker für die Ermittlung des individuellen Restenoserisikos von pAVK Patienten dienen und eine sinnvolle Möglichkeit sein um pAVK Patienten mit einem besonders hohen Risiko für Reobstruktionen nach durchgeführter PTA zu identifizieren. Um dies weiterführend zu evaluieren müssten weitere, größer angelegte Studien erfolgen.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Arastéh K editor. Innere Medizin. 2. überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- (2) Herold G editor. Innere Medizin. Köln; 2012.
- (3) Harrison TR, Fauci AS, Dietel M editors. Harrisons Innere Medizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft.
- (4) Criqui MH, Fronek A, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation* 1985 Mar;71(3):516-522.
- (5) Chen Q, Smith CY, Bailey KR, Wennberg PW, Kullo IJ. Disease location is associated with survival in patients with peripheral arterial disease. *J Am Heart Assoc* 2013 Oct 21;2(5):e000304.
- (6) Böhm M, Hallek M, Schmiegel W editors. Innere Medizin. 6. Auflage ed.: Elsevier; 2009.
- (7) McGill HC, Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group *Am J Cardiol* 1998 Nov 26;82(10B):30T-36T.
- (8) van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE, Bots ML, Hofman A, Witteman JC. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study *Stroke* 2003 Oct;34(10):2374-2379.
- (9) Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and Risk Factors for Systemic Calcified Atherosclerosis *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 2004;24(2):331 <last_page> 336.
- (10) Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973 Feb;28(2):61-68.
- (11) Diehm N, Shang A, Silvestro A, Do DD, Dick F, Schmidli J, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006 Jan;31(1):59-63.
- (12) Alexander K editor. Thiemes Innere Medizin. Stuttgart: Thieme; 1999.
- (13) Ludwig M, Rieger J., Ruppert V editors. Gefäßmedizin in Klinik und Praxis. 2. kompl. überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2010.

- (14) Stefan Silbernagel FL. Taschenatlas der Pathophysiologie - Florian Lang, Stefan Silbernagl. 4. Auflage ed.
- (15) Renz-Polster H., Krautzig S., Braun J. editor. Basislehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage ed. München: Urban & Fischer; 2004.
- (16) Greten H editor. Innere Medizin. 13., vollst. überarb. u. erw. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2010.
- (17) Dohmen A, Eder S, Euringer W, Zeller T, Beyersdorf F. Chronische kritische Extremitätischämie. Dtsch Arztebl International 2012 /2/10;109(6):95-101.
- (18) Heinz G. ESUR Guidelines. Available at: <http://www.oerg.at/index.php/esur-guidelines.html>. Accessed 05.04.2014, 2014.
- (19) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
- (20) Bendermacher BL, Willigendael EM, Nicolaï SP, Kruidenier LM, Welten RJ, Hendriks E, et al. Supervised exercise therapy for intermittent claudication in a community-based setting is as effective as clinic-based. Journal of Vascular Surgery 2007 6;45(6):1192-1196.
- (21) Sixt S, Carpio Cancino OG, Treszl A, Beschorner U, Macharzina R, Rastan A, et al. Drug-coated balloon angioplasty after directional atherectomy improves outcome in restenotic femoropopliteal arteries. Journal of Vascular Surgery 2013 9;58(3):682-686.
- (22) Cissarek T, Kröger K, Santosa F, Zeller T editors. Gefäßmedizin Therapie und Praxis. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2009.
- (23) Schillinger M, Minar E. Percutaneous Treatment of Peripheral Artery Disease: Novel Techniques Circulation 2012; 2012;126(20):2433 <last_page> 2440.
- (24) Aslanabadi N, Separham A, Beheshti R, Ghaffari S, Sohrabi B. OPTIMA Tacrolimus-eluting Stent: A Twelve-month Clinical Follow up with Two Different Periods of Dual Antiplatelet Therapy; 2-month vs. 6-month Approach. J Cardiovasc Thorac Res 2012;4(3):81-84.
- (25) Meyne K editor. Handbuch arterielle Verschlusskrankheiten. Leitfaden zum Krankheitsbild. 1. Auflage ed. Hannover: Schlütersche GmbH & Co. KG; 2003.
- (26) Lüllman-Rauch R editor. Taschenlehrbuch Histologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- (27) Silbernagel S. Taschenatlas Physiologie - Stefan Silbernagl.
- (28) Neumann HA editor. Das Gerinnungssystem. 1. Auflage ed. Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2007.

