

# Diplomarbeit

## Lipidparameter und ihr Zusammenhang mit der Entwicklung einer Restenose nach Stenting der Arteria femoralis superficialis

Eingereicht von  
Peter Rief  
Matrikelnummer  
0310994

zur Erlangung des akademischen Grades

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

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung der Betreuer

**Dr.med.univ. Thomas Gary**  
**Ao.Univ.-Prof.Dr.med.univ. Marianne Brodmann**

Ort, Datum.....

Unterschrift

## 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.

Graz, am .....

Unterschrift

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	8
Abstract in Englisch.....	9
Abstract in Deutsch.....	10
1.0 Atherosklerose.....	12
1.1 Definition und Einteilung.....	12
1.2 Response to injury Hypothese.....	13
1.3 Plaquemorphologie.....	14
1.4 Prädilektionsstellen atherosklerotischer Plaques.....	14
1.5 Komplizierte atherosklerotische Läsion und Folgen.....	15
2.0 Risikofaktoren für atheromatöse Läsionen.....	15
3.0 Lipide.....	17
3.1 Cholesterin.....	17
3.2 Triglyceride.....	17
3.3 HDL-Cholesterin.....	18
3.4 LDL-Cholesterin.....	18
3.5 Lipoprotein(a).....	18
3.6 Apolipoproteine.....	19
4.0 Apolipoprotein B.....	20
5.0 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	21
5.1 Übersicht.....	21
5.2 Verteilung der pAVK.....	21
5.3 Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine.....	22
5.4 Klinische Manifestationsformen der pAVK.....	23
5.5 Diagnostik der pAVK.....	23
5.5.1 Anamneseerhebung, Inspektion und Palpation.....	23
5.5.2 Nicht-invasive apparative Diagnostik.....	24
5.5.2.1 ABI (Ankle-Brachial-Index).....	24
5.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihr Einfluss auf das Verteilungsmuster bei pAVK Patienten.....	25

6.0 Therapie der pAVK.....	26
6.1 Sekundäre Prävention.....	26
6.2 Bewegungstherapie.....	27
6.3 Lumeneröffnende Maßnahmen.....	27
6.4 PTA.....	27
6.5 Arterielle Gefäßstents.....	28
6.6 Alternative Rekanalisationsverfahren.....	29
6.7 Chirurgische Möglichkeiten.....	29
6.8 Pharmakologische Therapie.....	30
7.0 Mögliche Mechanismen der Entwicklung einer Reobstruktion nach Stentimplantation.....	30
7.1 Stentrestenose bei KHK.....	31
7.1.1 Periphere CD34+ Zellzahl und Risiko einer Instentrestenose nach koronarem Stenting bei KHK Patienten.....	31
7.1.2 Neutrophilen - Aktivierung nach koronarer Stentimplantation bei KHK Patienten.....	32
7.1.3 Lp(a) Spiegel und koronare Stent-Restenose.....	32
7.2 Reobstruktion nach PTA und/oder Stentimplantation bei PAVK (periphere Gefäße).....	33
7.2.1 Lp(a) und Restenose nach PTA im femoropoplitealen Bereich bei Typ II Diabetikern.....	34
7.2.2 Gefäßentzündung nach PTA und ihr Zusammenhang mit der Entwicklung einer Restenose.....	35
7.2.3 Die Rolle des Gerinnungssystems nach PTA und Stentimplantation bei pAVK Patienten .....	36
7.2.4 Plasma – Heparin - Cofaktor II Aktivität und der Zusammenhang mit der Entwicklung einer Stentrestenose im femoropoplitealen Gefäßsegment.....	36
7.2.5 E-Selektin und Restenose nach PTA im femoropoplitealen Segment sowie ein möglicher Zusammenhang mit dem Ser128Arg Genotyp.....	37
7.2.6 Rauchen und 1-Jahres-Restenose bei pAVK Patienten.....	38

7.2.7 Hochdosis vs. Niedrigdosis ASS bei Patienten nach PTA der Arteria femoralis superficialis .....	39
8.0 Lipidparameter und ihr Zusammenhang mit der Entwicklung einer Restenose nach Stenting der Arteria femoralis superficialis.....	40
8.1 Einführung.....	40
8.2 Methodik.....	41
8.3 Eingriffe.....	41
8.4 Follow up.....	42
8.5 Laborparameter.....	42
8.6 Statistische Analysen.....	43
8.7 Ergebnisse.....	43
8.8 Entwicklung einer Reobstruktion.....	45
8.9 Entwicklung einer Reocclusion.....	46
8.10 Diskussion der Ergebnisse.....	47
9.0 Literaturverzeichnis.....	50

## Abkürzungen:

A : Arteria

Aa. : Arteriae

ABI: Ankle brachial Index

AFS: Arteria femoralis superficialis

Apo : Apolipoprotein

ASS: Azetylsalizylsäure

ATA: Arteria tibialis anterior

ATP: Arteria tibialis posterior

AVK: arterielle Verschlusskrankheit

CD: cluster of differentiation (Oberflächenantigen)

CRP: c-reaktives Protein

DM: Diabetes mellitus

Etc. : et cetera

EVR: endovasculäre Rekanalisation

HbA1c: Glykohämoglobin

HC II: Heparin-Cofaktor II

HDL: high density lipoprotein

IDL: Intermediate Density Lipoprotein

KHK: koronare Herzkrankheit

LAD: left anterior descending

LDL: low density lipoprotein

Lp(a): Lipoprotein a

MCP-1: Monozyten-chemotaktische-Protein-1

M-GCSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor

mg: Milligramm

mg/dl: Milligramm pro Deziliter

mg/d: Milligramm pro Tag

mmol/l: Millimol pro Liter

mmHg: Millimeter Quecksilbersäule

mox-LDL: minimal oxidierte low density lipoprotein

N: Anzahl der Probanden oder Patienten

P: Eintrittswahrscheinlichkeit

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PAOD: peripheral artery occlusive disease

PCI: Percutaneous coronary intervention

PTA: perkutane transluminale Angioplastie

PTFE: Polytetrafluoroethylen

r-tPA: Gewebs-Plasminogen-Aktivator

SAA: Serum-Amyloid A

v.a.: vor allem

VLDL: very low density lipoproteins

WHO: world health organization

zAVK: zentrale arterielle Verschlusskrankheit

z.B.: zum Beispiel

## Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Patientencharakteristika.....	44
Tabelle 2: Entwicklung einer Reobstruktion.....	45
Tabelle 3: Entwicklung einer Reocclusion.....	46

-

## Zusammenfassung

Die pAVK ist eine sehr häufige Manifestationsform der Atherosklerose. Sie nimmt mit dem Alter zu und kann Ursache für die Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie sein, welche eine hohe Mortalität hat. Hyperlipidämie ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK.

Bei pAVK - Patienten ist das befallene Gefäßsegment stark abhängig von den vorherrschenden Risikofaktoren. Patienten mit Hyperlipidämie haben ihre Gefäßläsionen vornehmlich proximal des Kniegelenks (am Oberschenkel). Speziell atherosklerotische Läsionen in der AFS sind von großer praktischer Bedeutung, da diese nach endovaskulärer Therapie eine hohe Wiederverschlußrate („Reobstruktionsrate“) haben.

Die endovaskuläre Therapieform hat sich in den letzten Jahren als Standardtherapieform bei pAVK - Patienten etabliert. Sowohl nach Ballonangioplastie, als auch nach Stentimplantation, entwickeln jedoch viele Patienten Reobstruktionen im Therapiegebiet.

Das Ziel unserer Untersuchung war nun, Risikofaktoren aus dem Lipidstoffwechsel (Apolipoproteine) in Zusammenhang mit der Entstehung einer Reobstruktion nach Stentimplantation der AFS zu bringen. Aus diesem Grund haben wir Patienten nach Stenting der AFS prospektiv in eine Studie eingeschlossen und 3, 6 und 12 Monate nach Stenting Ultraschalluntersuchungen hinsichtlich Auftreten einer Reobstruktion durchgeführt.

Es ließ sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten atherogenen Lipoproteinen und der Entwicklung einer Reobstruktion nach endovaskulärer Therapie nachweisen. Wir schließen daraus, dass die Lipidparameter bei pAVK - Patienten einer optimalen Therapie bedürfe. Eine Kontrolle dieser und bei Bedarf eine Therapieoptimierung scheint bei all diesen Patienten speziell nach Stenting der AFS indiziert.

## Abstract in English

*Background:* High levels of Apo B containing lipoproteins are a risk factor for the development of major vascular events. In peripheral arteries so far only elevated levels of Lp(a) are regarded as a risk factor for the development of re-obstruction and re-occlusion after endovascular treatment. The aim of our prospective study was to evaluate the association between plasma lipoproteins and the development of instent reobstruction in patients with PAOD and endovascular treatment with stent implantation in the superficial femoral artery.

*Methods:* We included 139 patients (77 males, 62 females) with a mean age of 72 years with secondary stenting of the superficial femoral artery in our study. Plasma lipoproteins were measured three months after stentimplantation. Instent reobstruction was assessed with duplex scan of the superficial femoral artery 3, 6, and 12 months after stent implantation. A reobstruction was considered as hemodynamically relevant when stenosis grade was > 50%.

*Results:* Sixty-four out of 139 patients did not develop hemodynamically relevant re-obstruction in the stent area and three patients were lost to follow up. The remaining 72 patients developed restenosis > 50% after stent implantation in the superficial femoral artery during one year of follow up, ten of them had a stentocclusion. In the patients developing a restenosis the mean apo B level was 105.8 mg/dl versus 94.9 mg/dl in patients not developing re-obstruction ( $p < 0.05$ ). Patients with no re-obstruction had higher HDL cholesterol levels compared to patients with re-obstruction (mean level 39.7 mg/dl versus 34.7 mg/dl,  $p < 0.05$ ). Patients with a stent occlusion ( $n=10$ ) had statistically significant higher levels of plasma cholesterol (234.1 mg/dl versus 185.9 mg/dl,  $p < 0.05$ ), apo B (135.3 mg/dl versus 99.8 mg/dl,  $p < 0.05$ ), LDL cholesterol (160.3 mg/dl versus 113.6 mg/dl,  $p < 0.05$ ), and LDL apo B (115.5 mg/dl versus 82.4 mg/dl,  $p < 0.001$ ) than patients with re-obstruction of 75-99% ( $n=28$ ).

*Conclusion:* We conclude that changes in the lipid profile could be a major reason for the development of re-obstruction and stent-occlusion after stenting of the superficial femoral artery. Lipid lowering therapy and monitoring of lipid

parameters should be a standard procedure in all patients with PAOD, especially in those after endovascular treatment with stent implantation.

## **Abstrakt auf Deutsch**

*Hintergrund:* Ein hoher Apolipoprotein B Spiegel wird als Risikofaktor für die Entstehung von arteriellen Gefäßereignissen angesehen. Bis jetzt wurden für das periphere Gefäßsystem bezüglich des Lipidstoffwechsels nur erhöhte Spiegel an Lp(a) als Risikofaktoren für die Entwicklung von Restenosen und Reobstruktionen nach endovaskulärer Intervention beschrieben. Das Ziel unserer Studie war nun, Lipidparameter im Plasma sowie Plasma - Lipoproteine und Plasma-Apolipoproteine und deren mögliche Verbindung mit der Entstehung von Instent-Restenosen und Stentverschlüssen bei Patienten mit pAVK nach erfolgter endovaskulärer Therapie mit Stentimplantation in einer prospektiven Studie zu untersuchen. In unserer Studie haben wir nur Patienten mit Stenting der AFS eingeschlossen, da die Restenose nach Stentimplantation in diesem Gebiet ein häufiges klinisches Problem darstellt und dieses bisher nicht ausreichend gelöst werden konnte.

