

Diplomarbeit

Langzeit Outcome bei PTA am Unterschenkel und kritischer Extremitätenischämie

eingereicht von

Marcus Moser

Mat.Nr.: 0622029

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung der Betreuer

Prof. Dr. med. univ. Marianne Brodmann

Dr. med. univ. Franz Hafner

Eidesstaatliche 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 entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Gleichheitsgrundsatz

Um in dieser Arbeit den Lesefluss nicht unnötig zu stören, wurde auf die schriftliche Verwendung beider Geschlechter (/IN) verzichtet. Es ist jedoch stets die männliche und weibliche Form, Patient und Patientin gemeint.

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	S.4
Tabellenverzeichnis.....	S.5
Abbildungsverzeichnis	S.6
Zusammenfassung.....	S.7
Abstract	S.9
1. Einleitung	S.10
1.1 Kritische Extremitätenischämie.....	S.10
1.2 Peripher arterielle Verschlusskrankheit.....	S.11
1.2.1 Definition.....	S.11
1.2.2 Epidemiologie.....	S.11
1.2.3 Ätiologie	S.11
1.2.4 Pathogenese	S.12
1.2.5 Risikofaktoren.....	S.14
1.2.6 Klinik	S.16
1.2.7 Diagnostik.....	S.17
1.3. Therapie.....	S.18
1.3.1 Interventionelle Techniken	S.21
1.3.1.1 Perkutane Ballonangioplastie (PTA)	S.21
1.3.1.2 Stentimplantation	S.22
1.3.2 Chirurgische Therapiemöglichkeiten.....	S.22
2. Hintergrund der Diplomarbeit	S.23
3. Methoden und Material	S.25
4. Statistische Auswertung	S.26
5. Ergebnisse und Resultate	S.26
6. Diskussion und Zusammenfassung	S.28
7. Literaturverzeichnis.....	S.33

Glossar und Abkürzungen

ABI:	Knöchel-Arm-Index
AGEs:	Advanced Glycation End Products
AVK:	arterielle Verschlusskrankheit
BASIL:	Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg
CIMT:	Carotis Intima Media Dicke
CLI:	Critical limb ischemia
CT:	Computertomographie
HDL:	High-density-Lipoprotein
IL1:	Interleukin 1
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KLF2:	Kruppel-like-Faktor 2
LDL:	Low-density-Lipoprotein
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
MRT:	Magnetresonanz Tomographie
NF- κ B:	Nuclear Factor-Kappa B
NO:	Stickstoffoxid
MRT:	Magentresonanz Tomographie
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA:	perkutane transluminale Angioplastie
PVD:	periphere vaskuläre Erkrankung
RAGEs:	Rezeptor für Advanced Glycation End Products
TASC:	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus
TNF alpha:	Tumornekrosefaktor alpha
zAVK:	zerebrale arterielle Verschlusskrankheit

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fontaine- und Rutherford- Klassifikation(16) S.17

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ulcus bei kritischer Extremitätenischämie (Wundambulanz der KA für Angiologie).....	S.10
Abbildung 2: Atherosklerose http://www.global-unity.com/index-NewNHS.htm	S.12
Abbildung 3: Entstehung Atherosklerose http://www.scientific-art.com/portfolio%20medicine%20pages/atherosclerosis.htm	S.14
Abbildung 4: TASC II Klassifikation (26).....	S.20

Zusammenfassung

Hintergrund: Als kritische Extremitätenischämie werden bei peripher arterieller Verschlusskrankheit das Stadium 3 und 4 nach Fontaine bezeichnet. Ein Stadium 3 liegt vor, wenn ein Patient meist in der unteren Extremität einen ischämischen Ruheschmerz wahrnimmt und ein Stadium 4, wenn eine ischämische Gewebläsion vorliegt. Bis heute stellt die kritische Extremitätenischämie ein Krankheitsstadium mit hoher Sterblichkeit, einem hohen Risiko für Begleiterkrankungen und großen Kosten für das Gesundheitswesen dar. Der Begriff erschien erstmals 1982 in der Literatur. Es wurde als eine schwerwiegende Ischämie des Unterschenkels beschrieben, die ohne erfolgreiche Revaskularisationsmaßnahmen eine Amputation erfordert. Aufgrund der häufigen Änderung der Definition lässt sich die genaue Inzidenz oder Prävalenz für kritische Extremitätenischämie schwer einschätzen. Das Ziel der Diplomarbeit ist das Langzeitoutcome nach perkutaner tranluminaler Angioplastie (PTA) bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie am Unterschenkel zu erheben.

Methodik: 154 Patienten mit pAVK am Unterschenkel und PTA wurden von einem prospektiven PTA-Register ausgewählt, welches von der klinischen Abteilung für Angiologie des Landeskrankenhauses Graz erstellt wurde. Zur Datenerhebung der Diplomarbeit wurde eine Baseline, ein Interventionsdatensatz und ein Follow-up-datensatz mit einem Follow-up nach drei oder sechs Monaten und nach zwölf, 24 und 36 Monaten erstellt. Der maximale Beobachtungszeitraum lag bei 60 Monaten. Wichtige Daten waren die maximale und schmerzfrei Gehstrecke, Evaluierung einer Lifestylelimitierung, die Einteilung in Rutherford- und Fontainestadium, Interventionsdaten mit dem betroffenen Gefäßsegment und das Outcome, welches durch Restenosegrad, Anzahl der perfundierten Unterschenkelgefäße nach der Intervention und eventuellen Komplikationen beurteilt wurde.

Zudem wurden Befunde von Ultraschalluntersuchungen, Magnetresonanztomographie, Laborauswertungen und der physikalische Status der Patienten hinzugefügt. Die einzelnen Kriterien für das Langzeitoutcome wurden mittels t-Test ausgewertet. Dabei wurde das Kriterium vor der Intervention in der Baseline und bei den Kontrolluntersuchungen nach 3 oder 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten im Follow-up statistisch beurteilt.

Ergebnisse: In der Baseline lag der Mittelwert bei allen untersuchten Patienten für die Fontaine-Klassifikation bei 3,03 und nach 36 Monaten bei 1,61. Die Signifikanz lag bei 0,014. Bei der Gehstrecke wurde in der Baseline eine durchschnittliche Gehstrecke von 422,63 Meter erhoben. Bei Follow-up nach 3 oder 6 Monaten lag die Gehstrecke bei 727,20 Meter.

Die Signifikanz lag unter 0,1%. Beim Ankle-Brachial-Index (ABI) lag der Durchschnittswert in der Baseline bei 0,7912 und im Follow-up nach 36 Monaten bei 0,9656. Die Signifikanz lag bei 0,002.

Schlussfolgerung: Eine signifikante Verbesserung konnte in Bezug auf die Fontaine-Klassifikation, die Gehstrecke und dem ABI festgestellt werden. Damit konnte der Erfolg der PTA an Unterschenkelgefäßen auf das Langzeitoutcome bei kritischer Extremitätenischämie eindeutig bestätigt werden.

Abstract

Background: Critical limb ischemia is the end stage of peripheral arterial disease. Patients have ischemic rest pain, ulcers and a high risk for limb loss. This stage of illness is associated with a high mortality rate, many concomitant diseases and high costs for public health. The term critical limb ischemia appeared first time in literature 1982. It was described as a severe ischemia of the limb, which ends without revascularisation in limb-loss. Because of many alterations of the definition it is difficult to calculate the exact prevalence and incidence of critical limb ischemia. The aim of this diploma project is to analyze the long-term outcome of patients with critical limb ischemia, who received a percutaneous transluminal angioplasty (PTA).

Methods: We selected from a prospective Register from the University of Medicine in Graz 154 Patients with peripheral arterial disease in limb vessels and PTA. For assessment we constructed a Base line, an Intervention record and a follow-up appointment after three or six months and after twelve, 24 and 36 months. Important parameters were the walking distance, the evaluation of lifestyle limitation, the Rutherford- and Fontaine classification and intervention data like the treated vessel and the outcome, which was calculated from the degree of restenosis, the numbers of perfused vessels and complications. The criteria of long-term outcome were calculated with *t*-test.

Results: In the baseline the mean value of the fontaine classification was 3,03 and at 36 months follow-up 1,61. The significance was 0,014. The mean value of walking distance was in the baseline 422,63 meters and at 3 or 6 months follow-up 727,20 meters. The significance was lower than 0,1%. The mean value of the ankle brachial index (ABI) was in baseline 0,7912 and at 36 months Follow-up 0,9656. The significance was lower than 0,002.

Conclusion: We assessed a significant improvement concerning the fontaine classification, the walking distance and the ABI. Percutane transluminal angioplasty in limb vessels has a great benefit for the long-term outcome of patients with critical limb ischemia.