- (29) Maca TH, Ahmadi R, Derfler K, Ehringer H, Gschwandtner ME, Hörl W, et al. Influence of lipoprotein(a) on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 2002;19(4):300-306.
- (30) Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Rumpold H, Ahmadi R, Sabeti S, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: association with restenosis. *Radiology* 2002 Oct;225(1):21-26.
- (31) Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Sabeti S, Ahmadi R, et al. Effect of smoking on restenosis during the 1st year after lower-limb endovascular interventions *Radiology* 2004 Jun;231(3):831-838.
- (32) Akca B, Siller-Matula J. Plättchenfunktionstestung: Erwartung und Realität. *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2013(20 (5-6)):160-167.
- (33) Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis *J Clin Invest* 2005 Dec;115(12):3378-3384.
- (34) LINDEMANN S, KRÄMER B, SEIZER P, GAWAZ M. Platelets, inflammation and atherosclerosis *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007;5:203 <last_page> 211.
- (35) Huo Y, Schober A, Forlow SB, Smith DF, Hyman MC, Jung S, et al. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E *Nat Med* 2002; 2002;9(1):61 <last_page> 67.
- (36) Plenz GAM, Deng MC, Robenek H, Völker W. Vascular collagens: spotlight on the role of type VIII collagen in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2003 1;166(1):1-11.
- (37) Saelman EU, Horton LF, Barnes MJ, Gralnick HR, Hese KM, Nieuwenhuis HK, et al. Platelet adhesion to cyanogen-bromide fragments of collagen alpha 1(I) under flow conditions *Blood* 1993 Nov 15;82(10):3029-3033.
- (38) Mwipatayi BP, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis *J Vasc Surg* 2008 Feb;47(2):461-469.
- (39) Chirumamilla AP, Maehara A, Mintz GS, Mehran R, Kanwal S, Weisz G, et al. High Platelet Reactivity on Clopidogrel Therapy Correlates With Increased Coronary Atherosclerosis and Calcification: A Volumetric Intravascular Ultrasound Study. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2012 5;5(5):540-549.
- (40) Trenk D, Stone GW, Gawaz M, Kastrati A, Angiolillo DJ, Müller U, et al. A Randomized Trial of Prasugrel Versus Clopidogrel in Patients With High Platelet Reactivity on Clopidogrel After Elective Percutaneous Coronary Intervention With Implantation of Drug-Eluting Stents: Results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to

Guide Alternative Therapy With Prasugrel) Study. J Am Coll Cardiol 2012 6/12;59(24):2159-2164.

(41) Breet NJ, van Werkum JW, Bouman HJ, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA 2010 February 24;303(8):754-762.

(42) Cvirn G, Hoerl G, Schlagenhaut A, Tafeit E, Brodmann M, Juergens G, et al. Stent implantation in the superficial femoral artery: Short thrombelastometry-derived coagulation times identify patients with late in-stent restenosis. Thromb Res 2012 9;130(3):485-490.

(43) Maurice P, Pires V, Amant C, Kauskot A, Da Nascimento S, Sonnet P, et al. Antithrombotic effect of the type III collagen-related octapeptide (KOGEOGPK) in the mouse. Vascular Pharmacology 2006 1;44(1):42-49.

(44) Zhu J, Cole F, Woo-Raspberry V, Fang XR, Chiang TM. Type I and type III collagen-platelet interaction: Inhibition by type specific receptor peptides. Thromb Res 2007;119(1):111-119.

(45) Xu G, Ulrichs H, Vauterin S, De Meyer SF, Deckmyn H, Teng M, et al. How does agkicetin-C bind on platelet glycoprotein Iba and achieve its platelet effects? Toxicon 2005 4;45(5):561-570.

(46) Wang W, Shih C, Huang T. Primary structure and antiplatelet mechanism of a snake venom metalloproteinase, acurhagin, from Agkistrodon acutus venom. Biochimie 2005 12;87(12):1065-1077.