*Methodik:* Insgesamt wurden 139 Patienten (77 männliche/ 62 weibliche) mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren nach sekundärem Stenting der AFS in unsere Studie eingeschlossen. Die Plasma-Lipidwerte wurden 3 Monate nach der Stentimplantation bestimmt, die Mittelwerte, und bei nicht normalverteilten Werten der Median, wurden an Geschlecht, Alter, Total-Cholesterin, Total-Triglyceride und Statintherapie in einem binär logistischen Regressions-Modell statistisch angepasst. Das Auftreten einer Instent-Restenose wurde mittels Duplex-Sonographie der AFS untersucht. Diese Ultraschalluntersuchungen wurden 3, 6 und 12 Monate nach der Stentimplantation durchgeführt. Eine Stenose wurde als hämodynamisch relevant erachtet, wenn der Stenosegrad >50% betrug.

*Ergebnisse:* 64 Patienten entwickelten keine Reobstruktion im Stentgebiet und 3 Patienten konnten den Nachuntersuchungen nicht folgen und waren somit „lost to follow up“. 72 Patienten entwickelten innerhalb eines Jahres nach Stentimplantation der AFS eine Restenose >50%, 10 von diesen 72 Patienten

entwickelten einen Stentverschluß. Bei den Patienten, die eine Restenose entwickelten lag der durchschnittliche Apolipoprotein B Spiegel bei 105.8 mg/dl. Bei Patienten, die keine Reobstruktion entwickelten, war dieser 94.9 mg/dl ( $p$  Wert  $< 0.05$ ). Die Patienten ohne Reobstruktion hatten signifikant höhere HDL-Cholesterin Spiegel (Durchschnitts-Spiegel 39.7 mg/dl vs. 34.7 mg/dl bei Patienten mit Reobstruktion,  $p$  Wert  $< 0.05$ ). Weiters teilten wir die Patienten, die eine Restenose entwickelten, in 2 Gruppen: eine Gruppe mit 28 Patienten mit hochgradiger Reobstruktion (75% bis 99%) und eine Gruppe mit 10 Patienten mit Stentverschluß. Jene Patienten, die einen Stentverschluß entwickelten, hatten statistisch signifikant höhere Plasma-Cholesterin-Spiegel (234.1 mg/dl versus 185.9 mg/dl,  $p$  Wert  $< 0.05$ ), Plasma Apolipoprotein B-Spiegel (Durchschnittswert 135.3 mg/dl versus 99.8 mg/dl,  $p$  Wert  $< 0.05$ ), LDL-Cholesterin-Spiegel (Durchschnittswert 160.3 mg/dl versus 113.6 mg/dl,  $p$  Wert  $< 0.05$ ) und LDL Apolipoprotein B-Spiegel (Durchschnittswert 115.5 mg/dl versus 82.39 mg/dl,  $p$  Wert  $< 0.001$ ).

*Schlußfolgerung:* Veränderungen des Lipidprofils scheinen ein maßgebender Grund für die Entstehung von Reobstruktionen und Stentverschlüssen nach Stentimplantation der AFS zu sein. Eine lipidsenkende Therapie (z.B.: mit Statinen) und eine Überwachung der Lipidparameter sollte für alle Atherosklerose - Patienten mit Beteiligung des peripheren Gefäßsystems Standard sein. Dies gilt besonders für Patienten nach endovaskulärer Therapie mit Stentimplantation.

# 1. Atherosklerose

## 1.1 Definition und Einteilung

Die Gefäßwand ist dreigeschichtet und besteht von Innen nach Außen aus einer Intima, einer Media sowie einer Adventitia. Die WHO-Definition der Atherosklerose lautet: „Unter Atherosklerose versteht man eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“<sup>1</sup>. Bei der Atherosklerose kommt es weiters zu einer Gefäßwandverdickung und -verfestigungen sowie zu einem Elastizitätsverlust. Dies alles führt schlußendlich zu einer Lumeneinengung.

Es werden 3 Formen der Atherosklerose unterschieden<sup>1</sup>:

- Atherosklerose
- Mönckeberg-Mediasklerose
- Arteriolosklerose

Die Atherosklerose, mit den durch sie entstehenden Folgekrankheiten, ist die häufigste Todesursache von Über-30jährigen in den westlichen Industrieländern<sup>1</sup>.

Zur Pathogenese der Atherosklerose bestehen mehrere derzeit gültige Theorien:

-Filtrationstheorie: Lipide werden aus dem Blut in die Intima filtriert und dort angereichert.

-Perfusionstheorie: Lipide aus der Blutbahn werden durch die Gefäßwände in die Lymphkapillaren der Adventitia transportiert.

-thrombotische Theorie: Intimaveränderungen werden durch aufgenommenes thrombotisches Material verursacht.

-Endothelläsionstheorie: auf Endothelläsionen aggregieren Thrombozyten, welche dann Wachstumsfaktoren für glatte Muskelzellen sezernieren.

-monoklonale Theorie: Klone glatter Muskelzellen proliferieren tumorähnlich in der Arterienwand.

-Response-to-injury-Hypothese:

Diese ist die derzeit anerkannteste. Sie gibt eine anschauliche, mehrphasige Erklärung zu den polyätiologischen Abläufen, die zur Entwicklung der Atherosklerose führen.

## **1.2. Response-to-injury-Hypothese**

In der Response to injury Theorie wird anfangs eine „Initiale Phase“ beschrieben. In dieser entwickelt der Patient, bedingt durch vaskuläre Risikofaktoren, eine endotheliale Dysfunktion. Durch diese kommt es zum Einstrom von Lipoproteinen in die Intima, vor allem von LDL und ApoB-hältigen Lipoproteinen. HDL kann aus dem Gewebe Cholesterin übernehmen und in die Zirkulation rücktransportieren. Geschieht dies nicht, kann LDL von metabolischen Abbauprodukten (wie z.B. Sauerstoffradikalen) oxidiert werden. Es entsteht mox-LDL.

In der auf diese „Initiale Phase“ folgenden „Inflammatorischen Phase“ kommt es zu einer Akkumulation von mox-LDL. Dieser Prozeß führt durch Chemokine von Endothelzellen zur Einwanderung von Monozyten und T-Lymphozyten aus dem Blut.

Danach folgt die Phase der „Schaumzellbildung“. In dieser wird mox-LDL durch Enzyme, wie der Myeloperoxidase, der Sphingomyelinase und der sekretorischen Phospholipase, aber auch durch Sauerstoff aus den Endothelzellen und aus den Monozyten hoch oxidiert. Monozyten werden in weiterer Folge durch M-GCSF in Makrophagen umgewandelt. Deren Scavenger-Rezeptor kann hochoxidiertes LDL rasch aufnehmen. So entstehen aus Makrophagen Schaumzellen. Wenn diese zugrunde gehen, hinterlassen sie eine zunehmende Menge freier, zum Teil hochgradig oxidierter, Lipide.

Als nächster Schritt folgt die Bildung des „fibrösen Plaques“. Die oben ausgeführten Veränderungen in der Intima führen dazu, dass zahlreiche Lymphozyten einwandern. Die Produktion von  $\gamma$ -Interferon erfolgt durch T-Lymphozyten und Makrophagen und fördert die entzündliche Reaktion im Plaque. Die dabei ausgeschütteten Zytokine und Wachstumsfaktoren, wie z.B. Interleukin-

6, fördern die Einwanderung glatter Muskelzellen und deren Proliferation. So entsteht der „fibröse Plaque“.

Als nächste Stufe folgt die Bildung des „Komplizierten Plaque“. Der Plaque wird zunehmend instabil, da die glatten Muskelzellen aufgrund von  $\gamma$ -Interferon zu wenig extrazelluläre Matrix produzieren. Außerdem wird die Instabilität durch Proteinase aus Makrophagen gefördert. Es steigt die Gefahr der Ulzeration des Plaques. Die auf diese Phase folgende Verkalkung des Plaques mittels Kalziumphosphatablagerungen scheint ein aktiver und gut regulierter Prozess zu sein<sup>2</sup>.

### **1.3 Plaquemorphologie**

Morphologisch besteht der atherosklerotische Plaque aus einem in der Intima fokal erhabenen Anteil, der zentral einen Lipidkern enthält. Dieser besteht vorwiegend aus Cholesterin und Cholesterinester und hat größtenteils eine fibröse Kappe. Der Plaque ist makroskopisch ein weißer bis weißgelber Herd, der sich in das Arterienlumen vorwölben. Der zum Lumen gerichtete Anteil ist hart und weiß (die fibröse Kappe). In der Tiefe des Plaques findet sich der gelbe Lipidkern, der entsprechend der griechischen Bezeichnung „Atherom“ namensgebend für diese Veränderung wurde.

Histologisch zeigt sich die Zusammensetzung des atherosklerotischen Plaques wie folgt:

Glatte Muskelzellen, Monozyten/Makrophagen und andere Leukozyten, weiters Kollagen, elastische Fasern und Proteoglykane, sowie intra- und extrazelluläre Lipidablagerungen.

### **1.4 Prädilektionsstellen atherosklerotischer Plaques**

Man kann je nach Ort der atherosklerotischen Läsion folgende Verteilungstypen einteilen:

- Zentraler Typ (Bauchaorta distal der Nierenarterienabgänge, thorakale Aorta)
- Peripherer Typ (vornehmlich Herz, Gehirn und Nieren sind von der Organatherosklerose betroffen)

-Ausbreitungstyp

- zentrifugaler Typ: Manifestation zuerst in der Aorta, fortschreitend in die Peripherie
- zentripedaler Typ: Atherosklerose beginnt in der Peripherie und in weiterer Folge nach zentral fortschreitend; meist bei der diabetischen Mikroangiopathie zu beobachten

### **1.5 Komplizierte atherosklerotische Läsion und Folgen**

Die komplizierte Läsion zeigt diffuse Verkalkungen, die die Arterien zu starren Röhren umwandelt. Ulzerationen der Plaqueoberfläche führen dazu, dass der hoch thrombogene Fettbrei mit dem Blutstrom verschleppt wird und so Embolien verursacht (Cholesterinkristallembolien). Hämorrhagien entstehen, wenn die dünne fibröse Kappe rupturiert. In schweren Fällen, v.a. in großen Arterien, kommt es neben den intimalen Veränderungen auch zu Störungen im Bereich der Media mit Atrophie und Verlust der elastischen Fasern. Die Folge ist eine progressive Wandschwächung mit aneurysmatischer Ausweitung<sup>2</sup>.

Klinisch hat der Atherosklerosepatient initial keine Symptome. Bei fortgeschrittener Krankheit ist die Klinik dann abhängig von der Lokalisation und dem Organbefall der Atherosklerose<sup>3</sup>.

## **2.0 Risikofaktoren für atheromatöse Läsionen**

Bei den Risikofaktoren für Atherosklerose differenziert man genetische Faktoren von Umweltfaktoren.

Zu den genetisch determinierten Faktoren zählen:

- erhöhte LDL/VLDL- Spiegel
- reduzierte HDL-Spiegel
- erhöhte Lp(a)-Spiegel
- Homozysteinämie
- Diabetes mellitus
- Adipositas

- Geschlecht

Zu den größtenteils beeinflussbaren Umweltfaktoren zählen folgende Faktoren:

- fettreiche Ernährung
- Nikotinabusus
- Niedrige Antioxidantienpiegel
- Bewegungsmangel
- Infektionen (z.B.: Chlamydien, Zytomegalievirus)<sup>4</sup>

Die Risikofaktoren werden auch nach erster und zweiter Ordnung eingeteilt:

Risikofaktoren erster Ordnung sind:

- Hypertonie
- Fettstoffwechselstörungen, Hyperlipidämie und Hypo-HDL-ämie
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- Alter
- Geschlecht

Risikofaktoren zweiter Ordnung sind:

- Adipositas
- Hyperurikämie
- Stress
- Bewegungsmangel
- Hormonelle Faktoren
- Familiäre Konstitution<sup>5</sup>

## **3.0 Lipide**

### **3.1 Cholesterin**

Für die Erforschung des Cholesterins wurden bereits viele Nobelpreise vergeben. Im Körper wird Cholesterin ubiquitär synthetisiert, es ist ein essentieller Bestandteil von Zellmembranen und von Lipoproteinen. Weiters ist Cholesterin der Vorläufer für die Synthese der Steroidhormone und Gallensäuren. Da der Sterolring des Cholesterinmoleküls nicht mehr abgebaut werden kann, ist es notwendig, das peripher synthetisierte oder im Darm resorbierte Cholesterin zur Leber zu transportieren. Dort wird es zu einem Teil in Gallensäuren umgewandelt, zum anderen Teil wird Cholesterin unverändert über die Galle im Darm ausgeschieden. Im Plasma liegt Cholesterin zu 25-40% als „freies“ (unverestertes) und zu 60-75% als mit ungesättigten Fettsäuren verestertes Cholesterin vor. Beide Formen werden in der Routinediagnostik gemeinsam als Gesamt-Cholesterin bestimmt.