1. Einleitung

1.1 Kritische Extremitätenischämie

Eine kritische Extremitätenischämie liegt vor, wenn ein Patient meist in der unteren Extremität einen ischämischen Ruheschmerz in der Muskulatur wahrnimmt oder eine ischämische Hautläsion vorliegt. Diese Symptome zählen zu den Endstadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK).(1)



Abbildung 1: arterielles Ulkus am Unterschenkel bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

1.2 Periphere Arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

1.2.1 Definition

Als periphere arterielle Verschlusskrankheit bezeichnet man im Allgemeinen stenosierende und obliterierende Veränderungen der Extremitätenversorgenden Arterien und im Speziellen chronische Stenosen und Verschlüsse an den Becken- und Beinarterien.(2)

1.2.2 Epidemiologie

Das Auftreten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit hängt vom Alter und Geschlecht ab. Bis zum 74. Lebensjahr beträgt die Prävalenz 4,5 %, ab dem 75. Lebensjahr steigt sie auf 10% an. Altersunabhängig kommt die asymptomatische AVK dreimal häufiger vor als die symptomatische. Männer sind generell fünf Mal häufiger betroffen als Frauen. Das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls verdoppelt sich bei Vorhandensein einer arteriellen Verschlusskrankheit.(2)

Weiters sind in 15 % der Fälle nur die Unterschenkelarterien betroffen. Diabetiker besitzen ebenso ein drei bis vierfach erhöhtes Risiko eine periphere arterielle Verschlusskrankheit zu entwickeln und sie manifestiert sich bevorzugt an den Unterschenkelarterien. Bei 5 % aller pAVK Patienten besteht eine kritische Extremitätensischämie, wovon 74% Stenosen und Okklusionen an den Unterschenkelarterien entwickeln.(3)

1.2.3 Ätiologie

Hauptverantwortlich für das Auftreten der pAVK ist die Atherosklerose (Synonym Arteriosklerose). Sie verursacht kardiovaskuläre Erkrankungen und zählt in den westlichen Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen. Trotz intensiver Forschung sind noch viele offene Fragen zu klären. Die Krankheit breitet sich an unterschiedlichen Lokalisationen aus und für die Entstehung der Krankheit sind verschiedene systemische und generalisierte Risikofaktoren verantwortlich. Lokalisationen, an denen die arterielle Verschlusskrankheit auftritt, sind die Koronararterien (KHK), die zerebralen Arterien (zAVK) und die peripheren arteriellen Gefäße (pAVK). Die Claudicatio intermittens und die kritische Extremitätensischämie zählen zu den typischen Symptomen der pAVK. Neben den erwähnten Hauptlokalisationen, manifestiert sich die arterielle Verschlusskrankheit seltener in anderen

Gefäßabschnitten wie den Viszeralarterien, Nierenarterien und Arterien der oberen Extremität. Ursachen von geringerer Bedeutung für die pAVK sind die Thrombangitis obliterans und das Takayasu-Syndrom.(4)

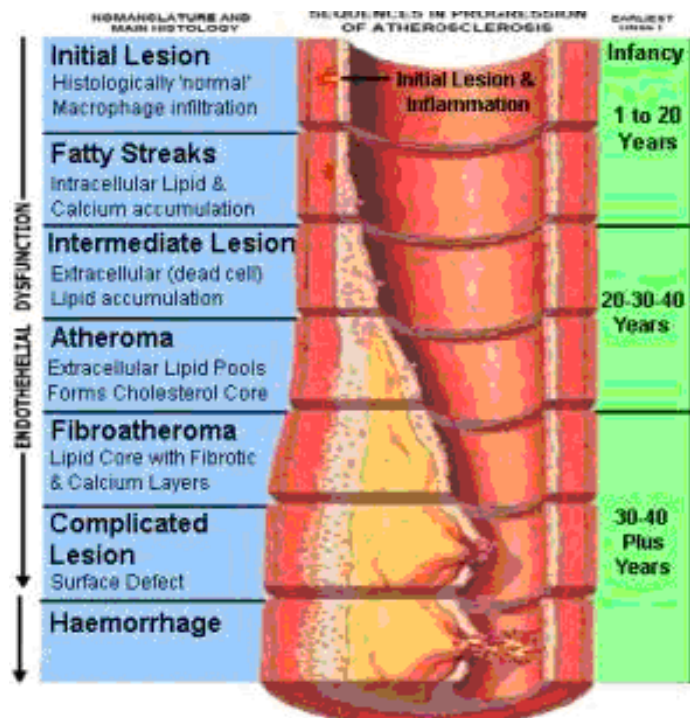


Abbildung 2: Atherosklerose

1.2.4 Pathogenese

Ein Phänomen, das den Beginn der Atherosklerose in den Gefäßen kennzeichnet, sind die Fatty Streaks.

Möglicherweise entstehen diese an bestimmten Regionen durch erhöhten Anteil an Lipoproteinen, welche aufgrund verstärkter Adhärenz sich an Matrixmolekülen der Intima anheften. Aus diesem Grund verweilen Lipidmoleküle länger an der inneren Gefäßwand und können sich vermehrt anreichern. Die Elimination der Lipoproteine aus der Intima wird zusätzlich behindert, weil sich Glykosaminoglykane häufig mit Lipoproteinen verbinden. Ein weiterer wesentlicher Prozess für die Entstehung der Atherosklerose ist die Oxidation von Lipoproteinen, wodurch Hydroperoxide, Lysophospholipide, und Oxysterole entstehen, sowie Aldehydabbauprodukte von Fettsäuren und Phospholipiden produziert werden.(4)

Neben diesen Faktoren ist die Entzündung ein wichtiger Faktor für die Pathogenese. Bereits im Anfangsstadium der Atherosklerose besteht ein vermehrter Anteil von aktivierten

Leukozyten und es werden Adhäsionsmoleküle und Rezeptoren an der Oberfläche von Gefäßwänden produziert. Diese Wirkung wird durch Zytokine, wie Interleukin-1 und dem Tumor-Nekrose-Faktor alpha, verstärkt. Weiters begünstigen oxidativ modifizierte Low-density-Lipoproteine die Entstehung von Leukozytenexpressionsmolekülen.(4)

Ein laminärer Strömungsfluss in den Gefäßen verstärkt die Freisetzung von Stickstoffoxid. Dieses Molekül wirkt antiinflammatorisch und vasodilatorisch. Zudem erhöhen laminäre Scherkräfte die Produktion des Kruppel-like-Faktors 2 (KLF2). KLF2 führt zur vermehrten Bildung von NO und wirkt dadurch auch antiatherosklerotisch. Im Unterschied zu den laminären Strömungsverhältnissen bestehen an Gefäßwandaufzweigungen turbulente Strömungsverhältnisse, die diese günstige antiinflammatorische und vasodilatorische Entwicklung nicht aufweisen und damit Prädilektionsstellen für Gefäßverschlüsse darstellen.(4)

Eine weitere entscheidende Rolle für die Pathogenese der Atherosklerose spielt die Schaumzellbildung. Schaumzellen sind mononukleäre Phagozyten, welche sich in der Intima anreichern und mit Hilfe von LDL-Rezeptoren endozytische Lipide binden.(4)

Gegen diese Pathogenese gibt es Schutzmechanismen wie mononukleäre Phagozyten, welche Lipide abtransportieren und HDL-Moleküle, welche die Gefäße säubern. Bei langer Dauer von negativen Faktoren reichen diese Mechanismen nicht mehr aus und es bilden sich Fatty Streaks. Mitbeteiligt an den komplexen Vorgängen der Atheromentstehung ist einerseits der nekrotische Untergang lipidreicher Schaumzellen, andererseits die Aktivierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch Lipoproteine. Erstes Zeichen für Umwandlung von Fatty Streaks in atherosklerotische Läsionen ist die Ausbildung von Bindegewebe aus der extrazellulären Matrix. Glatte Muskelzellen führen durch Growthfaktoren, wie dem plättchenabhängigen Wachstumsfaktor und dem Fibroblasten-Wachstumsfaktor, sowie durch Zytokine wie IL1 und TNF alpha zur Vermehrung der extrazellulären Matrix, wodurch sich schließlich Plaques bilden. Gegen diese Entstehung wirkt zum Beispiel das von aktivierten T-Zellen stammende Interferon Gamma, in dem es die Bindegewebsbildung durch glatte Muskelzellen verzögert.(4)