Da es im Plasma nur gering wasserlöslich ist, wird Cholesterin ausschließlich als Komplex mit Apolipoproteinen transportiert. Der Hauptteil wird in der LDL-Fraktion, der Rest in der HDL- und VLDL-Fraktion und nur geringe Mengen in den Chylomikronen transportiert <sup>6</sup>.

### **3.2 Triglyceride**

Sie sind Ester von Glycerin mit drei Fettsäure-Resten. Sie werden, so wie Cholesterin, im Plasma wegen ihrer schweren Löslichkeit in wässrigem Milieu nur an Apolipoproteine gebunden, transportiert. Triglyceridreiche Lipoproteine sind Chylomikronen und VLDL. Chylomikronen transportieren die exogenen, aus der Nahrung resorbierten Triglyceride, die VLDL hingegen die endogenen Triglyceride. Der Referenzbereich im Labor liegt bei  $\leq 150$  mg/dl (1.7 mmol/l)<sup>7</sup>.

### 3.3 HDL-Cholesterin

Rund 25% des Cholesterins im Serum wird in der HDL-Fraktion transportiert. Das HDL-Cholesterin stellt den nicht-atherogenen Cholesterinanteil dar. In einer Vielzahl von epidemiologischen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass niedrige HDL Werte mit dem Auftreten der koronaren Herzkrankheit (also einer Manifestationsform der Atherosklerose) assoziiert sind. Werte  $>54$  mg/dl haben einen protektiven Effekt. Die HDL Werte werden von vielen Faktoren beeinflusst. Solche Faktoren sind z.B. Rauchen, Bewegung, Hormone, Geschlecht und Alter. Der Referenzbereich im Labor liegt bei  $\geq 35$  mg/dl (0.9 mmol/l) <sup>8</sup>.

### 3.4 LDL-Cholesterin

Etwa 70% des im Plasma zirkulierenden Cholesterins findet sich in der LDL-Klasse. Die LDL-Partikel tragen wesentlich zur Bildung atherosklerotischer Plaques bei. Mit Hilfe der Friedewald-Formel kann man näherungsweise das LDL-Cholesterin bestimmen:

$\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamt Cholesterin} - \text{Triglyceride}/5 - \text{HDL-Cholesterin (mg/dl)}$ <sup>9</sup>.

Für das tatsächliche Risiko einer Atherosklerose ist auch das Vorhandensein anderer Risikofaktoren neben hohem LDL-Cholesterin entscheidend. Daher wurden therapeutische Zielwerte für LDL-Cholesterin in Abhängigkeit von Komorbiditäten festgelegt<sup>10</sup>.

### 3.5 Lp(a)

Lp(a) ist ein Dimer, bestehend aus einem LDL-Molekül, welches über eine Disulfidbrücke an Apo(a) gebunden ist. Apo(a) weist eine ähnliche chemische Struktur wie Plasminogen auf, besitzt aber selbst keine proteolytische Aktivität. Lp(a) zeigt eine Ähnlichkeit mit LDL, scheint aber einen unabhängigen Stoffwechsel aufzuweisen. Bestätigt wird dies durch die Tatsache, dass diätetische Maßnahmen die Konzentration von LDL durchaus beeinflussen, diejenige von Lp(a) aber nicht. Auch lipidregulierende Medikamente haben auf Lp(a) keinen Einfluss. Lp(a) wird in atherosklerotischen Plaques gefunden und ist

ein von allen anderen Lipidparametern unabhängiger Risikofaktor für die KHK. Der Referenzbereich für Lp(a) im Labor liegt bei < 300 mg/l<sup>11</sup>.

### 3.6 Apolipoproteine

Die Lipoproteine sind Gemische aus meist mehreren Apolipoproteinen und verschiedenen Lipiden. Apolipoproteine spielen eine wichtige Rolle als Transportproteine der Lipide, als Rezeptorbindungsproteine, als Aktivatoren von lipolytischen Enzymen und auch als Vermittler anderer biologischer Funktionen. Klinische Relevanz besitzen vor allem Apo B und Apo A-I. Apo A-I und A-II stellen die Hauptapolipoproteine der HDL dar, Apo B die Hauptapolipoproteine der LDL. Die LDL enthalten Apo B<sub>100</sub>, diese Fraktion macht mehr als 95% des Proteinanteils aus. Apo B<sub>100</sub> ist in allen atherogenen Lipoproteinfraktionen [VLDL, IDL, LDL und Lp(a)] vorhanden. Es ist zu unterscheiden von Apo B<sub>48</sub>, welches nur in den Lipoproteinen intestinalen Ursprungs vorhanden ist<sup>12</sup>.

Auch sehr große prospektive Studien haben eine enge Beziehung zwischen Apo B und dem Auftreten einer KHK gezeigt<sup>13</sup>.

Die Apolipoprotein-Bestimmung bietet gegenüber der LDL-Bestimmung bezüglich Voraussage atherosklerotischer Endorganschäden einen großen Vorteil: Wegen der Triglyceridwerte (in der Friedewald Formel) setzt die Berechnung von LDL-Cholesterin Nüchternproben mit einer vorhergehenden Fastenzeit von ca. 8 Stunden voraus, die Apolipoprotein-Bestimmung hingegen liefert auch unmittelbar postprandial unverfälschte Daten.

Die Referenzbereiche der Apolipoproteine im Labor sind geschlechterspezifisch und liegen bei:

Apo A-I : ♂ 1.05 – 1.75 und ♀ 1.05 – 2.05g/l

Apo B : ♂ 0.6 – 1.4 und ♀ 0.55 – 1.3g/l <sup>14, 15</sup>

## 4.0 Apolipoprotein B

Die Anzahl der zirkulierenden atherogenen Lipoprotein-Partikel scheint eine größere Bedeutung für die Entwicklung der Atherosklerose zu haben, als der Wert des Gesamt-Cholesterins und des LDL-Cholesterins alleine<sup>16</sup>.

Jeder dieser atherogenen Lipoprotein-Partikel besitzt ein Molekül Apo B. Daraus ergibt sich, dass die Konzentration von Apo B sehr genau die Anzahl der zirkulierenden atherogenen Partikel wiedergibt. Jedes VLDL, IDL, LDL und Lp(a) besitzt somit ein Molekül Apo B<sub>100</sub><sup>17, 18</sup>. Jedes Chylomikron und Chylomikron-Remnant besitzt ein Molekül Apo B<sub>48</sub>.

Viele Studien zeigen, dass Apo B deutlich besser dazu geeignet ist, das kardiovaskuläre Risiko<sup>19</sup> wiederzugeben als dies durch LDL-Cholesterin erfolgt<sup>20</sup>.

Außer bei der Typ III Hyperlipoproteinämie, sind mehr als 90% vom gesamt Plasma-Apo B mit LDL-Partikeln verknüpft<sup>21, 22</sup>.

Man unterscheidet je nach Größe folgende LDL-Subklassen: very large LDL (LDL I), large LDL (LDL II) und small LDL (LDL III)<sup>17, 23</sup>. Welche Gruppe vorherrscht ist individuell unterschiedlich hat aber praktische Bedeutung. Entscheidend für die atherogene Wirkung der Fettpartikel scheint nämlich die Größe zu sein. Kleine LDL-Partikel können die Arterienwand deutlich leichter passieren als große LDL-Partikel<sup>24</sup>. Weiters haben sie eine größere Affinität zu den Glycoproteinen der Arterienwand<sup>25</sup>. Diese beiden Umstände zusammen verursachen die höhere Neigung zur Oxidation kleinerer LDL-Partikel<sup>26</sup>. LDL III ist die am meisten verbreitete Form bei Patienten mit Gefäßerkrankungen und die Reduktion dieser Werte ist mit klinischer Besserung assoziiert<sup>27</sup>.

## 5.0 PAVK

### 5.1 Übersicht

Die pAVK ist die häufigste arterielle Gefäßkrankheit. Meist ist bei den betroffenen Patienten eine generalisierte Atherosklerose (mit KHK und zAVK) vorhanden. Bei der pAVK ist in ca. 90% die untere, in 10% die obere Extremität befallen. Die pAVK kann als Einetagenerkrankung, aber auch als Mehretagenerkrankung auftreten<sup>28</sup>.

Die Prävalenz der pAVK steigt mit dem Alter. Bei Personen im Alter zwischen 38 und 59 Jahren beträgt diese 5.9%, 15.9% im Alter zwischen 60 und 69 Jahren und 33.8% bei Personen zwischen dem 70. und 82. Lebensjahr<sup>29</sup>.

Üblicherweise ist nur die Hälfte der älteren Patienten mit dokumentierter pAVK symptomatisch. Eine mögliche Ursache dieses Phänomens könnte die mangelhafte Mobilität dieser Altersgruppe sein. Dadurch können die Patienten den ischämischen Muskelschmerz nicht mehr auslösen. Die Immobilität kann durch Komorbiditäten wie Arthritis und Lungenerkrankungen zusätzlich verstärkt sein. Die Symptome werden aber auch oft fehlgedeutet und als vertebrale Beschwerden oder orthopädische Erkrankungen interpretiert. Häufig sind aber auch aufgrund der langsamen Krankheitsprogression gute arterielle Kollateralkreisläufe ausgebildet<sup>30</sup>.

### 5.2 Verteilung der pAVK

Man unterscheidet je nach Gefäßbefall folgende Untertypen:

-Beckentyp (Aorta / Aa.iliacae); betrifft 35% der pAVK Patienten. Der Patient beschreibt Beschwerden in Gesäß und Oberschenkel.

-Oberschenkeltyp (A.femoralis / A.poplitea); betrifft 50% der pAVK Patienten. Der Patient beschreibt Beschwerden in der Wade.

-Peripherer Typ (Unterschenkel- und Fußarterien); betrifft 15% der pAVK Patienten. Der Patient beschreibt Beschwerden in der Fußsohle.

-Abdomineller Aortentyp (Leriche-Syndrom); betrifft 1% der pAVK Patienten. Der Patient beschreibt Beschwerden in der Gluteal- und Beckenmuskulatur<sup>28</sup>.

Bei der AVK der oberen Extremität unterscheidet man den digitalen Typ, den Schultertyp und das Aortenbogensyndrom.

Der digitale Typ ist mit 70% der häufigste der AVK der oberen Extremität. Bei den Patienten lassen sich Stenosen oder Verschlüsse in den Fingerarterien objektivieren. Weiters zeigen sie Symptome, wie Kälteempfindlichkeit, schmerzhafte Rhagaden und Nekrosen an den Fingerkuppen sowie Wachstumsstörungen der Fingernägel und chronische Paronychien mit schlechter Heilungstendenz.

Rund 28% der Patienten mit AVK der oberen Extremitäten weisen Stenosen oder Verschlüsse der A. subclavia oder der A. axillaris auf. Es zeigen sich fehlende Pulse sowie eine Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen. Die Beschwerden sind oft gering ausgeprägt, allerdings zeigt sich bei den Patienten eine rasche Ermüdbarkeit der Arme bei Arbeiten über Kopf. Differentialdiagnostisch muss bei diesen Patienten, in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, auch an einen Befall im Rahmen einer entzündlichen Gefäßerkrankung (Vaskulitis) gedacht werden.