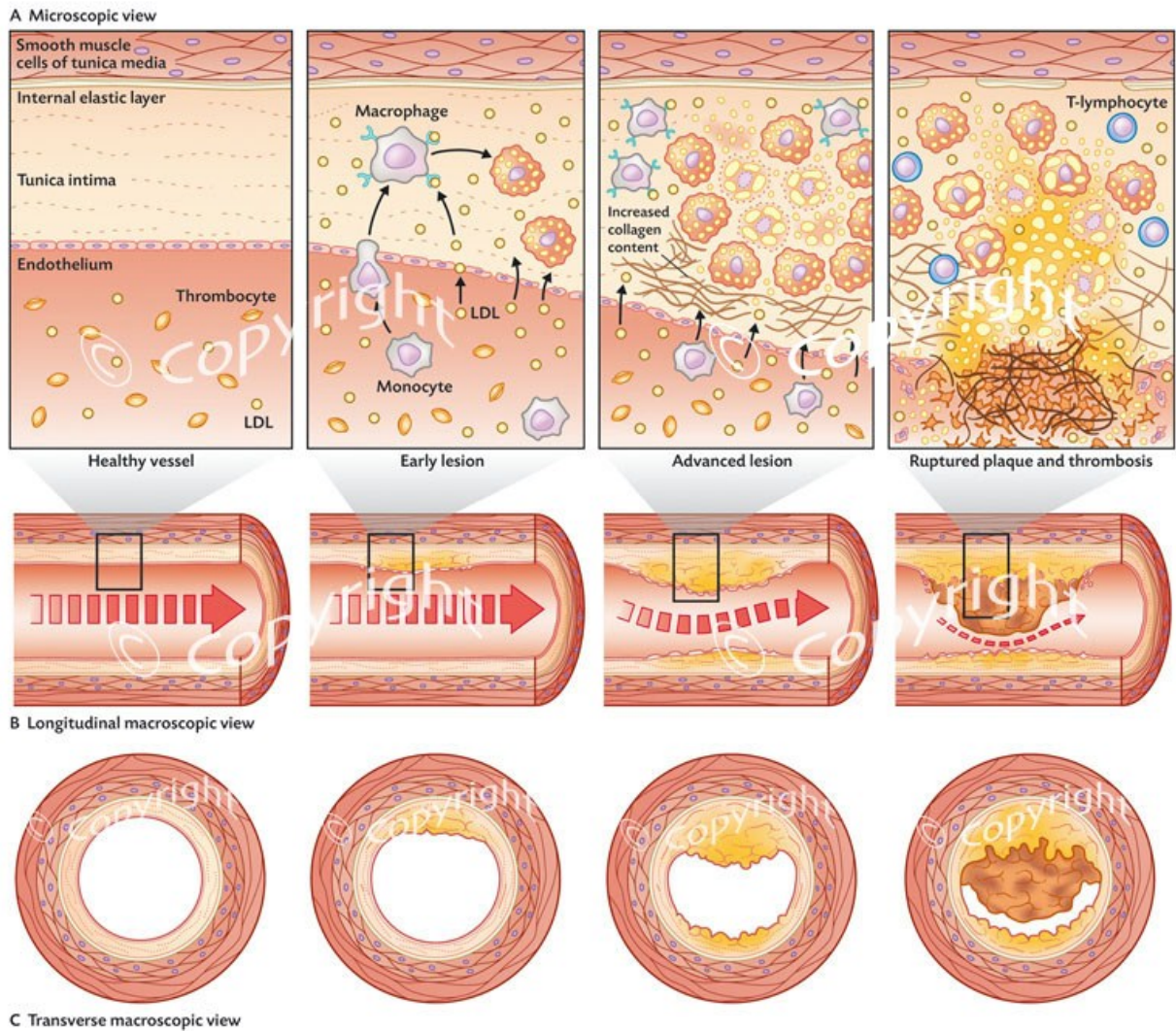


Abbildung 3: Entstehung der Atherosklerose

1.2.5 Risikofaktoren

Es gibt viele Risikofaktoren die zu Arteriosklerose führen und durch deren Folge eine pAVK auslösen. Die wichtigsten Faktoren sind Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Rauchen und Hypercholesterinämie.(5)

Diabetes mellitus:

Im Unterschied zu Nichtdiabetikern entwickelt sich bei Typ-2-Diabetikern Atherosklerose schneller und erscheint ausgeprägter.(6) Verantwortlich sind hohe Blutglucosepiegel, die eine vermehrte Bildung von nichtenzymatischen Glykolisierungen und oxidativen Veränderungen diverser Makromoleküle bewirken. Typisch ist ein Anstieg von HbA1c, ein

Produkt das entsteht, wenn Hämoglobin an Glukose gebunden wird. Letztendlich entwickeln sich durch diese Makromoleküle Advanced Glycation End Products (AGEs), welche nach Bindung mit Oberflächenrezeptoren namens RAGEs proinflammatorische Signale aussenden. Wenn diese Rezeptoren längere Zeit stimuliert werden, bilden sich vermehrt Sauerstoffradikale, welche den Nuclear Factor-Kappa B (NF-κB) aktivieren. Dieser Faktor verursacht die Produktion gewisser proinflammatorischer Gene, aus denen sich Zytokine, Chemokine und Leukozytenadhäsionsmoleküle entwickeln, welche entscheidend zur Pathogenese der Atherosklerose beitragen.(7) In England wurde eine Studie mit 5000 Patienten mit erstmalig diagnostizierten Diabetes Mellitus durchgeführt. Es konnte nur bei 1,2% eine periphere vaskuläre Erkrankung (PVD) nachgewiesen werden. Nach 18 Jahren war die Prävalenz in dieser Gruppe auf 12,5% angestiegen. Durch die Studie stellte man weiters fest, dass pro 1% höheren HbA1c- Werts das Risiko für die Manifestation einer PVD um 26% ansteigt.(8)

Arterielle Hypertonie:

Eine arterielle Hypertonie besteht ab einem systolischen Blutdruck von 140mmHg und einem diastolischen Wert von 90mmHg. (9) Mit steigendem Blutdruck, treten atherosklerotisch bedingte Erkrankungen gehäuft auf. Eine antihypertensive Therapie, dient der Schlaganfallprävention. Es reicht eine geringe Senkung des Blutdrucks um 5-6mmHg um das Risiko für einen cerebralen Insult um 42% zu vermindern.(10)

Rauchen:

Rauchen schädigt die Funktion des Endothels von Arterien. Orte mit Endotheldysfunktion sind prädisponierend für Atherosklerose, weil sich Leukozyten verstärkt an das Endothel anhaften, die Lipidoxidation erhöht ist und erhöhte Gerinnungsneigung vorliegt.(5)

Bei einer Studie nahmen Raucher und Nichtraucher Teil und wurden angiographisch untersucht. Im Ergebnis war Rauchen der wichtigste unabhängige Risikofaktor für Atherosklerose. Es zeigte sich, dass 60 Jahre alte Raucher, die 40 Jahre lang geraucht haben, ein 3,5 fach höheres Risiko für atherosklerotisch veränderte Karotisarterien haben im Gegensatz zu Nichtrauchern.(11)

In einer weiteren Studie beurteilte man die Intima Media Dicke der Arteria carotis (CIMT) innerhalb von drei Jahren. Diese war bei Rauchern 1,5 fach dicker als bei Nichtrauchern.(12)

Hypercholesterinämie:

Es wurde wissenschaftlich belegt, dass die Höhe des Plasmacholesterinspiegels mit der Wahrscheinlichkeit eine atherosklerotisch bedingte Krankheit zu entwickeln korreliert.(13)

Bei einer Studie mit zwei Patientengruppen war die CIMT der Arteria carotis interna bei der Gruppe mit kombinierter Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie stärker ausgeprägt als bei der Gruppe mit normalen Lipidwerten.(14)

1.2.6 Klinik

Mit Hilfe von Symptomen wie Gehstreckenverkürzung, Ruheschmerz oder Hautläsionen kann man die pAVK nach Fontaine in vier Stufen und nach Rutherford in sechs Grade einteilen (Tabelle 1).

Im Stadium 1 der Fontaineklassifikation ist der Patient beschwerdefrei, aber besitzt objektivierte Gefäßobstruktionen. Das Stadium 2 ist durch eine Gehstreckenverkürzung aufgrund von Schmerzen im betroffenen Bein gekennzeichnet. Dieses Phänomen bezeichnet man als Claudicatio intermittens. Man teilt dieses Stadium je nach Einschränkung im alltäglichen Leben in 2a nicht lifestylelimitiert und 2b lifestylelimitiert ein.

Das Stadium 3 äußert sich durch einen Ruheschmerz, der vor allem nachts auftritt. Gegen diesen Ruheschmerz, lagern die Patienten die betroffene Extremität tief. Das führt zu einem erhöhten Perfusionsdruck und einer besseren Durchblutung.

Das Stadium 4 ist durch eine ischämische Hautläsion gekennzeichnet. (15) Stadium 3 und 4 gemeinsam bezeichnet man als kritische Extremitätenischämie.

Fontaine Klassifikation		Rutherford Klassifikation		
Stadium	Klinik	Grad	Kategorie	Klinik
1	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
2a	Claudicatio ohne Lifestylelimitierung	1	1	Milde Claudicatio
2b	Claudicatio mit Lifestylelimitierung	1	2	Mäßige Claudicatio
		1	3	Schwere Claudicatio
3	Ischämischer Ruheschmerz	3	4	Ischämischer Ruheschmerz
4	Ulkus oder Gangrän	3	5	Kleine Hautläsion (distal von den Mittelfußknochen)
		4	6	Große Hautläsion (proximal von den Mittelfußknochen)

Tabelle 1: Fontaine- und Rutherford-Klassifikation(16)

1.2.7 Diagnostik

Bei Verdacht auf periphere arterielle Verschlusskrankheit müssen verschiedene Tests zur Diagnosesicherung durchgeführt werden.(17) Eine einfache, zuverlässige Methode zur klinischen Evaluierung der pAVK ist der Ankle Brachial Index (ABI, Knöchelarmindex).(18) Der ABI wird durch Division des systolischen Knöcheldrucks durch den systolischen Armarteriendruck berechnet. Normalwerte für den ABI liegen über 1,0. (19) Durchgeführt wird die Methode am liegenden Patienten mit Blutdruckmanschette für die systolische Druckmessung und mit einem Dopplerultraschall zur Darstellung des arteriellen Pulses. Mit Hilfe der ABI- Messung kann mit hoher Spezifität und Sensitivität bei Patienten die Diagnose pAVK gestellt werden.(20)

Für die Therapieplanung muss man ein Risikoprofil erheben und beurteilen ob die extrazerebralen Halsgefäße atherosklerotisch verändert sind.

Eine weiterführende bildgebende Diagnostik wird nur bei Beschwerden des Patienten und abhängig von seinem Allgemeinzustand durchgeführt. Folgende bildgebende Verfahren werden verwendet:

- Angiographie: Die Angiographie ermöglicht eine exakte Gefäßdarstellung und ist daher der Goldstandart in der Diagnose der pAVK, sollte aber nur in Interventionsbereitschaft durchgeführt werden.