Das Aortenbogensyndrom ist mit 1-2% die seltenste Form. Es finden sich Stenosen der supraaortalen Gefäße. Auch hier ist eine besonders wichtige Differentialdiagnose ein entzündliches Geschehen, zum Beispiel eine Takayasu Arteriitis, von der es je nach Gefäßbefallsmuster unterschiedliche Untertypen gibt<sup>31</sup>.

### **5.3 Stadieneinteilung der pAVK nach Fontaine**

Die häufigste Stadieneinteilung der pAVK ist die Einteilung nach Fontaine in vier klinische Stadien:

I: Keine Beschwerden

II: Claudicatio intermittens in der distal des Verschlusses gelegenen Muskulatur

Ila: schmerzfreie Wegstrecke nicht lebensstillimitierend

Ilb: schmerzfreie Wegstrecke lebensstillimitierend

III: Ischämischer Ruheschmerz

IV: Ischämische Nekrose, Gangrän, Ulcus<sup>28</sup>

## **5.4 Klinische Manifestationsform der pAVK der unteren Extremität**

Das Leitsymptom der Erkrankung ist der belastungsabhängige ischämische Schmerz, der distal der Gefäßstenose auftritt und den Patienten nach einer bestimmten Gehstrecke zwingt stehenzubleiben. Die Beschwerden führen zu der Bezeichnung „Schaufensterkrankheit“ und auch zum Ausdruck „Claudicatio intermittens“. Je nach Fortschreiten der Erkrankung können die betroffenen Extremitäten auch blass und kühl sein, es bestehen oft trophische Störungen und häufig auch eine verzögerte Wundheilung<sup>32</sup>.

## **5.5 Diagnostik der pAVK**

Ziel der pAVK Diagnostik ist die genau Lokalisierung der Gefäßverschlüsse oder – obstruktionen und die Zuteilung des Patienten in ein Krankheitsstadium.

Die Basisdiagnostik der pAVK beinhaltet

- Anamnese, Inspektion, Palpation und Auskultation.
- Ratschow´sche Lagerungsprobe bzw. Faustschlussprobe
- Gehtest

### **5.5.1 Anamneseerhebung, Inspektion und Palpation**

Entscheidend bei der Anamneseerhebung ist der ischämische Schmerz. Intensität, Zeitpunkt, Dauer, Häufigkeit und Lokalisation sollten exakt definiert werden. Ebenso sollte nach abgeschwächter Sensibilität, Missempfindungen oder auch Kältegefühl gefragt werden.

Die prädisponierenden Faktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämien sollten genau dokumentiert werden. Bereits bekannte Gefäßkrankheiten wie z.B. Herzinfarkt oder Schlaganfall sind ebenfalls zu erheben. Auch die Familienanamnese sollte erfragt werden.

Bei der Inspektion ist vor allem auf trophische Störungen zu achten: Rhagaden und vermehrte Schwielenbildung am lateralen Fußrand und der Ferse, trockene oder feuchte Gangrän, sowie Beinglatze beim Mann.

Mit der Palpation vergleicht man die Hauttemperatur verschiedener Körperpartien, ein kompletter Pulsstatus wird erhoben. Dieser beinhaltet an der unteren Extremität die Palpation der Art. femoralis communis, der Art. poplitea, der ATA und der ATP.

Auskultatorisch sollten die A.carotis beidseits, weiters die abdominelle Bauchaorta mit den Nierenarterienabgängen, sowie die Becken- und Oberschenkelarterien untersucht werden. Je hochfrequenter ein pulssynchrones Geräusch erscheint, umso hochgradiger ist die zugrundeliegende Stenose.

### 5.5.2 Nicht-invasive apparative Diagnostik

Zur genaueren Analyse des Schweregrades und der Lokalisierung von Stenosen und Verschlüssen wird danach eine nicht-invasive apparative Diagnostik durchgeführt. Dazu gehören die Blutdruckmessung, Ultraschalldiagnostik, Dopplerdruckmessung (Ankle brachial index = ABI) und eventuell ergänzend die Pulsoszillographie.

Zu den Ultraschallverfahren in der Angiologie gehören Doppler-Ultraschall-Verfahren, B-Bild-Sonographie und die Duplex-Sonographie.

Weitere apparative Verfahren dienen der genauen Festlegung der Therapie vor invasiven Eingriffen. Dazu zählen die Angiographie (digitale Subtraktionsangiographie = DSA) und die Magnet-Resonanz-Angiographie<sup>33</sup>.

#### 5.5.2.1 ABI (Ankle-Brachial-Index)

Bei der Bestimmung des ABI, wird der systolische Blutdruck am Arm und der systolische Blutdruck im Knöchelbereich (ATA und ATP) mit einer Dopplersonde gemessen. Anschließend dividiert man den gemessenen Wert des Knöchels durch den Wert des Armes.

Mögliche Ergebnisse sind:

> 0.9 – 1.3 normal

0.4 – 0.9 leichte bis mittelgradige pAVK

< 0.4 schwere pAVK

Ein Störfaktor bei der ABI-Bestimmung ist die Mediasklerose, die vor allem bei lang bestehenden Diabetes Mellitus, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und im

höheren Alter auftreten kann. Sie verursacht ABI-Werte  $>1.3$ . Diese sind somit nicht aussagekräftig. In diesen Fällen kann man einen Zehen-Arm-Index mit Hilfe der Dopplertechnik oder optischen Sensoren erstellen, ein Befall der Zehengefäße im Rahmen der Mediasklerose ist nämlich selten.

Der ABI ist eine sehr sensitive Untersuchung, ein ABI  $<0.9$  hat eine Sensitivität von 95% bezüglich dem Vorliegen einer pAVK. Ein ABI  $>0.9$  und  $< 1.3$  spricht mit einer Sensitivität von nahezu 100% gegen das Vorliegen einer pAVK<sup>29</sup>.

## **5.6 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihr Einfluß auf das Verteilungsmuster bei pAVK Patienten<sup>34</sup>**

Große epidemiologische und Autopsie-basierte Studien konnten zeigen, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren den Verteilungstyp der pAVK stark beeinflussen<sup>35-37</sup>. In einer Arbeit von Diehm et al. wurde der Zusammenhang der Risikofaktoren mit dem Verteilungsmuster von pAVK - Läsionen an 2659 Patienten, die eine endovaskuläre Therapie erhielten, gezeigt.

Bekannt ist, dass Rauchen und Hypercholesterinämie großen Einfluss auf die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit haben<sup>38</sup>, arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus haben eher Einfluß auf cerebrovaskuläre Erkrankungen<sup>39</sup>. Für die Atherosklerose der unteren Extremitäten gelten vor allem Rauchen und Diabetes Mellitus als relevanteste Risikofaktoren<sup>40</sup>.

Im Zeitraum von Januar 1996 bis Juni 2003 wurden im Rahmen der Untersuchung von Diehm Patienten mit primärer Angioplastie (mit oder ohne Stentimplantation) der unteren Extremitäten eingeschlossen. Alle hatten eine pAVK Stadium II-IV nach Fontaine. Akute Extremitätenischämien, nicht-atherosklerotische Läsionen und Reinterventionen wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Alle Patienten wurden klinisch untersucht und die aus Untersuchung und Anamnese suspeziierten arteriellen Läsionen mittels Duplexsonographie bestätigt. Je nach Lokalisation der Läsionen wurde die Patienten in folgende Gruppen unterteilt: Iliacal (A. iliaca externa und A.iliaca interna), femoropopliteal (A.femoralis superficialis, A. profunda femoris, A.poplitea) und infragenikulär (Truncus tibiofibularis, ATA und ATP, A.fibularis).

Folgende Risikofaktoren wurden untersucht: Alter, Geschlecht, Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie und Zigarettenrauchen.

Es zeigte sich in der Regressionsanalyse, dass Zigarettenrauchen mit proximalen Gefäßläsionen assoziiert ist, höheres Alter und Diabetes Mellitus prädisponieren hingegen zu distalen Läsionen.

Altersbezogene Effekte auf die Lokalisation von atherosklerotischen Läsionen im Rahmen der pAVK wurden in mehreren kleineren angiographischen Studien bereits beobachtet<sup>41, 42</sup>. In der Studie von Diehm waren die Patienten mit iliacalen Obstruktionen wesentlich jünger, wobei ältere Patienten viel empfänglicher für die Entwicklung von Läsionen im femoropoplitealen und infragenikulären Bereich waren. Wie in vielen anderen Studien wurden auch in dieser signifikant mehr Männer eingeschlossen. Das zeigt, dass die pAVK bei Männern überwiegt.

## **6.0 Therapie der pAVK**

Die Therapie der pAVK basiert auf 4 Säulen:

- Sekundäre Prävention
- Bewegungstherapie
- Lumeneröffnende Maßnahmen
- Pharmakologische Therapie

### **6.1 Sekundäre Prävention**

Optimales Management der vaskulären Risikofaktoren ist die Basis der Sekundärprävention. Das beinhaltet Nikotinkarenz, Gewichtsreduktion, gute Einstellung von Diabetes mellitus (Adaption der Therapie am HbA1c), Einstellung der Lipidparameter (ev. Adaption einer unzureichenden Statintherapie) und optimale Einstellung der arteriellen Hypertonie. Weiters sollten die Patienten die Entstehung trophischer Läsionen vermeiden, vor allem wenn sie begleitend an Diabetes mellitus leiden. Das beinhaltet Meiden von beengendem Schuhwerk, sorgfältige Fußhygiene (eventuell professionelle Fußpflege) und Vermeidung von

lokaler Wärmezufuhr durch Wärmeflaschen (erhöhter Sauerstoffbedarf, Verbrennungsgefahr).

## **6.2 Bewegungstherapie**

Ab Stadium II nach Fontaine stellt die Bewegungstherapie einen wichtigen Pfeiler der pAVK Therapie dar. Rund 3 mal 30 Minuten pro Tag sollten pAVK Patienten zügig mit Pausen Gehen (sogenanntes Intervalltraining). Die Patienten sollten immer bis zum Auftreten der klaudikatioformen Beschwerden in der betroffenen Extremität gehen. Sinn des Gehtrainings ist die durch den Ischämieeriz bedingte Kollateralenbildung.

## **6.3 Lumeneröffnende Maßnahmen**

Der Einsatz von Rekanalisationsverfahren ist grundsätzlich ab dem Stadium II b nach Fontaine (lebenstillimitierende Beschwerden) indiziert. Die PTA mittels Ballonkatheter, sekundäre oder primäre Stentimplantation, die Thrombolyse und auch operative Verfahren, wie die Thrombendarteriektomie und die Bypassoperation sind wichtige Punkte dieser Therapie<sup>43</sup>.

## **6.4 PTA**

Die PTA wird bei symptomatischen Arterienstenosen und -verschlüssen eingesetzt.

Die häufigste Punktionsstelle für einen Zugang zum arteriellen Gefäßsystem ist die A.femoralis communis. Als Zugangswege kommen sowohl eine antegrader (zentropedaler) also auch ein retrograder (pedozentraler) Zugangsweg in Frage. Mit dem retrograden Zugangsweg sind auch cross over Manöver möglich. Nachdem man diese in Seldinger-Technik punktiert hat, muss man den Zugang durch eine Schleuse sichern. Mit einem Selektivkatheter und einem steuerbaren Führungsdraht muss die Gefäßstenose erreicht und überwunden werden. Der zum Einsatz kommende Selektivkatheter ist an der Spitze abgewinkelt, wodurch man die Richtung des Drahtes vorgeben und die Stenose passieren kann. Ist dies

geglückt wird der Katheter vorgeführt und dessen Lage angiographisch dokumentiert. Dies ist wichtig um sicherzustellen, dass der Katheter im wahren Gefäßlumen liegt und keine Gefäßwand-Dissektion aufgetreten ist. Anschließend wird der selektive Katheter gegen einen Ballonkatheter ausgetauscht. Der Ballon wird durch Zufuhr eines Kontrastmittel-Kochsalz-Gemisches entfaltet.

Der Ballondurchmesser muss sich an der Weite des vorgeschalteten, nicht-stenosierte Gefäßsegmentes orientieren, wobei während der Dilatation eine 10%ige Überdehnung der Gefäßwand als ideal angesehen wird.

Der therapeutische Haupteffekt der Ballondilatation wird durch die örtliche Überdehnung der Gefäßwand hervorgerufen. Dadurch werden die Muskelfibrillen der Gefäßwand überstreckt und irreparabel geschädigt. Es kommt zu Wandeinrissen, die zumindest die Intima, häufig aber auch die Media betreffen und zu einer dauerhaften, örtlichen Ektasie des Gefäßes führen. Die Gefäßdilatation muss schrittweise erfolgen, wobei das Schmerzempfinden des Patienten als Leitfaden für das Vorgehen dient, da starke Schmerzen während der Dilatation auf eine Adventitiadehnung hindeuten und daraufhin die Inflation des Ballons beendet werden muß.

Ziel der Behandlung sollte eine Lumenerweiterung auf 80% oder mehr des regulären Gefäßdurchmessers sein, die Reststenose sollte unter 30% liegen.

## **6.5 Arterielle Gefäßstents**

Die Morphologie der Gefäßstenosen hat Einfluss auf den Erfolg einer Ballonangioplastie. Exzentrisch kalzifizierte Plaques sowie elastische und narbige Stenosen führen häufig zu unbefriedigenden Dilatationsergebnissen. Daher wurden sogenannte Stents entwickelt, die das Gefäßlumen offen halten.

Stents sind Metallprothesen. Diese unterscheidet man in ballonexpandierende und selbstexpandierende Stents. Erstere werden mittels Ballonkatheter implantiert, letztere entfalten sich im Gefäß von selbst.

Das technische Vorgehen entspricht im Wesentlichen der PTA. Die Stenose wird zunächst vordilatiert und in einem zweiten Schritt wird der Stent platziert. Dieser hält durch seine Radialkraft das stenosierte Gefäßsegment offen.

Der Gefäßstent stellt fast immer eine Sekundärintervention dar, die nur bei schlechten hämodynamischen Ergebnissen der PTA oder bei Auftreten einer

Komplikation (wie einer Dissektion) zum Einsatz kommt. Primäre Indikationen gibt es nur wenige. Solche wären z.B. ein chronischer Beckenarterienverschluss, Beckenarterienabgangsstenosen (insbesondere bilateral) sowie in Abhängigkeit der Lokalisation exzentrische Stenosen und stark kalzifizierte Plaques<sup>45</sup>.

Die PTA und Stent-Therapien sind bei der pAVK die Standardtherapiemethoden aus endovaskulärer Sicht. Indiziert sind diese Therapieformen ab dem Stadium II b, wenn kurzstreckige, wenig verkalkte Stenosen und Verschlüsse <10 cm bestehen.

## **6.6 Alternative Rekanalisationsverfahren**

Die Rotations-, Laser- und Ultraschall-Angioplastie sind weitere Kathetermethoden, welche, vor allem bei langstreckigen Stenosen, theoretisch möglich sind. Das Verletzungsrisiko der Gefäßwand ist bei diesen Verfahren sehr hoch, ihr Einsatz ist daher stark limitiert.

Eine Thrombolyse Therapie wird im arteriellen Gefäßgebiet als lokale Thrombolyse bei frischen Verschlüssen über Katheter mit r-tPA, Streptokinase oder Urokinase durchgeführt.

## **6.7 Chirurgische Möglichkeiten**

Die Thrombendarteriektomie ist eine Ausschälung des Gefäßes inklusive der Gefäßintima mittels Ringstripper. Bypass-Operationen werden ebenso durchgeführt, um Stenosen zu überbrücken. Als Gefäßersatz werden in erster Linie die autologe V.saphena magna oder körperfremdes Material (Teflon = PTFE) verwendet. Erstere wird bei Stenosen im Oberschenkel und Unterschenkelbereich angewandt, PTFE wird z.B. bei Operation eines aorto-bifemoralen Y-Bypasses bei einem Aortenverschluss mit Beteiligung der Aa. Iliacae eingesetzt oder wenn bei vitaler Gefährdung der Extremität keine körpereigene Vene mehr zur Verfügung steht

## **6.8 Pharmakologische Therapie**

Patienten mit Atherosklerose sollten mit thrombozytenfunktionshemmender Therapie langfristig behandelt werden, um die Progression der Erkrankung hintanzuhalten. Mittel der ersten Wahl ist ASS 100mg/d. Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirkung von ASS ist die Gabe von Clopidogrel 75mg/d möglich. In Einzelfällen können auch orale Antikoagulanzen indiziert sein. Mögliche Indikationen dafür sind z.B. arterielle Embolien und bei zwingender Indikation bei zusätzlich bestehendem Vorhofflimmern.

Der Wirksamkeitsnachweis von Prostanoiden bei pAVK ist bisher nicht durch große prospektive Studien belegt. Zu den Prostanoiden zählen Prostaglandin E1 und Iloprost, ein Prostazyklinderivat. Sie wirken vasodilatatorisch und verbessern so den Abfluss über Kollateralen. Dazu hemmen sie die Thrombozytenaggregation, steigern die endogene fibrinolytische Aktivität und auch die Erythrozytenverformbarkeit. Sie sind im Stadium III und IV indiziert, sofern Revaskularisationsmaßnahmen nicht möglich bzw. nicht erfolgreich sind, wobei ein Steal Phänomen (durch Dilatation nicht betroffener Gefäßabschnitte) auch eine mögliche Limitation der Therapie darstellt.

Für die isovolämische Hämodilution fehlen große prospektive Arbeiten zum Wirksamkeitsnachweis. Indiziert ist diese bei Polyglobulie und Polycythaemia vera, mit dem Ziel den Hämatokrit zu senken.

## **7.0 Mögliche Mechanismen der Entwicklung einer Reobstruktion nach Stentimplantation**

Aufgrund des unterschiedlich hohen Risikos eine Reobstruktion nach Stenting atherosklerotischer Läsionen zu entwickeln, wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Mechanismen untersucht, die entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer Reobstruktion haben könnten. Ziel all dieser Bemühungen ist, bereits vor der Intervention Patienten mit hohem Risiko für eine Reobstruktion herauszufiltern, um in weiterer Folge diese Patienten speziell engmaschig

nachzukontrollieren und sie so bereits frühzeitig, noch vor einem neuerlichen vaskulären Ereignis, einer entsprechenden Therapie zuführen zu können. Die beste Datenlage gibt es hierzu im koronaren Stromgebiet.

## **7.1 Stentrestenose bei der KHK**

### **7.1.1 Periphere CD34+ Zellzahl und Risiko einer In-Stentrestenose nach koronarem Stenting bei KHK Patienten <sup>47</sup>**

Eine Studie von A. Schober et al. untersuchte die Vorhersagekraft der peripheren CD34+ Zellanzahl nach Gefäßtrauma im Rahmen einer koronaren Stentimplantation auf die Reobstruktion des Stents.

Es wurden 17 Männer mit einer de-novo Koronarläsion nach erfolgreicher koronarer Stentimplantation in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 66.8 Jahre. Proben aus dem peripheren Blut wurden vor und am ersten Tag nach der Stentimplantation entnommen.

Die Rate der Restenosen und das Ausmaß des Durchmessers der Stenosen im Follow-up über 8.1 +/- 2.6 Monate war höher bei den Patienten, die nach der Intervention einen Anstieg der CD34+ Zellzahl hatten, als bei den Patienten, die einen Abfall dieser verzeichneten.

Humanes peripheres Blut enthält vermutlich Vorläufer von glatten Muskelzellen, die in vitro den hämatopoetischen Stammzellmarker CD34 exprimieren <sup>48</sup>. Weiters können in vivo humane periphere CD34+ -angereicherte Zellen zu glatten Muskelzellen und Endothelzellen differenzieren <sup>49</sup>.

Das Ergebnis der Untersuchung legt nahe, dass ein Anstieg der zirkulierenden CD34+ Zellzahl nach koronarer Stentimplantation einen Einfluss auf die neointimale Hyperplasie bei Männern zu haben scheint und so auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer In-Stent Restenose zu sein scheint.

### **7.1.2 Neutrophilen - Aktivierung nach koronarer Stentimplantation bei KHK Patienten <sup>50</sup>**

Teruo Inoue zeigte in dieser Studie die Rolle der Neutrophilen-vermittelten Freisetzung von Sauerstoffradikalen in der Regulation der Entzündung nach Stentimplantation bei Patienten mit KHK.

Die Aktivierung von Leukozyten, Neutrophilen, Monozyten und Makrophagen spielt eine essentielle Rolle im Mechanismus der Restenose nach PCI <sup>51</sup>. Frühere Studien fokussierten sich auf Monozyten, die bei Restenosemechanismen involviert sein könnten <sup>51, 52</sup>. Über die Rolle der Neutrophilen bei diesem Prozess weiß man bisher noch sehr wenig.

Daher untersuchte man 36 Patienten nach Stenting der LAD, die an einer isolierten KHK litten. Gemessen wurden Serumwerte von Glycosyl-phosphatidilinositol-anchored Protein (GPI)-80, ein Modulator von Mac-1 auf der Oberfläche von Neutrophilen. Die Proben wurden sowohl vom Koronarsinus als auch im peripheren Blut entnommen. Gleichzeitig wurde der 3-nitrotyrosin/tyrosin Quotient als Marker für den oxidativen Stress bestimmt.

Eine Regressionsanalyse zeigte, dass der maximale GPI-80-Spiegel und der 3-Nitrotyrosin/Tyrosin-Quotient unabhängige Prädiktoren für den koronarangiographischen „late lumen loss“ waren. Dies legt nahe, dass die Neutrophilen, welche über die Modulation von Mac-1 aktiviert wurden, und somit eine Tyrosin-Nitration in der koronaren Zirkulation verursachten, vermutlich eine Rolle im post-PCI Entzündungsprozess und der Entwicklung einer Restenose spielen könnten.

Eine Limitation der Studie war, dass die erhöhten Spiegel an GPI-80 und 3-Nitrotyrosin/Tyrosin auch von der PCI-bedingten Gefäßverletzung stammen könnten. Ebenfalls könnten diese auch im Rahmen des Herzkatheters entstehen (zum Beispiel durch die arterielle Punktion).

### **7.1.3 Lp(a) Spiegel und koronare Stent-Restenose <sup>53</sup>**

In dieser Studie einer japanischen Arbeitsgruppe wurden 109 KHK Patienten nach koronarer Stentimplantation untersucht.

Frühere Arbeiten zeigten, dass Lp(a) Einfluß auf atherogene und thrombotische Prozesse, in vitro und in vivo, hat <sup>54, 55</sup>. Weiters wurde eine erhöhte Plasmakonzentration von Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor für KHK <sup>56</sup>, Myokardinfarkt <sup>57</sup>, zAVK <sup>58</sup>, pAVK <sup>59</sup>, venöse Thrombembolien <sup>60</sup> und Stenosen venöser Bypässe nach Koronarintervention <sup>61</sup> beschrieben. Die Assoziation zwischen Plasmakonzentrationen an Lp(a) und der Restenose nach PCI wird nach wie vor kontrovers diskutiert.

Bei dieser Arbeit wurden unterschiedliche metabolische Parameter, wie Lp(a), Nüchtern-Glucose, Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride und andere Risikofaktoren für KHK (Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipidämie) vor der Koronar-Intervention erhoben. Nach 24±6 Wochen wurden die Patienten koronarangiographisch neuerlich untersucht, 34% der Patienten wiesen eine Restenose auf.

Alter und Geschlecht, LDL, HDL, Triglyzeridwerte und Nüchternglukose waren ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Restenose. Die Plasma-Lp(a)-Konzentration war jedoch signifikant höher in der Restenosegruppe.

Im „multivariaten Regressionsmodell“ unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Stent-Typ zeigte sich, dass der Ausgangsdurchmesser, die Läsionslänge und die Plasma-Lp(a)-Konzentration signifikante, unabhängige Prädiktoren für die In-stent-Restenose bei Patienten nach Stentimplantation an den Koronargefäßen waren.