- Duplex Sonographie: Die Sonographie bietet den Vorteil, dass keine radiologische Strahlung besteht und die Kosten relativ gering sind. Neben Darstellung von Gefäßlokalisationen, kann man auch die Flussgeschwindigkeit ermitteln. Die Exaktheit der Diagnostik ist jedoch anwenderabhängig.
- Magnetresonanztomographie: Die MRT hat sich derzeit als Standarduntersuchung etabliert, da sie nichtinvasiv und nicht strahlenbelastend ist.
- Computertomographie: Die CT wird vor allem zur Diagnostik proximaler aortoiliacaler Verschlüsse angewendet.(17)

1.3 Therapie

Die Therapie hängt vom Schweregrad der Krankheit ab und wird individuell geplant. Unabhängig vom Krankheitsstadium sollen alle Risikofaktoren, wenn möglich, beseitigt werden.(21) Bei einem Patienten mit pAVK im Stadium 2 nach Fontaine besteht die Therapie aus Senkung der Risikofaktoren und Verabreichung von thrombozytenaggregationshemmenden Medikamenten z.B. Azetylsalicylsäure. Zusätzlich sollte als erster Therapiearm ein Gehtraining durchgeführt werden. Dabei soll der Patient bei Schmerzen nach maximaler Gehstrecke weitergehen um seine Gehstrecke zu verlängern. Zudem kann man eine verbesserte periphere Durchblutung durch Prostanoiden, Antikoagulantien und Hämodilution erreichen. Bei einer Lifestylelimitierung muss man eine mögliche invasive Intervention in Betracht ziehen. Damit bei einem Patienten eine invasive Therapie angedacht werden kann, müssen folgende Fragen geklärt sein:(17)

- Compliance
- Lifestylelimitierung: Ist der Patient im Beruf und alltäglichem Leben eingeschränkt?
- Bestehen andere Begleiterkrankungen, welche das Ergebnis der Intervention verschlechtern würden?
- Wie hoch ist das Risiko und wie groß der zu erwartende Nutzen der Intervention?

Wenn alle Fragen geklärt wurden und die konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft wurden, kann man eine invasive Intervention in Betracht ziehen.(17) Im Stadium 2 beurteilt man den Erfolg der Therapie nach der langfristigen Offenheitsrate.(22)

Bei kritischer Extremitätenischämie wird, neben der Modifizierung der Risikofaktoren, als erstes eine lumeneröffnende Therapie in Erwägung gezogen.(23) Es gibt interventionelle und

chirurgische Verfahren. Indikation für eine chirurgische Revaskularisierung eines betroffenen Gefäßabschnitts besteht bei Patienten mit chronischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit, fehlgeschlagener endovaskulärer Therapie, günstigen anatomischen Verhältnissen und niedrigem kardiovaskulärem Risiko für eine Operation.(24) Die BASIL Studie ist die bisher einzige randomisierte Kontrollstudie bei der das Outcome zwischen interventionellen und Bypassverfahren verglichen wurde. Es wurde bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie entweder eine perkutane transluminale Angioplastie oder eine Bypassoperation durchgeführt. In den ersten zwei Jahren war das klinische Outcome bei der Angioplastie und bei Bypassverfahren gleich, danach war der Erfolg bei Bypassoperationen größer. Für eine sichere Evidenz, müssen aber noch mehrere multizentrische Studien auf diesem Gebiet durchgeführt werden.(25) Guidelines bei kritischer Extremitätenischämie am Unterschenkel zur Entscheidung welche Therapie gewählt wird, gibt es noch nicht. Deshalb wird das Verfahren mit Hilfe der TASC 2 Klassifikation ausgewählt, welche die pAVK in 4 Typen teilt (Abb.2).

Bei Typ A und bei Typ B Läsionen wird eine endovaskuläre Therapie empfohlen, bei low-risk Patienten mit Typ C Läsionen tendiert man zur chirurgischen Therapie und bei Typ D Läsionen ist die Therapie der Wahl ein chirurgisches Verfahren.(16)

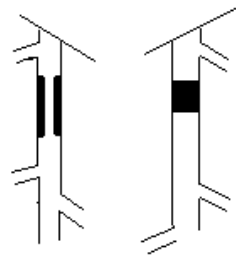
Für den Therapieerfolg sehr entscheidend ist der Zeitpunkt, zudem eine revaskularisierende Maßnahme durchgeführt wird. Für eine günstige Prognose, soll eine Intervention oder Operation sofort nach Versagen der konservativen Therapie durchgeführt werden und nicht erst wenn Wundheilungsstörungen auftreten.(22)

Als Ultima Ratio der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit gilt die Amputation der Extremität. Es muss jedoch immer zuerst geprüft werden, ob ein rekanalisierendes Verfahren möglich ist.(22)

Hauptziel bei kritischer Extremitätenischämie ist der Beinerhalt und eine verbesserte Wundheilung. Bei rechtzeitiger Revaskularisierung kann nach einem Jahr bei 90 bis 95% und nach drei bis fünf Jahren bei 80 bis 90% das Bein erhalten werden.(22)

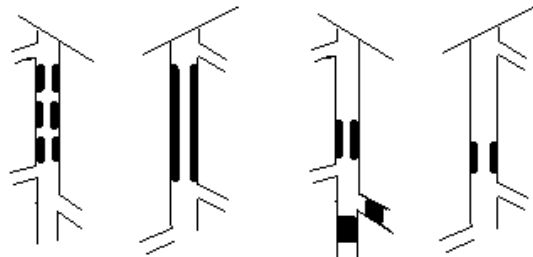
Typ A Läsionen

- Einzelne Stenose max. 10 cm lang
- Einzelne Okklusion max. 5 cm lang



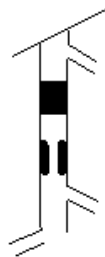
Typ B Läsionen

- mehrere Läsionen (Stenosen od. Okklusionen), jede max. 5cm lang
- Einzelne Läsionen max. 15 cm lang
- Einzelne od. mehrere Läsionen ohne durchgehende Blutfluss in den Unterschenkelgefäßen
- Stark verkalkte Läsionen max. 5 cm lang
- Einzelne Stenose der A. poplitea



Typ C Läsionen

- Mehrere Stenosen oder Okklusionen Gesamt über 15 cm, Mit oder Ohne starke Verkalkung
- Wiederaufgetretene Stenose oder Okklusion nach 2 endovaskulären Interventionen



Typ D Läsionen

- Chronischer Verschluss der A. femoralis communis oder A. femoralis superficialis (über 20cm, Mitbeteiligung der A. poplitea)
- Chronischer Verschluss der A. poplitea und der proximalen Unterschenkelgefäße

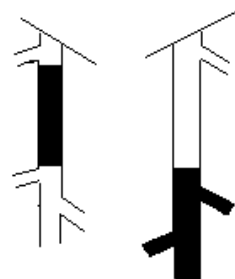


Abbildung 4: TASC II Klassifikation (26)

1.3.1 Interventionelle Techniken

Bei der interventionellen Therapie stehen folgende Techniken zur Auswahl:

- Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)
- Stents
- Atherektomie
- Excimer Laser
- Cutting Balloon

1.3.1.1 Perkutane Ballonangioplastie (PTA)

Bei der perkutanen transluminalen Angioplastie wird in Seldinger Technik die A. femoralis punktiert und über einen Führungsdraht ein Katheter bis zur Stenose des betroffenen Gefäßes vorgeschoben. Nachdem die Stenose passiert wurde, wird über den Führungsdraht ein Ballonkatheter eingeführt. Man platziert den Ballonkatheter in der betroffenen Stenose bzw. Okklusion und entfaltet ihn, indem man ein Gemisch aus Kontrastmittel und Kochsalz einfüllt.(27) Die PTA ist die Therapie der Wahl bei Stenosen der A. femoralis superficialis und A. poplitea. Wenn nach der PTA ein nicht zufriedenstellendes Ergebnis vorliegt, weil postinterventionell eine Stenose von über 50% besteht oder eine persistierende Dissektion verursacht wurde, kann man durch einen Stent das Ergebnis verbessern.(16, 24)

Die PTA ist das häufigste interventionelle Verfahren, das am Unterschenkel angewendet wird. Für die Entscheidung zwischen interventionellen Verfahren und chirurgischen Verfahren verwendet man wie bereits erwähnt die TASC 2 Klassifikation. Man soll aber bei der PTA darauf achten, dass distal des Eingriffsgebietes noch ein Gefäß ohne Gefäßwandschäden als mögliches Anschlussgefäß für einen Bypass bestehen bleibt.(3,22)

Erste Studien über interventionelle Verfahren am Unterschenkel wurden 1990 durchgeführt. Die Ergebnisse waren schlecht und die 1 Jahres Offenheitsrate war geringer als 15 %. Erst die technische Weiterentwicklung und die Verwendung hydrophiler Drähte, die auch bei Koronarinterventionen benutzt werden, etablierten die interventionellen Verfahren an den Unterschenkelgefäßen.(3) In einer deutschen retrospektiven Studie wurde über 7,5 Jahre bei 76 Patienten eine PTA an den Unterschenkelgefäßen durchgeführt. Von diesen Patienten manifestierte sich die PAVK bei 55 Patienten mit einer kritischen Extremitätenischämie. Im Endergebnis konnte bei 40 Patienten eine Amputation verhindert werden und es gelang eine verbesserte Wundheilung.(28) Bisher wurden noch wenige Studien über die PTA an

Unterschenkelgefäßen durchgeführt, obwohl das Verfahren im klinischen Alltag bereits häufig verwendet wird.

1.3.1.2 Stentimplantation

Ein Stent ist ein röhrenförmiges Gittergerüst aus Metall oder Kunstfasern, das man in Gefäße oder andere Hohlräume einsetzt um diese offen zu halten.(29) Je nach Gefäßsituation verwendet man ballonexpandierende oder selbstexpandierende Stents. Zudem gibt es unbeschichtete Stents zur Therapie von Gefäßstenosen und beschichtete Stents.(27)

Die Entscheidung für eine Ballondilatation oder einen Stent ist sehr unterschiedlich. Vorteile des Stents sind geringeres Risiko für persistierende Dissektionen, Recoiling oder Restenose. Nachteile sind, dass ein möglicher Stentbruch durch die starke Belastung der Arterie entstehen kann oder dass eine Torsion des Stents zur Restenose führen kann.(26) In einer Metaanalyse waren beide Methoden in Bezug auf die Offenheitsrate nahezu gleichwertig.(30) Das zeigte auch eine andere Metaanalyse mit 923 durchgeführten Ballondilatationen und 473 eingesetzten Stents.(31) Für den Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents gibt es derzeit keine eindeutigen Ergebnisse. Demnach wurde in der SIROCCO Studie untersucht, ob nach 24 Monaten eine Restenose auftritt. 22,9% der Patienten mit einem sirolimusbeschichteten Nitinolstent und 21,1% der Patienten mit einem normalen Stent entwickelten eine Restenose. (32) Mittlerweile gibt es auch Studien die einen durchaus positiven Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents im Unterschenkelbereich belegen, die in den Studien behandelten Läsionen waren aber durchwegs kurzstreckig.

1.3.2 Chirurgische Therapiemöglichkeiten

Bei einem Bypass wird ein Blutgefäßabschnitt durch ein körpereigenes Blutgefäß (Vene) oder ein künstliches Blutgefäß überbrückt. Bei der Bezeichnung des Bypasses gibt man jeweils die zwei Gefäße an, an denen das Überbrückungsgefäß angeschlossen wird. Typische Bypassvarianten sind der femoro-popliteale, femoro-crurale, popliteo-crurale, der popliteo-pedale und der cruro-pedale Bypass. Die A. femoralis superficialis ist bevorzugt bei der arteriellen Verschlusskrankheit betroffen, deshalb wird der femoro-popliteale Bypass am häufigsten durchgeführt.(33)

Bei Verengung und Okklusionen an den Unterschenkelgefäßen wird ein cruraler oder pedaler Bypass angelegt. Beim cruralen Typ wird das überbrückende Gefäß oder die Prothese an eine

der drei Unterschenkelarterien angeschlossen. Welche Unterschenkelarterie verwendet wird, verändert nicht die Prognose. Zudem besteht kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Bei der pedalen Variante verwendet man als Anschlussgefäß die A. dorsalis pedis, die A. tibialis posterior oder die A. dorsalis pedis.(22)

Für den Bypass verwendet man als Ersatzgefäß meist die Vena saphena magna. Beim Reversed Bypass wird die Vene umgedreht, damit die Venenklappen den Blutstrom nicht behindern. Für diese Methode muss der distale Durchmesser der Vene mindestens 3mm betragen. Beim orthograden Bypass werden die Venenklappen durch ein Valvulotom zerstört. Eine weitere Möglichkeit ist, die Vena saphena magna an ihrer anatomischen Lage zu belassen und nur die Endstrecken freizulegen und mit der betroffenen Arterie zu verbinden. Bei diesem Verfahren muss man große venöse Seitenäste ligieren und die Venenklappen mit einem Valvulotom zerstören. Wenn die Transplantatvene zu kurz ist, kann man auch eine Kunststoffprothese verwenden.(34)

2. Hintergrund der Diplomarbeit

Der Begriff kritische Extremitätenischämie erschien erstmals 1982 in der Literatur. Es wurde als eine schwerwiegende Ischämie des Unterschenkels beschrieben, die ohne erfolgreiche Revaskularisationsmaßnahmen eine Amputation erfordert. Klar definiert wurde kritische Extremitäten Ischämie erstmals 1991 im „Second European Meeting Consensus document on CLI“. Demnach lag eine kritische Extremitätenischämie vor, wenn eines der beiden folgenden Kriterien zutrifft:(35)

- Ein chronisch wiederkehrender Ruheschmerz, der eine Analgesie erfordert, und für mehr als 2 Wochen bestehen bleibt. Zudem muss der systolische Blutdruck des Knöchels unter 50mmHg oder der systolische Blutdruck der Zehen unter 30mmHg liegen.
- Wenn ein Ulkus oder ein Gangrän am Fuß oder an den Zehen besteht und der systolische Blutdruck des Knöchels unter 50 mmHg oder der Zehen unter 30 mmHg liegt.(35)

Die Langzeitergebnisse waren in den ersten Publikationen über CLI sehr schlecht und die Rate an Amputationen war sehr hoch.(35)

2000 wurde im „Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) Document on the Management of peripheral arterial disease“ der Begriff kritische Extremitätenischämie neu definiert. Dabei wurden die Grenzwerte für den systolischen Blutdruck im Knöchel auf 50 bis

70mmHg und in den Zehen auf 30 bis 50mmHg erhöht. Dadurch war man der Meinung die Patienten mit CLI bereits bei höheren Druckwerten zu erfassen und so ihre Langzeitprognose zu verbessern. 2007 entstand wieder eine neue Definition für kritische Extremitätenischämie mit neuen Grenzwerten. Der systolische Blutdruck des Knöchels muss unter 50mmHg und der Zehen unter 30mmHg liegen, bei Vorliegen eines Ulkus oder Gangrän ist der Grenzwert für den systolischen Blutdruck des Knöchels 70mmHg und für die Zehen 50mmHg.(35) Das einzige gleichbleibende Kriterium im Laufe der Zeit war, dass entweder ein ischämischer Ruheschmerz oder eine ischämische Hautläsion in der unteren Extremität besteht.

Durch die häufige Änderung der Definition lässt sich die genaue Inzidenz oder Prävalenz für kritische Extremitätenischämie schwer einschätzen. Es gibt daher auch keine klaren Therapierichtlinien. Bisher wurden noch wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt und diese kann man aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien nur schwer vergleichen.

Weiters treten diagnostische Probleme auf. Diabetiker leiden häufig durch Makro- und Mikroangiopathie sowie Neuropathie an peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium der kritischen Extremitätenischämie. Bei Diabetikern besteht jedoch häufig eine Mediasklerose der Unterschenkelarterien, die einen falsch hohen ABI ergibt, wodurch die Diagnose oft zu spät gestellt wird. Aus diesem Grund wäre es sinnvoll die Blutdruckmessung mit einer transkutanen Sauerstoffmessung standardmäßig durchzuführen um den Schweregrad der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zu beurteilen. Diabetiker mit Fußulzera zeigen schlechtere Langzeitergebnisse bei revaskularisierenden Maßnahmen. Deshalb sollte man für diese Patientengruppe niedrigere Grenzwerte festlegen.(36)

Bis heute stellt die kritische Extremitätenischämie ein Krankheitsstadium mit hoher Sterblichkeit, einem hohen Risiko für Begleiterkrankungen und große Kosten für das Gesundheitswesen dar.(35)

In Zukunft soll eine klare Definition für kritische Extremitätenischämie erstellen werden. Diese Definition soll sich an klinische und hämodynamische Parameter orientieren. Dadurch sollen Studien besser vergleichbar sein und Therapierichtlinien können erstellt werden.(35)

Das Ziel der Diplomarbeit ist das Langzeitoutcome bei PTA Patienten mit kritischer Extremitätenischämie am Unterschenkel zu erheben. Einschlusskriterium für die Studie war mindestens eine Läsion an einem Unterschenkelgefäß, welche mit einer perkutanen transluminalen Angioplastie behandelt wurde.

3. Methoden und Material

Seit 2003 besteht an der klinischen Abteilung für Angiologie des Landeskrankenhauses Graz ein prospektives PTA-Register und Stentregister. 154 Patienten mit pAVK am Unterschenkel und PTA wurden aus diesem Register ausgewählt. Die Patienten in diesem Register werden regelmäßigen Nachuntersuchungen unterzogen und jegliches Vorkommnis im Vergleich zur letzten Untersuchung wird registriert. Von Ärzten und Pflegepersonal wurde eine schriftliche Dokumentation durchgeführt, welche später in ein Excelsheet übertragen wurde.

Zur Datenerhebung der Diplomarbeit verfassten wir eine Baseline, einen Interventionsdatensatz und einen Follow-up-datensatz mit einem Follow-up nach drei oder sechs Monaten und nach zwölf, 24 und 36 Monaten. Der maximale Beobachtungszeitraum lag bei 60 Monaten.

Bei der Baselineuntersuchung werden folgende Parameter evaluiert: angiologische Anamnese, maximale und schmerzfreie Gehstrecke, Evaluierung einer Lifestylelimitierung, Einteilung in Rutherford- und Fontainestadium, Medikamentenanamnese, die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und familiäre Prädisposition) und kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wie zAVK, KHK. Zudem wurden Befunde von Ultraschalluntersuchungen, Magnetresonanztomographie, Laborauswertungen und der physikalische Status der Patienten hinzugefügt.