## **7.2 Reobstruktion nach PTA und/oder Stentimplantation bei PAVK (periphere Gefäße)**

Das folgende Kapitel soll einen Überblick über die derzeit bekannten wissenschaftlichen Grundlagen der Entwicklung einer Reobstruktion nach PTA und auch nach Stenting bei Patienten mit pAVK im Bereich der peripheren Gefäße vermitteln.

Bei den Koronargefäßen gibt es gute Daten bezüglich Reobstruktion nach Stenting. Bei der pAVK gibt es vor allem Daten zur Entwicklung einer

Reobstruktion nach PTA, aber auch Daten zur Entwicklung einer Reobstruktion nach Stenting. Die Grenze zwischen PTA und Stenting kann nicht immer klar gezogen werden, da ein sekundäres Stenting oft nach erfolgloser PTA angeschlossen wird. Daher haben viele Arbeiten sowohl PTA- als auch Stent-Patienten in Ihre Berechnungen mit einbezogen.

Es sind nachfolgend daher sowohl Arbeiten mit PTA-Patienten als auch Arbeiten mit Stent-Patienten angeführt.

### **7.2.1 Lp(a) und Restenose nach PTA im femoropoplitealen Bereich bei Typ II Diabetikern <sup>59</sup>**

T.H. Maca et al. verglichen bereits 2002 in einer prospektiven Studie den Einfluss von Lp(a) auf die Rate an Restenosen und Reokklusionen nach erfolgreicher PTA im femoropoplitealen Gefäßgebiet bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern.

Insgesamt wurden 132 Patienten in die Studie eingeschlossen, 54 Typ 2 Diabetiker und 78 Nicht-Diabetiker. Hinsichtlich Oszillometrie, ABI, Klinischen Stadium, Duplex-Sonographie und vor allem metabolischen Parametern wurden die Patienten 12 Monate nach PTA nachbeobachtet.

In der Untersuchung entwickelten 46% der Diabetiker und 38% der Nicht-Diabetiker eine Restenose innerhalb eines Jahres nach PTA, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Der mittlere Lp(a)-Spiegel im Serum war bei Patienten mit Restenose statistisch signifikant höher, verglichen mit der Gruppe ohne Restenose. In beiden Gruppen (DM und Nicht-DM), war Lp(a) der stärkste Indikator für die Entwicklung einer Restenose im EVR Gebiet im ersten Jahr nach PTA. Die Ergebnisse zeigten weiters, dass die Gefäßmorphologie (Länge der Läsion und schlechter distaler run-off)<sup>62</sup>, das fortgeschrittene klinische Stadium und auch weibliches Geschlecht <sup>63</sup> das Wiederauftreten der Stenose nach PTA begünstigen.

Eine mögliche Mitursache für die Entstehung der Restenose unter Einfluss von Lp(a) ist die Theorie der „Wundheilung“ in Gefäßen, wobei hier die biochemische Strukturähnlichkeit von Lp(a) und Plasminogen und der dadurch vermittelte Einfluß auf das Gerinnungssystem eine entscheidende Rolle spielen könnte.

## **7.2.2 Gefäßentzündung nach PTA und ihr Zusammenhang mit der Entwicklung einer Restenose <sup>63</sup>**

Eine Studie von M. Schillinger et al. untersuchte den Einfluß von prä- und postinterventionellen Entzündungsmarkern als Prädiktoren für eine Restenose binnen 6 Monaten nach PTA.

Dazu wurde eine prospektive Kohortenstudie mit 172 Patienten durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit pAVK im Stadium II und III nach Fontaine, an denen eine erfolgreiche PTA der AFS bzw. der A.poplitea durchgeführt wurde. 6 Monate lang wurden die Patienten mittels Oszillographie, ABI und FCDS nachkontrolliert. Die Entzündungsparameter CRP, SAA und Fibrinogen wurden kurz vor, 24 Stunden nach und 48 Stunden nach PTA gemessen. Diese Parameter sind sensitive, aber unspezifische Marker für den Entzündungsprozess der Gefäße, könnten jedoch als Parameter für den zytokin-abhängigen Entzündungsprozess der Arterienwände dienen.

Bekannt ist, dass eine Ballonangioplastie eine Gefäßentzündungsreaktion im dilatierten Gefäßabschnitt hervorruft. Weiters sind CRP, SAA und Fibrinogen im Blut nach einem Eingriff erhöht <sup>63</sup>. Diese Entzündungsreaktion soll die Endothelzellproliferation der Gefäße stimulieren. Sie soll auch zur Einwanderung von glatten Muskelzellen und zu neointimaler Verdickung führen <sup>64, 65</sup>. Es scheint möglich, dass das Ausmaß der Entzündungsreaktion nach der PTA in Verbindung mit der Entwicklung einer Reobstruktion stehen könnte.

Dies zeigte sich auch in dieser Arbeit. Das Ausmaß der Entzündung im Gefäß, vor und innerhalb 48 h nach Intervention war mit dem Auftreten einer Restenose binnen 6 Monate nach EVR assoziiert. Der Erstwert des C-reaktiven Proteins sowie der CRP-Wert 48 h nach endovaskulärer Rekanalisation waren unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer Restenose in den 6 Monaten nach EVR.

### **7.2.3 Die Rolle des Gerinnungssystems nach PTA und Stentimplantation bei pAVK Patienten <sup>66</sup>**

C.M.Wahlgren et al. untersuchten in Ihrer Arbeit den Einfluß der Blutgerinnung sowie von Entzündungsparametern nach PTA mit sekundärem Stenting auf die Entstehung einer Restenose bei pAVK Patienten.

Epidemiologische Studien haben bereits einige mögliche hämostaseologische Risiko-Marker für atherothrombotische Ereignisse identifiziert (D-Dimer und Fibrinogen). Deren ursächliche Rolle in der Atherothromboseentstehung bleibt ungeklärt <sup>67</sup>. Fibrinogen und D-Dimer korrelierten positiv mit dem Schweregrad der Atherosklerose der unteren Extremitäten <sup>68</sup>. In dieser Studie wurden 34 Patienten mit pAVK nach sekundärer Stentimplantation untersucht, Patienten mit Beckenobstruktionen wurden ebenso eingeschlossen wie auch Patienten mit Obstruktionen der AFS. Bestimmt wurden Plasmaspiegel von tissue factor, Prothrombinfragment 1+2, D-Dimer, aber auch P-Selectin, CRP und Fibrinogen. Die Blutabnahmen erfolgten vor und nach der Intervention.

Es zeigte sich, dass nach der Stentimplantation eine ausgedehnte entzündliche Antwort einsetzt, die sich in erhöhten CRP-Werten am Tag nach der Angioplastie widerspiegelt und nach etwa einer Woche das Maximum erreicht. Zudem zeigten sich signifikante Anstiege von D-Dimer und P-Selectin in den ersten 4 Stunden postinterventionell. Die übrigen hämostaseologischen Parameter zeigten keine signifikante Änderung nach EVR. Keiner dieser biochemischen Marker zeigte sich weiters als signifikanter Prädiktor für die Entwicklung einer Restenose.

Zusammenfassend beobachtete man in dieser Arbeit eine verstärkte Entzündungsantwort nach EVR, aber nur minimale Veränderungen der Aktivität von Bestandteilen des Gerinnungssystems nach PTA.

### **7.2.4 Plasma – Heparin - Cofaktor II Aktivität und der Zusammenhang mit der Entwicklung einer Stentrestenose im Femoropoplitealbereich <sup>63</sup>**

In einer Kohortenstudie mit 63 pAVK-Patienten nach sekundärer Stentimplantation im femoropoplitealen Gefäßgebiet wurde der Einfluß der Plasmaaktivität von HC II auf die Entwicklung einer Reobstruktion untersucht.

Thrombin könnte in die Pathogenese der Restenose nach PTA und Stentimplantation eine zentrale Rolle spielen<sup>69, 70</sup>. HC II ist ein physiologischer Inhibitor von Thrombin. Diese Inaktivierung von Thrombin ist bei Anwesenheit von intravaskulären Glykosaminoglykanen wie Dermatansulfat deutlich beschleunigt<sup>71</sup>. Eine niedrige HC II Aktivität wurde bereits als Risikofaktor für eine Instent-Restenose nach Koronarinterventionen publiziert. Eine höhere HC II Aktivität und dadurch bedingt eine verbesserte Thrombin-Inhibition nach Gefäßverletzung schien die Offenheitsrate der Gefäße günstig zu beeinflussen<sup>69</sup>.

Für die Studie bei pAVK Patienten wurde HC II vor der Intervention gemessen. Die Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 10 Monate. Restenose wurde in dieser Studie als >50%iger Gefäßlumeneinengung definiert. Dies wurde mittels farbcodierter-Duplexsonographie gemessen und mit einer Angiographie bestätigt, HC II wurde ebenso in den Nachkontrollen bestimmt.

Patienten mit einer niedrigen HC II Aktivität (<100%) hatten eine wesentlich höhere Rate an Instent-Restenosen, verglichen mit Patienten mit einer HC II Aktivität von >100%. Eine Limitation dieser Studie war die geringe Patientenzahl (63 Patienten).

#### **7.2.5 E-Selektin und Restenose nach PTA im femoropoplitealen Segment sowie ein möglicher Zusammenhang mit dem Ser128Arg Genotyp<sup>63</sup>**

Zelladhäsionsmoleküle, zu denen auch Mitglieder der Selektin-Familie zählen, sind Glykoproteine und werden auf Leukozyten, Thrombozyten und auf der Oberfläche von Endothelzellen gefunden. Selektine vermitteln die Adhäsion von Entzündungszellen an das Endothel im nach Ballonangioplastie verletzten Gefäßabschnitt, was zu lokaler Entzündung und zur Entwicklung einer Restenosierung führen könnte<sup>77</sup>. Speziell E-Selektin wird auf Endothelzellen exprimiert<sup>78</sup> und nach Ballonangioplastie hochreguliert<sup>72</sup>. Daher vermuteten W. Mlekusch et al., dass ein hoher E-Selektin Plasmaspiegel eine Vorhersage für das Outcome nach PTA ermöglichen könnte<sup>72</sup>. Weiters gibt es Polymorphismen auf dem Codon 561, der E-Selektin Regulatorregion<sup>79</sup>.

Um zu untersuchen, ob der E-Selektin Ser128Arg Genotyp und der für diesen Genotyp typische hohe E-Selektin-Plasmaspiegel mit der Offenheitsrate nach einer PTA assoziiert sind, wurde eine Kohortenstudie durchgeführt. Insgesamt

wurden 175 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Davon befanden sich 126 Patienten im Stadium der Claudicatio intermittens, 49 hatten eine kritische Extremitätenischämien. Die Voraussetzung für den Einschluss in die Studie stellte eine erfolgreiche PTA dar.

4 Patienten waren homozygot (Arg128Arg), 46 Patienten heterozygot (Ser128Arg) und 125 hatten den Wildtyp (Ser128Ser) für die untersuchte Mutation. Die E-Selektin Plasmaspiegel waren signifikant mit den Genotypen assoziiert. Homozygote hatten den höchsten, heterozygote einen mittleren und die Wildtyp-Genotypen den niedrigsten Plasmaspiegel. Der E-Selektin Genotyp war jedoch nicht direkt mit dem Restenoserisiko assoziiert.

Die Studie zeigte, dass die E-Selectin-Plasmaspiegel vom E-Selectin Ser128Arg-Genotyp moduliert werden. Die E-Selektin-Spiegel sagten ein Risiko für eine Restenose nach PTA bei Patienten mit pAVK voraus. Allerdings war der Ser128Arg-Polymorphismus nicht direkt mit der Entwicklung einer Reobstruktion assoziiert.