Als Daten relevant für die Intervention wurden das betroffene Gefäßsegment, die Lokalisation, der Stenosegrad, die Länge der Läsion, die Art und Weise der Durchführung der Intervention, antegrader oder retrograder sowie Cross-over Zugang, die Menge an Heparin während des Eingriffs, die Eingriffsdauer, die Intervention per se und das Outcome, welches durch Restenosegrad, Anzahl der perfundierten Unterschenkelgefäße nach der Intervention und eventuellen Komplikationen beurteilt.

Bei jeder Follow-up Untersuchung wurde das klinische Stadium beurteilt, in Form einer Änderung oder des Gleichbleibens bzw. die Größenentwicklung eines eventuellen Ulkus beurteilt. Bei jeder Follow-up Untersuchung wurde eine Ultraschalluntersuchung mit Bestimmung des Stenosegrades durchgeführt und ein Arm-Knöchelindex erhoben.

4. Statistische Auswertung

Die Daten wurden von Herrn Dr. Hafner mittels SPSS 17 (Somerset, New York) und MeeCalc 11,5 (Mariakerke, Belgium) statistisch ausgewertet. Zusätzlich wurde der t-Test verwendet.

5. Ergebnisse und Resultate

Die Gesamtzahl der Analyse betrug 154 Patienten. Ihr Durchschnittsalter lag bei $74,31 \pm 8,969$ Jahren. Davon waren 99 (64,3%) Männer und 55 (35,7%) Frauen. Als Risikofaktor hatten 144 (93,5%) Hypertonie, 81 (52,6%) Hyperlipidämie, 103 (66,9%) Diabetes Mellitus, 15 (9,7%) waren Raucher und 47 (30,5%) ehemalige Raucher. Von den Patienten mit Diabetes Mellitus waren 43 (27,9%) insulinpflichtig.

Zusätzliche vaskuläre Erkrankungen waren zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (zAVK) und koronare Herzkrankheit (KHK). Die Gesamtanzahl an zAVK Patienten betrug 127 (82,4%). Die zAVK wurde in 3 Stadien geteilt. Das Stadium zAVK1 war gekennzeichnet durch asymptomatische Klinik aber nachweisbarer Arteriosklerose, Stadium zAVK2 war ein Insult ohne bleibende neurologische Symptome und Stadium zAVK3 war ein Insult mit dauerhaften neurologischen Symptomen. Von den Patienten waren 96 (62,3%) zAVK1, 19 (12,3%) zAVK2 und 12 (7,8%) zAVK3. KHK-Patienten waren 65 (42,2%). Davon waren 19 (12,3%) KHK1, 12 (7,8%) KHK2 und 34 (22,1%) KHK3. Die Patienten nahmen gerinnungshemmende Medikamente oder Statine ein und erhielten eine antihypertensive Therapie. Von allen Patienten nahmen 91 (59,1%) Thrombo Ass ein, 31 (20,1%) Plavix und 26 (16,9%) niedermolekulares Heparin. Eine Orale Antikoagulation, bei der direkt Gerinnungsfaktoren gehemmt werden, wurde bei 25 (16,2%) durchgeführt. Eine Antihypertensive Therapie erhielten 140 (90,6%). Statine nahmen 71 (46,1%) ein.

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit waren bei 84 (54,4%) das rechte Bein und bei 70 (45,6%) Patienten das linke Bein betroffen. Von den 154 Patienten konnte präinterventionell bei 39 (25,3%) ein Verschluss und bei 115 (74,7%) eine Stenose festgestellt werden.

Eine Intervention wurde 82 (53,2%) mal an der rechten unteren Extremität und 72 (46,8%) mal an der linken unteren Extremität durchgeführt. Eine erfolgreiche Intervention ohne sofortige Restenose von mindestens 70% wurde bei 149 (96,7%) der Patienten durchgeführt. Bei 138 (89,6%) der Patienten wurde eine PTA durchgeführt und bei 11 (7,1%) Patienten ein

sekundäres Stenting. Bei jeder Intervention wurde mindestens ein Unterschenkelgefäß behandelt. Dazu zählte man den Truncus tibiofibularis, die A. fibularis, die A. tibialis anterior und die A. tibialis posterior. Zusätzlich wurde bei 78 (50,6%) Patienten eine Intervention an der A. femoralis superficialis und bei 68 (44,1%) eine Intervention an der A. poplitea durchgeführt. Eine Nachdilatation war bei 17 (11,0%) erforderlich. Nach der Intervention wurde der Gefäßabstrom angegeben. Der Idealfall ist ein 3-Gefäßabstrom, bei der die A. tibialis anterior, die A. tibialis posterior und die A. fibularis im gesamten Verlauf durchblutet wird. Ein 3- Gefäßabstrom lag bei 36 (23,4%) Patienten vor, ein 2-Gefäßabstrom bei 51 (33,1%) Patienten vor und ein 1-Gefäßabstrom bei 62 (40,3%) Patienten.

Bei 33 (21,4%) Patienten trat eine Komplikation auf. Davon war bei 14 (9,1%) eine Dissektion, bei 4 (2,6%) eine Embolie, bei einem (0,6%) eine Ruptur oder Extravasat, und bei keinem (0%) Patienten eine Allergie und Nachblutung vorhanden.

Die einzelnen Kriterien für das Langzeitoutcome wurde mittels t-Test ausgewertet. Dabei wurde das Kriterium vor der Intervention in der Baseline und bei den Kontrolluntersuchungen nach 3 oder 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Monaten im Follow-up statistisch beurteilt. Danach verglich man den statistischen Wert der Baseline mit dem Wert eines Follow-up. Die PAVK wurde in der Fontaineklassifikation erhoben und in der Rutherfordklassifikation. In der Baseline war der Mittelwert bei allen untersuchten Patienten für die Fontaineklassifikation 3,03. Nach 3 oder 6 Monaten war der Wert bei 2,19, nach 12 Monate bei 1,83, nach 24 Monaten bei 1,73 und nach 36 Monate bei 1,61, was eine signifikante Verbesserung darstellte. Das kontralaterale Bein, an welchem keine Intervention durchgeführt wurde, wurde auch anhand der Fontaineklassifikation und Rutherfordklassifikation eingestuft. Es zeigte sich keine signifikante Verbesserung.

Bei 143 Patienten wurde die Gehstrecke in der Baseline und nach 3 oder 6 Monaten dokumentiert. In der Baseline wurde eine Durchschnittliche Gehstrecke von 422,63 Meter erhoben. Bei Follow-up nach 3 oder 6 Monaten lag die Gehstrecke bei 727,20 Meter. Die Signifikanz lag unter 0,1%. Das zeigte eine sehr hohe signifikante Verbesserung.

Ein ABI wurde bei 57 Patienten vor der Intervention in der Baseline und 36 Monaten nach der Intervention im Follow-up erhoben. Dabei lag der Durchschnittswert in der Baseline bei 0,7912 und im Follow-up nach 36 Monaten bei 0,9656. Die Signifikanz lag bei 0,002. Damit liegt eine deutlich signifikante Verbesserung vor. Es konnte somit eindeutig der Erfolg der Unterschenkel PTA auf das Langzeitoutcome bei kritischer Extremitätenischämie bestätigt werden.

6. Diskussion und Zusammenfassung

Bei der Diplomarbeit wurde das klinische Outcome beurteilt. Parameter, mit denen das klinische Outcome bestimmt wurde, waren die Gehstrecke und das Auftreten von Hautläsionen an der unteren Extremität. Bei den Ergebnissen und Resultaten erkennt man eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke sowie eine geringere Anzahl an Hautläsionen in den Follow-up Untersuchungen, repräsentiert durch die Verbesserung des klinischen Stadiums. Demnach ist das klinische Outcome sehr gut.

In Mailand wurde eine prospektive Studie über Perkutane transluminale Angioplastie als Ersttherapie bei Diabetes Mellitus mit kritischer Extremitätenischämie durchgeführt. Bei allen Diabetes Patienten war entweder ein Fußulkus oder ein Ruheschmerz vorhanden und zumindest ein Fußpuls war abgeschwächt oder nicht vorhanden. An der Studie nahmen 1191 Patienten teil. Davon war bei 993 eine PTA erfolgreich und bei 195 Patienten aufgrund eines kompletten Verschluss des Gefäßes keine Drahtpassage möglich. Die durchschnittliche Follow-up Zeit betrug 26 Monate. Im Endergebnis wurde bei 17 (1,7%) eine Major Amputation durchgeführt und eine Minor Amputation wurde bei 478 Patienten durchgeführt. Alle Patienten mit Ruheschmerzen waren am Ende schmerzfrei und ein Ulkus heilte mit Ausnahme von 60 bei allen Patienten. Eine Restenose wurde klinisch beurteilt anhand von Schmerzen oder eines neu aufgetretenen oder rezidiven Ulkus. Bei 87 (8,8%) trat mindestens einmal eine Restenose auf. Wobei bei 70 (80,5%) dieser Patienten eine zweite PTA erfolgreich durchgeführt wurde.(37)

Die Studie bestätigt das gute Ergebnis anhand der geringen Anzahl an Restenosen, der Beseitigung des Ruheschmerz und der großen Anzahl an Patienten ohne Ulkus am Ende der Studie. Zudem war es eine prospektive Studie mit großer Fallzahl und die Komplikationsrate war gering. Es traten 34 (3,4%) Komplikationen auf. Davon waren ein Todesfall, eine Majoramputation und 32 Komplikationen, welche eine spezifische Therapie oder einen verlängerten Krankenhausaufenthalt erforderten. Ein Nachteil ist die Aktualität und dass auch Patienten mit PAVK an den Oberschenkel- sowie Iliakalgefäßen eingeschlossen wurden. Die Studie wurde von 1999 bis 2003 durchgeführt. In der Zwischenzeit gab es technische Weiterentwicklungen, welche das Ergebnis wahrscheinlich noch verbessern würden.

In Leipzig wurde eine Studie über die angiographische Offenheitsrate und dem klinischen Outcome nach PTA von langstreckiger infrapoplitealer PAVK durchgeführt. Eingeschlossen waren in die Studie Patienten mit kritischer Extremitätenischämie und einer Stenose oder eines Verschluss eines Unterschenkelgefäßes von mindestens 80 Millimeter. Eine

angiographische Kontrolle wurde nach 3 Monaten durchgeführt und eine klinische Beurteilung nach 3 und 15 Monaten. Letztendlich nahmen 58 Patienten an der Studie teil und eine perkutane transluminale Angioplastie wurde an 77 infrapoplitealen Arterien und 62 Unterschenkeln durchgeführt. Eine klinische Verbesserung wurde nach 3 Monaten an 47 Unterschenkeln beobachtet (75,8%), 14 (22,6%) Unterschenkel blieben klinisch unverändert und ein Unterschenkel zeigte eine klinische Verschlechterung. Nach 15 Monaten wurde bei 8,1% eine Minoramputation durchgeführt, keine Majoramputation war erforderlich und eine Extremitätenerhalt ohne eine Bypass Operation war bei allen Patienten erfolgreich.(38)

In Italien wurde in einer retrospektiven Studie bei Patienten mit diabetischen Fußsyndrom und kritischer Extremitätenischämie das Outcome nach 3 Jahren kontrolliert. Bei 245 Patienten wurden das diabetische Fußsyndrom und die kritische Extremitätenischämie anhand der TASC 2 Kriterien diagnostiziert. Ein Team aus Diabetologen, interventionellen Radiologen und Gefäßchirurgen plante die Therapie. Der Technische und klinische Erfolg, die Mortalität und das Auftreten von Hautläsionen wurde nach 6 Monaten und nach einer durchschnittlichen Follow-up Zeit von 19,5 Monaten beurteilt. Eine PTA wurde bei 189 (77%) Patienten durchgeführt, ein offenes chirurgisches Revaskularisationsverfahren bei 11 (4,3%) Patienten und eine Amputation wurde bei einem (0,5%) Patienten durchgeführt. Das Revaskularisationsverfahren war in 227 von 233 Fällen erfolgreich und liegt damit bei 97,4%. Die klinische Erfolgsrate lag insgesamt bei 60,4%. Dabei zeigte sich, dass bei Revaskularisation die Erfolgsrate bei 75,4% und bei medikamentöser Therapie bei 48,3% lag. Ein Ulkus trat bei 4 Patienten mit PTA, bei 2 Patienten mit einem offenen chirurgischen revaskularisierenden Verfahren und bei 23 Patienten mit konservativer Therapie auf. Die Sterblichkeitsrate lag bei 10,6%. Die Studie bestätigt damit den positiven Einfluss der PTA auf das diabetische Fußsyndrom und die kritische Extremitätenischämie.(39)

Diabetes Mellitus ist ein Risikofaktor für peripher arterielle Verschlusskrankheit. Der Einfluss von Diabetes Mellitus während der Therapie wurde in einer retrospektiven japanischen Studie untersucht. Es wurden bei Patienten mit Diabetes Mellitus und ohne Diabetes Mellitus das klinische Outcome nach einer PTA am Unterschenkel verglichen. Zudem befanden sich alle Patienten im Stadium der kritischen Extremitätenischämie. In die Studie waren 93 Patienten eingeschlossen und davon waren 70 Patienten Diabetiker. Verglichen wurden der technische Erfolg, der primärer klinische Erfolg, die primäre Offenheitsrate und der Extremitätenerhalt. Als technischer Erfolg galt, wenn die Reststenose kleiner als 30% und ein ausreichend antegrader Fluss vorlag. Ein primärer klinischer Erfolg war eine Verbesserung in der Rutherford Klassifikation. Die Definition für primäre Offenheit war eine durchgehende

Offenheit ohne Reintervention. Eine Reintervention war eine PTA, ein chirurgischer Eingriff an der Läsion oder eine Amputation. Ein Extremitätenerhalt wurde erreicht, wenn eine Major Amputation verhindert werden konnte. Die PTA konnte in 76 Fällen erfolgreich durchgeführt werden. In 9 Fällen war das Verfahren nicht erfolgreich. Gründe waren keine erfolgreich Drahtpassage, lange kalzifizierende Läsionen und arterielle Ruptur. Komplikationen, die durch einen chirurgischen Eingriff behoben werden müssen, traten nicht auf. In 21% der Fälle traten kleine Komplikationen wie etwa eine Gefäßdissektion auf. Diese Komplikationen konnten konservativ oder durch eine Stentimplantation behandelt werden. Im Ergebnis war kein signifikanter Unterschied zwischen Diabetiker und Nicht-Diabetiker in der technischen und klinischen Erfolgsrate. Diabetiker hatten eine schlechtere primäre Offenheitsrate in den ersten 2 Jahren, aber es gab keinen Unterschied zwischen Extremitätenerhalt und Überleben.(40)

Bypassverfahren werden als der Goldstandard bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie am Unterschenkel betrachtet. Aber für Bypassoperationen gilt, dass ein geeignetes Veneninterponat und eine offene Fußarterie benötigt werden. Zudem sind die perioperative Mortalität und die Komplikationsrate höher. In der Studie war bei der PTA die Komplikationsrate sehr gering und der klinische Erfolg sehr hoch. Die Überlebensrate lag nach einem Jahr bei 85% und nach 2 Jahren bei 73%. Aus diesen Gründen kann man die PTA bei Patienten mit Diabetes Mellitus und kritischer Extremitätenischämie als primäres Verfahren wählen. Eine Kritik an der Studie ist, dass bei bisher ähnlichen Studien die primäre Offenheitsrate kleiner oder größer war. In einer anderen Studie war die Restenoserate höher, aber die Rate an Extremitätenherhalt veränderte sich nicht. Dieser Umstand wurde dadurch erklärt, dass die dauerhafte Offenheit der Unterschenkelgefäße nicht so wichtig erscheint als bei Erkrankungen der Koronararterien, der Karotiden oder der Nierenarterien.(40)

Bei Diabetes Patienten tritt die PAVK weiter distal auf und ist gekennzeichnet durch lange, höhergradige, kalzifizierende Stenosen mit einer höheren Rate an Verschlüssen. In einer ähnlichen Studie beobachtete man eine größere Anzahl an arteriellen Verschlüssen, aber das klinische Outcome war gleichwertig. Man nimmt an, dass die langstreckigen Stenosen bei Diabetikern das Outcome maßgeblich beeinflussen und die Anzahl an Okklusionen eine untergeordnete Rolle spielen.(40)

Hypertension ist ein Risikofaktor für pAVK. Die Wirkung einer antihypertensiven Therapie auf die peripher arterielle Verschlusskrankheit ist nicht bekannt. Aus diesem Grund wurde von der „Cochrane peripheral vascular diseases group“ eine randomisierte Kontrollstudien durchgeführt bei der entweder ein antihypertensives Medikament mit einem Placebo

verglichen wurde oder zwei antihypertensive Medikamente miteinander. Zusätzlich musste innerhalb des letzten Monats eine Intervention an der unteren Extremität durchgeführt worden sein. Es gab vier Studien. In der ersten wurde Ramipril mit einem Plazebo verglichen. Dabei traten bei Patienten, die Ramipril erhielten, signifikant seltener unerwünschte kardiale Ereignisse auf. In der zweiten Studie wurde Perindopril mit einem Plazebo verglichen. Dabei konnten Patienten mit Perindopril die schmerzfreie Gehstrecke verlängern. Der ABI bei diesen Patienten blieb unverändert und die maximale Gehstrecke wurde reduziert. Die dritte Kontrollstudie deutet darauf hin, dass Verapamil die Anzahl an Restenosen reduziert. In der vierten Studie wurde Patienten entweder das Thiaziddiuretikum Hydrochlorthiazid oder der Alpha-adrenorezeptor Blocker Doxazosin verabreicht und die Intima-Media Dicke von Arterien beurteilt. Dabei wurde kein Unterschied festgestellt. In welchem Ausmaß eine antihypertensive Therapie die peripher arterielle Verschlusskrankheit beeinflusst kann aufgrund der geringen Anzahl an Studie nicht beurteilt werden.(41)

Viele Patienten mit einer PAVK erhalten eine Statintherapie. Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase. Dadurch senken sie die Serumkonzentration von Cholesterin. Das LDL-Cholesterin wird um 40% gesenkt, Triglyzeride werden gesenkt und das HDL-Cholesterin wird gesteigert. (42) Eine Statintherapie soll indirekt die Entstehung von Arteriosklerose verlangsamen und arteriosklerotische Plaques stabilisieren.(43)