#### **7.2.6 Rauchen und 1-Jahres-Restenose bei pAVK Patienten <sup>63</sup>**

Um den Einfluß von Rauchen auf die Entwicklung einer Reobstruktion nach EVR zu untersuchen, wurden 650 pAVK-Patienten in diese Studie eingeschlossen. Davon waren vor der Intervention 352 Nichtraucher, 54 leichte Raucher (1-9 Zigaretten täglich), 82 konstante Raucher (10-20 Zigaretten täglich) und 162 starke Raucher (>20 Zigaretten täglich). Die Untersuchung bezog sich nicht nur auf ein Gefäßsegment, weiters wurden sowohl Patienten mit Stentimplantation als auch nur mit PTA eingeschlossen.

Rauchen ist ein bekannter Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose und einer pAVK <sup>38, 80</sup>. Im koronaren Gefäßbeet wurden die Restenoseraten zwischen Rauchern und Nichtrauchern bereits verglichen. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt. <sup>81, 82</sup>. Das überraschende Ergebnis dieser Untersuchung war, dass mäßig rauchende Patienten (10 oder mehr Zigaretten pro Tag) signifikant weniger Restenosen entwickelten als Nichtraucher. Dieses Ergebnis fand sich sowohl in der PTA als auch in der Stentgruppe. Dies galt für das Iliacalgebiet genauso, wie für das femoropopliteale Gefäßgebiet. Raucher waren jedoch auch zum Zeitpunkt der Intervention signifikant jünger. Außerdem

hatten Raucher häufiger auftretende Komplikationen der Atherosklerose in anderen Gefäßgebieten (Koronargefäße und zerebrale Gefäße).

Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtungen wäre, dass Raucher eine viel höhere Konzentrationen an Kohlenmonoxid im Blut aufweisen<sup>83</sup> und dieses ähnlich Stickstoffmonoxid dilatierend auf Gefäße wirkt<sup>84</sup>. Außerdem wurde in anderen Studien bereits gezeigt, dass Kohlenmonoxid antiinflammatorische und antiproliferatorische Eigenschaften aufweist. Weiters wirkt es inhibitorisch auf die Proliferation von glatten Muskelzellen in den durch Ballondilatation geschädigten Gefäßabschnitten<sup>85, 86</sup>. Ebenso wie Kohlenmonoxid wirken viele andere Bestandteile (Nikotin, Benzpyrene, Acrolein, Acetaldehyde) im Zigarettenrauch nekrotisch auf glatte Gefäßmuskelzellen<sup>87</sup>, dies könnte auch die Neointimahypertrophie reduzieren.

Eine mögliche Limitation der Studie war die Dokumentation der Rauchgewohnheiten. Diese wurden zwar zum Zeitpunkt der Intervention genau dokumentiert, im Follow-up konnte jedoch nur etwa die Hälfte der Patienten und deren Rauchgewohnheiten verfolgt werden.

### **7.2.7 Hochdosis vs. Niedrigdosis ASS bei Patienten nach PTA der AFS<sup>63</sup>**

Diese Studie verglich die Effekte von hochdosierter (1000mg/d) und niedrigdosierter (100mg/d) ASS-Gabe auf die Langzeit-Offenheitsrate nach PTA im femoropoplitealen Gefäßsegment. Die antithrombotische Therapie mit ASS ist als Sekundärprophylaxe bei Patienten mit arteriellen thrombotischen Beschwerden seit Jahren etabliert<sup>88, 89</sup>. Viele Studien zeigten auch einen Effekt einer Primärprophylaxe mit niedrig dosiertem Aspirin im Sinne einer Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse<sup>90, 91</sup>. Auch wurde bereits der Effekt von verschiedenen ASS-Dosen auf atherothrombotische Events verglichen. Es gibt derzeit keine Evidenz dafür, dass niedrige Dosierungen ASS mehr oder weniger effektiv sind als höhere Dosierungen<sup>92</sup>. Sicher scheint aber, dass niedrige Dosierungen weniger gastrointestinale Nebenwirkungen verursachen<sup>88</sup>.

In der hier beschriebenen Untersuchung wurden 207 Patienten nach erfolgreicher PTA einer femoropoplitealen Läsion randomisiert und in zwei Gruppen unterteilt und weiterführend entweder mit 1000mg/d oder 100mg/d 24 Monate lang therapiert. In den 2 Jahren des Follow ups entwickelten 72 Patienten eine

angiographisch verifizierte Restenose im EVR-Gebiet. Diese Entwicklung zeigte sich unabhängig von der ASS Dosis. Von den 72 Patienten waren 50 %, also 36 Patienten, in der low-dose Gruppe und ebenso 50 % in der high-dose-Aspirin Gruppe. Auch das Gesamt-Überleben nach 24 Monaten zeigte in beiden Gruppen nahezu identische Werte. In der hochdosis-Aspirin-Gruppe gab es jedoch signifikant mehr Patienten, die Ihre Therapie aufgrund von gastrointestinalen Beschwerden unterbrechen mussten.

## **8.0 Lipidparameter und ihr Zusammenhang mit der Entwicklung einer Restenose nach Stenting der AFS**

### 8.1 Einführung

In den letzten Jahrzehnten etablierten sich hohe LDL- und niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel als Risikofaktoren für die Entstehung und Progression der Atherosklerose<sup>93</sup>. Die Therapie von erhöhten Lipidspiegeln ist fixer Bestandteil vieler Guidelines kardiologischer Gesellschaften.

In den letzten Jahren sah man in der Bestimmung von Apolipoprotein B und in der Apolipoprotein B/A1 Ratio eine weitere Möglichkeit, Patienten mit hohem Risiko für vaskuläre Endpunkte zu filtern und diese gezielt und frühzeitig einer Therapie zuzuführen<sup>94</sup>.

Wie oben bereits ausgeführt ist Apo B das Apolipoprotein, welches alle potentiell atherogenen Lipoproteine (VLDL, IDL, und LDL) transportiert, wogegen Apo A1 als das größte anti-atherogene Protein in HDL-Partikeln fungiert.

Wenngleich in verschiedenen prospektiven Multicenter-Studien bei Atherosklerose-Patienten vaskuläre Endpunkte (oft definiert als Myokardinfarkt und Schlaganfall) mit hohen Spiegeln von Apo B assoziiert waren, wurde weder die pAVK als Einschlusskriterium für diese Studien angesehen, noch die Okklusion des peripheren Gefäßes mit nachfolgender Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie als ein Endpunkt dieser Studien akzeptiert<sup>95</sup>.

Bisher lag ein Nachteil vieler Studien mit pAVK Patienten im heterogenen Patientenkollektiv. Patienten mit unterschiedlichen endovaskulären

Behandlungsschemata in unterschiedlichen Gefäßsegmenten wurden in diese Studien eingeschlossen.

Die Reobstruktionsrate ist jedoch auch von diesen Parametern stark abhängig. So ist z.B. ist die Reobstruktionsrate nach endovaskulärer Therapie in den Iliacalgefäßen deutlich geringer als jene in der AFS. Wir untersuchten daher in unserer Studie nur Patienten mit EVR der AFS, da die Reobstruktion in diesem Gebiet ein großes, bis jetzt ungelöstes klinisches Problem darstellt. Dies gilt insbesondere nach Stentimplantation. Sogar in großen Meta-Analysen konnte nicht geklärt werden, ob das Outcome mit PTA und Stentimplantation oder mit PTA alleine besser ist <sup>96</sup>.

Des Weiteren ist die Hypercholesterinämie der Hauptrisikofaktor für Patienten mit pAVK und atherosklerotischen Läsionen über dem Knie und unter dem Leistenband <sup>34</sup>.

## 8.2 Methodik

Studiendesign und Patienten:

Die Diagnose der pAVK wurde bei den Patienten in der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universitätsklinik Graz gestellt. Die Patienten wurden mittels physikalischer Untersuchung, ABI und Duplex-Sonographie untersucht. Weiters wurde die Anamnese der Patienten mit einem standardisierten Fragenkatalog erhoben. Es wurden bei diesen Patienten auch die kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Komorbiditäten untersucht.

Morphologische Veränderungen der peripheren Gefäße wurden mittels Magnetresonanzangiographie bestätigt und die anschließende EVR bei den Patienten geplant. Im Falle einer Stentimplantation in die AFS wurden die Patienten in unsere Studie eingeschlossen.

## 8.3 Eingriffe

Für die periphere Angiographie und Stentimplantation wurde ein standardisiertes Protokoll benutzt. Alle unsere Patienten wurden mit selbstexpandierbaren Nitinol-Stents behandelt, in der Mehrzahl der Patienten ein Absolut-Stent der Firma Abbot-Vascular (85.6%), 14.4% der Patienten wurden mit anderen selbstexpandierbaren Stents behandelt. Während der Intervention wurden 3000 IU unfractioniertes Heparin verabreicht, um einen sofortigen Stentverschluß zu

vermeiden. Nach dem Verfahren wurden die Patienten mit niedermolekularem Heparin (Enoxaparin 40mg alle 12 Stunden) für 48 Stunden behandelt, um dem Stentfrühverschluß vorzubeugen. Die Eingriffe wurden von zwei erfahrenen Interventionisten durchgeführt, die Menge an benötigtem Kontrastmittel wurde dokumentiert. Für alle Eingriffe wurde das Kontrastmittel „Iomeron“ verwendet. Die Lokalisation, das Ausmaß und die Morphologie der Stenose sowie der Okklusion wurden genau dokumentiert, 24 Stunden nach der Stentimplantation wurde eine Duplex-Sonographie durchgeführt, um einen Stentfrühverschluß zu detektieren. Ein solcher wurde bei unseren Patienten nicht beobachtet. Alle Patienten erhielten eine antithrombotische Medikation mit 100mg ASS vor der Intervention und 100mg ASS und 75mg Clopidogrel nach der Stentimplantation für 3 Monate. Nach 3 Monaten wurde die thrombozytenfunktionshemmende Therapie der Patienten auf unbestimmte Zeit mit 100mg ASS fortgesetzt.

#### 8.4 Follow up

Die In-stent-Stenose wurde mittels Duplex-Sonographie der AFS 3, 6 und 12 Monate nach Stentimplantation beurteilt, eine Stenose wurde als relevant erachtet, wenn der Stenosegrad >50% des Gefäßlumens betrug.

Die Patienten wurden weiterführend in 4 Gruppen unterteilt: Eine Gruppe mit Patienten, die keine Reobstruktion entwickelten, eine mit 50%iger bis 75%iger Reobstruktion, eine mit 75%iger bis 99%iger Reobstruktion und eine letzte Gruppe mit Stentverschluß - Patienten.

#### 8.5 Laborparameter

3 Monate nach der Stentimplantation wurden die Lipidwerte unter konstanten Bedingungen bei nüchternen Patienten bestimmt. Diese umfassten Plasma Cholesterin, LDL Cholesterin, Plasma Apo B, Plasma Apo A1, Plasma Lp(a), Plasma HDL Cholesterin, Plasma Triglyceride und LDL Apo B.

Die Trennung der Lipoproteine erfolgte mittels Ultrazentrifuge.<sup>90, 97</sup> Cholesterin, Triglyceride und Phospholipide wurden mittels enzymatischer Reagenzien (Wako Chemicals, Neuss, Germany) bestimmt und weiterführend (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kalibriert. Die Bestimmung von Apo A1, Apo A2, Apo B und Lp(a) erfolgte mittels Immunoturbidometrie (Greiner, Frick, Germany).

Alle Analysen wurden auf einem Olympus AU640 (Olympus Diagnostika, Hamburg, Germany) durchgeführt. Der Variationskoeffizient für die Lipid- und Apolipoproteinbestimmungen war für alle Analysen unter 5 %.

### 8.6 Statistische Analysen

Die Mittelwerte und Mediane wurden mit SPSS 17.0 berechnet. Die  $p$  Werte wurden mittels einer binären logistischen Regressionsanalyse errechnet. Die  $p$  Werte wurden für Geschlecht, Alter, Total-Cholesterin, Total-Triglyceride und Statintherapie adaptiert.

### 8.7 Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Patientencharakteristika der Studienteilnehmer. Es wurden 139 Patienten mit pAVK und Stenting der AFS in diese Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden über den Eingriff sowie über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis dazu. Drei Patienten gingen im 1 Jahres-Follow up verloren.