Eine amerikanische Studie untersuchte, ob eine Statintherapie bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie nach einer endovaskulären Intervention das klinische Outcome verbessert. Es war eine retrospektive Studie in die 646 Patienten mit kritischer Extremitätenischämie eingeschlossen waren. Bei allen Patienten wurde eine endovaskuläre Intervention durchgeführt. Therapieverfahren waren eine primäre PTA, eine PTA mit sekundärem Stenting oder eine Atherektomie. Danach wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt. Bei der einen Gruppe wurde eine Statintherapie durchgeführt, bei der anderen nicht. Der Schweregrad war, gemessen an den TASC Kriterien, bei beiden Gruppen gleichwertig. Läsionsstellen waren die A. iliaca, die A. femoralis, die A. poplitea und die A. tibialis. In der Statin-Gruppe war die Anzahl der Begleiterkrankungen und Behandlungen höher. Dazu zählten Diabetes Mellitus, koronare Herzkrankheit, kongestive Herzfehler, überlebter Myokardinfarkt und koronarer Bypass. Trotzdem war nach 24 Monaten die Statin-Gruppe in Bezug auf die Primäre sowie sekundäre Offenheitsrate, dem Extremitätenerhalt und dem Gesamtüberleben signifikant besser. Aufgrund dieser Daten wird bei allen Patienten mit kritischer Extremitätenischämie eine Statintherapie empfohlen.(44)

Der Nachteil der Studie ist, dass neben der perkutanen transluminalen Angioplastie andere Therapieverfahren durchgeführt wurden und nicht nur isolierte Läsionen der Unterschenkelgefäße therapiert wurden. In einer anderen Studie wurde das Outcome nach einer endovaskulären Intervention an der A. tibialis untersucht. In dieser Studie konnte keine Korrelation zwischen einer Statintherapie und Extremitätenerhalt festgestellt werden.(44)

Zusammenfassend wurde bei dieser Studie eine signifikante Verbesserung in Bezug auf die Fontaine-Klassifikation, die Gehstrecke und dem ABI festgestellt. Somit konnte der Erfolg der PTA an Unterschenkelgefäßen auf das Langzeitoutcome bei kritischer Extremitätenischämie eindeutig bestätigt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2010. p. 767.
2. Classen D, Kochsiek. Innere Medizin. München: Urban & Fischer, 2009. p. S. 209
3. Heuschmid M, Ketelsen D, Brechtel K. [Advanced interventional techniques and therapies in the treatment of peripheral artery disease below the knee]. *Rofo*. 2012 Jul;184(7):607-17. Epub 2012 Mar 17. German.
4. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsgesellschaft; 2008. p. 1850ff.
5. Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. p. S. 703
6. Classen D, Kochsiek. *Innere Medizin*. München: Urban & Fischer; 2009. p. S. 243.
7. CREAGER A, Loscalzo J, V. D. *Vascular Medicine*. Saunders; 2006. p. S.106.
8. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 May;25(5):894-9.
9. Classen D, Kochsiek. *Innere Medizin*. München: Urban & Fischer; 2009. p. S.243
10. Keaney JF Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med*. 2000 Aug-Oct;21(4-5):99-166.
11. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, Baker HL Jr, O'Fallon WM, Wievers DO. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*. 1990 May;21(5):707-14.
12. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan 14;279(2):119-24.
13. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Sep;14 Suppl 2:E1-40.
14. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, Blumenthal RS, Wasserman BA, Tsai MY, et al. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 21;56(13):1034-41.
15. Classen D, Kochsiek. *Innere Medizin*. München: Urban & Fischer, 2009. p. S. 210
16. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
17. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296
18. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001 Oct 13; 358(9289):1257-64
19. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin: Walter de Gruyter; 2004. p. S.946.
20. Lange SF, Trampisch HJ, Pittrow D, Darius H, Mahn M, Allenberg JR, et al. Profound influence of different methods for determination of the ankle brachial index on the prevalence estimate of peripheral arterial disease. *BMC Public Health*. 2007;7:147.
21. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2010. p. 768.

- 22 Dohmen, A; Eder, S; Euringer, W; Zeller, T; Beyersdorf, F, Chronic Critical Limb Ischemia, *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(6): 95-101; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0095
- 23 Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2010. p. 769.
- 24 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):e463-654.
- 25 Conte MS. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) and the (hoped for) dawn of evidence-based treatment for advanced limb ischemia. *J Vasc Surg*. 2010 May;51(5 Suppl):69S-75S.
- 26 Kasapis C, Gurm HS. Current approach to the diagnosis and treatment of femoral-popliteal arterial disease. A systematic review. *Curr Cardiol Rev*. 2009 Nov;5(4):296-311.
- 27 Kaufmann, GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. München: Urban & Fischer; 2006. p. 255.
- 28 Keeling AN, Khalidi K, Leong S, Wang TT, Ayyoub AS, McGrath FP, Athanasiou T, Lee MJ. Below knee angioplasty in elderly patients: predictors of major adverse clinical outcomes. *Eur J Radiol*. 2011 Mar;77(3):483-9. Epub 2009 Sep 17.
- 29 Wikipedia. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Stent>
- 30 Mwitpatayi 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):461-9.
- 31 Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MG. Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. *Radiology*. 2001 Oct;221(1):137-45.
- 32 Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther*. 2006 Dec;13(6):701-10.
- 33 Klinikum St. Marien Amberg URL:<http://www.klinikum-amberg.de/index.php?id=bypass-operationena>.
- 34 Tscheliessnigg K, Uranüs S, Pierer G. *Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie*. Wien: Wilhelm Maudrich; 2005. p. 169.
- 35 Becker F, Robert-Ebadi H, Ricco JB, Setacci C, Cao P, de Donato G. Chapter I: Definitions, epidemiology, clinical presentation and prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011 Dec;42 Suppl 2:S4-12.
- 36 Jörneskog G. Why critical limb ischemia criteria are not applicable to diabetic foot and what the consequences are. *Scand J Surg*. 2012;101(2):114-8.
- 37 Faglia E, Dalla Paola L, Clerici G, Clerissi J, Graziani L, Fusaro M, et al. Peripheral angioplasty as the first-choice revascularization procedure in diabetic patients with critical limb ischemia: prospective study of 993 consecutive patients hospitalized and followed between 1999 and 2003. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Jun;29(6):620-7. Epub 2005 Mar 28.
- 38 Schmidt A, Ulrich M, Winkler B, Kläeffling C, Bausback Y, Bräunlich S, et al. Angiographic patency and clinical outcome after balloon-angioplasty for extensive

infrapopliteal arterial disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Dec 1;76(7):1047-54. doi: 10.1002/ccd.22658.

39 Scatena A, Petruzzi P, Ferrari M, Rizzo L, Cicorelli A, Berchiolli R, et al. Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions. *Int J Low Extrem Wounds.* 2012 Jun;11(2):113-9. Epub 2012 Jun 3.

40 Ryu HM, Kim JS, Ko YG, Hong MK, Jang Y, Choi DH. Comparison of clinical outcome of infrapopliteal angioplasty between Korean diabetic and non-diabetic patients with critical limb ischemia. *Circ J.* 2012;76(2):335-41. Epub 2011 Nov 23.

41 Lane DA, Lip GY. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7

42 Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold, 2010. p. 677-678

43 Wikipedia. URL: <http://de.wikipedia.org/wiki/Statin>

44 Aiello FA, Khan AA, Meltzer AJ, Gallagher KA, McKinsey JF, Schneider DB. Statin therapy is associated with superior clinical outcomes after endovascular treatment of critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2012 Feb

Lebenslauf

1. Persönliche Daten

Name: **MARCUS MOSER**
Geburtsdatum : 5.10.1987
Geburtsort: Schwarzach im Pongau
Familienstand: ledig
Anschrift: 5500 Bischofshofen, Gasteinerstrasse 27
E-Mail: marcus.moser@stud.medunigraz.at

2. Schulausbildung

1994 – 1998 Volksschule Bischofshofen
1998 – 2006 Privatgymnasium St. Rupert, Bischofshofen

3. Studium

Oktober 2007 Inskription Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
Juli 2008 Absolvierung des 1. Studienabschnitts
April 2012 Absolvierung des 2. Studienabschnitts
Februar 2013 Absolvierung des 3. Studienabschnitts

Oktober 2007 Inskription Zahnmedizin an der Medizinischen Universität Graz
November 2008 Absolvierung des 1. Studienabschnitts

4. Famulatur

September 2008 Unfallchirurgie, Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus, 4 Wochen
Februar 2009 Unfallchirurgie, Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus, 2 Wochen
September 2009 Unfallchirurgie, Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus, 4 Wochen
Februar 2010 Allgemeinchirurgie, Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus, 2 Wochen
September 2010 Innere Medizin, Kardinal Schwarzenbergsches Krankenhaus, 4 Wochen
August 2011 Neurochirurgie, Kantonsspital Luzern, 5 Wochen

5. Praktisches Studienjahr

- | | |
|-------------------------|--|
| 02.07.2012 – 12.08.2012 | 1. Fächergruppe: Gefäßchirurgie, Klinikum Traunstein |
| 13.08.2012 – 21.09.2012 | 2. Fächergruppe: Innere Medizin: Kardiologie, Klinikum Traunstein |
| 01.10.2012 – 07.11.2012 | 3. Fächergruppe: HNO Klinik, LKH Graz |
| 08.11.2012 – 12.12.2012 | 5 Wochen Pflichtfamulatur in einer allgemeinmedizinischen Lehrpraxis |