Von den verbleibenden 136 entwickelten 64 innerhalb eines Jahres keine Reobstruktion im Stentgebiet. Die restlichen 72 Patienten entwickelten eine Restenose >50% innerhalb eines Jahres nach Stenting der AFS, 10 von diesen 72 Patienten entwickelten einen Stentverschluß.

Die Hauptrisikofaktoren für Atherosklerose bei unseren Patienten waren arterieller Hypertonus (79.1%) und bekannte Hyperlipidämie (73.4%). Weitere Risikofaktoren waren Diabetes mellitus (35.3%) und Nikotinabusus (32.4%). Von unseren Patienten wurden 86 (62%) zum Zeitpunkt der Blutentnahme mit einem lipidsenkenden Medikament (Statint) therapiert. Es wurden hauptsächlich (85.6%) Absolut-Stents von Abbot Vascular verwendet. Die häufigste Lokalisation der Stentimplantation war das Segment III der AFS (40.4%), das Segment II war bei 38.8% und das Segment I bei 20.8% der Patienten betroffen. Die meisten unserer Patienten waren klinisch im pAVK Stadium II (Claudication intermittens; 64.0% der Patienten), gefolgt von Fontaine Stadium IV (38.8% der Patienten).

Tabelle 1: Patientencharakteristika

N	139 (m: 77, f: 62)
Mean Age, years	m: 72.6, f: 70.6
No reobstruction after 1 y of follow up, N (%)	64 (47.1)
Reobstruction 50 to 75 % after 1 y of follow up, N (%)	34 (25)
Reobstruction 75 to 99 % after 1 y of follow up, N (%)	28 (20.6)
Reocclusion after 1 y of follow up, N (%)	10 (7.3)
Lost to follow up, N	3
<b><i>Risk factors</i></b>	
Smoking, N (%)	45 (32.4)
Diabetes, N (%)	49 (35.3)
Arterial hypertension, N (%)	110 (79.1)
Hyperlipidemia, N (%)	102 (73.4)
<b><i>Lipid lowering therapy</i></b>	
Statin therapy, N (%)	86 (62)
Fibrate therapy	None
<b><i>Stent (all selfexpandable)</i></b>	
Absolut Stent, N (%)	119 (85.6)
Other Stent, N (%)	20 (14.4)
<b><i>Position Stent set in superficial femoral artery</i></b>	
Position I, N (%)	29 (20.8)
Position II, N (%)	54 (38.8)
Position III, N (%)	56 (40.4)
<b><i>PAOD Fontaine classification</i></b>	
II, N (%)	89 (64.0)
III, N (%)	10 (7.2)
IV, N (%)	40 (28.8)

## 8.8 Entwicklung einer Reobstruktion

Tabelle 2 zeigt die Lipidcharakteristika der Patienten, die eine Restenose entwickelten, verglichen mit den Patienten ohne Restenose innerhalb eines Jahres. Der Durchschnittliche Apo B Wert war 105.8 mg/dl bei Patienten mit Restenose versus 94.9 mg/dl bei Patienten ohne Restenose ( $p$  Wert < 0.05). Weiters waren die HDL Cholesterin Spiegel höher bei Patienten, die keine Restenose entwickelten (Durchschnitt 39.7 mg/dl versus 34.7 mg/dl,  $p$  Wert < 0.05). Die Durchschnittswerte von Plasma Cholesterin, LDL Cholesterin, Plasma Apo A1, LDL Apo B und die Mediane von Lp(a) und Plasma Triglyceriden waren nicht statistisch signifikant.

Tabelle 2: Entwicklung einer Reobstruktion; Angabe von Mittelwerten  $\pm$  Standardabweichung bzw. für Lp(a) und Triglyzeride Median mit 25th und 75th Perzentile

	<b>Stent free after one year</b>	<b>Reobstruction 50 to 100%</b>	$p$ value
N (%)	64 (47.1 )	72 (52.9)	
Total cholesterol, mg/dl	185.8 [ $\pm$ 67.3]	193.9 [ $\pm$ 44.7]	ns
LDL cholesterol, mg/dl	112.5 [ $\pm$ 43.5]	123.5 [ $\pm$ 38.9]	ns
Apo B, mg/dl	94.9 [ $\pm$ 29.7]	105.8 [ $\pm$ 30.7]	<b>&lt; 0.05</b>
Apo A1, mg/dl	150.6 [ $\pm$ 37.51]	143.9 [ $\pm$ 26.4]	ns
Lp(a) , mg/dl	50.9 [11.0-73.0]	50.7 [15.0-86.8]	ns
HDL cholesterol, mg/dl	39.7 [ $\pm$ 16.2]	34.7 [ $\pm$ 12.7]	<b>&lt; 0.05</b>
triglycerides, mg/dl	180.0 [111.0-229.8]	196.8 [107.3-188.3]	ns
LDL apo B, mg/dl	80.5 [ $\pm$ 28.9]	88.3 [ $\pm$ 26.2]	ns

### 8.9 Entwicklung einer Reocclusion

Tabelle 3 zeigt die Lipidcharakteristika der Patienten, die eine hochgradige Reobstruktion (75% bis 99%, 28 Patienten) entwickelten, verglichen mit den Patienten mit Stentverschluß (10 Patienten) binnen eines Jahres.

Die Patienten mit Stentverschluß hatten im Vergleich zu den Patienten mit hochgradiger Reobstruktion statistisch signifikant höhere Spiegel an Plasma Cholesterin (Durchschnittswert 234.1 mg/dl versus 185.9 mg/dl,  $p$  Wert < 0.05), Plasma ApoB (Durchschnittswert 135.3 mg/dl versus 99.8 mg/dl,  $p$  Wert < 0.05), LDL-Cholesterin (Durchschnittswert 160.3 mg/dl versus 113.6 mg/dl,  $p$  Wert < 0.05) und LDL Apolipoprotein B (Durchschnittswert 115.5 mg/dl versus 82.4 mg/dl,  $p$  Wert < 0.001). Die Unterschiede zwischen den Durchschnittswerten an Plasma Apo A1, Lp(a), Plasma HDL Cholesterin und dem Median der Plasma Triglyceride waren statistisch nicht signifikant.

Tabelle 3: Entwicklung einer Reocclusion; Angabe von Mittelwerten  $\pm$  Standardabweichung bzw. für Lp(a) und Triglyceride Median mit 25th und 75th Perzentile

	<b>Stentobstruction 75.0 - 99.0 %</b>	<b>Stentocclusion</b>	<b><math>p</math> value</b>
N (%)	28 (20.6)	10 (7.3)	
Total cholesterol, mg/dl	185.9 [ $\pm$ 39.0]	234.1 [ $\pm$ 42.4]	<b>&lt; 0.05</b>
LDL cholesterol, mg/dl	113.6 [ $\pm$ 37.4]	160.3 [ $\pm$ 42.1]	<b>&lt; 0.05</b>
Apo B, mg/dl	99.8 [ $\pm$ 26.1]	135.3 [ $\pm$ 34.7]	<b>&lt; 0.05</b>
Apo AI, mg/dl	142.4 [ $\pm$ 27.3]	155.0 [ $\pm$ 33.9]	ns
Lp(a) , mg/dl	53.6 [8.0-96.75]	50.3 [13.25-64.0]	ns
HDL cholesterol, mg/dl	33.0 [ $\pm$ 13.1]	37.9 [ $\pm$ 16.1]	ns
triglycerides, mg/dl	225.5 [103.0-286.5]	186.2 [107.8-227.0]	ns
LDL apo B, mg/dl	82.4 [ $\pm$ 24.3]	115.5 [ $\pm$ 25.6]	<b>&lt; 0.001</b>

## 8.10 Diskussion

Ein großer Nachteil vieler Studien mit pAVK-Patienten hinsichtlich der Entwicklung von Restenosen, ist die Heterogenität der eingeschlossenen Patienten betreffend des endovaskulären Behandlungsregimes. Zudem werden häufig Patienten mit Erkrankungen in unterschiedlichsten Gefäßsegmenten eingeschlossen, was auch mit ebenso großen Unterschieden in der Entwicklung einer Reobstruktion einhergeht.

Speziell die Iliacalgefäße haben eine geringe Reobstruktionsrate nach Stentimplantation ebenso wie auch nach alleiniger Angioplastie <sup>98</sup>. Die Läsionen sind meist fokal und kurz und der Gefäßdurchmesser ist groß. Der größte Risikofaktor in dieser Region ist Nikotinabusus, ein transienter Risikofaktor. Normalerweise sind die Patienten mit Beckenobstruktionen jünger, als Patienten mit infrailiacaler Atherosklerose <sup>34</sup>.

Im Gegensatz dazu sind die Läsionen in der femoropoplitealen Region normalerweise länger und häufig exulzeriert <sup>99</sup>. Weiters ist das femoropopliteale Segment ein Abschnitt mit großen Unterschieden in Länge sowie Drehung bei Bewegung des Beins, also ein so genanntes „bewegtes Gefäßsegment“. Dies kann zu Irritationen und Entzündungen in der Gefäßwand nach Stentimplantation in dieser Region führen, beides sind Phänomene, die mit der Entwicklung einer Reobstruktion einhergehen können <sup>100</sup>.

In den letzten Jahrzehnten konnte in vielen prospektiven klinischen Studien die Wichtigkeit der Hyperlipidämie als kardiovaskulärer Risikofaktor gezeigt werden. Trotzdem ist die Hyperlipidämie ein oft vernachlässigter und unterschätzter Risikofaktor, dies trifft auf pAVK Patienten mehr zu, als auf KHK Patienten <sup>34, 101</sup>.

Erst kürzlich konnte die Kopenhagen Heart Studie in einem prospektiven Setting an 9200 Patienten den prädiktiven Wert von erhöhten Apo B Spiegel n bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse zeigen<sup>95</sup>. In dieser Studie waren erhöhte Apo B Spiegel deutlich prädiktiver für den Endpunkt kardiovaskuläres Ereignis als erhöhte LDL-Spiegel. Die Einschlusskriterien der Kopenhagen Heart Studie waren koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall und ischämische Herzkrankheit. All diese Erkrankungen sind auch mit dem Auftreten einer pAVK assoziiert. Die pAVK selbst war jedoch keines der Einschlusskriterien

und die Entwicklung einer kritischen Extremitätenischämie war auch kein Endpunkt dieser Studie.

In neuerer Literatur wurden viele verschiedene Faktoren beschrieben, die einen großen Einfluss für die Entwicklung der Restenose in peripheren Gefäßen haben. Diese wurden bereits oben detailliert ausgeführt.

In unserer prospektiven Studie konnten wir zeigen, dass erhöhte Spiegel an Apo B signifikant mit der Entwicklung einer Reobstruktion innerhalb eines Jahres nach Stentimplantation in der AFS assoziiert sind.

Weil Apo B das Apolipoprotein auf den atherogenen Lipoproteinen VLDL, IDL und LDL ist, zeigt uns das Gesamt-Apo B die gesamte Anzahl von im Plasma zirkulierenden atherogenen Fett-Partikeln an. Weiters ist es auch Apo B, das den Einschluss dieser Lipide in die Arterienwand verursacht. Dies könnte bei Verletzungen der Arterienwand, die durch die Stentimplantation verursacht wird, erleichtert sein.

In den Wochen und Monaten nach der Stentimplantation wird eine Neointima gebildet und während dieser Phase könnte der Eintritt von Apo B in die Arterienwand vereinfacht sein. Dadurch wird die Entwicklung einer signifikanten Reobstruktion innerhalb eines Jahres gefördert.

Die Assoziation von niedrigem HDL Cholesterin und erhöhten kardiovaskulären Risiko wurde bereits in epidemiologischen und klinischen Studien der letzten Jahrzehnte gezeigt<sup>103</sup>. Die antiatherogene Eigenschaft von HDL ist auf den reversen Cholesteroltransport aus der Peripherie zur Leber und der anschließenden Exkretion in der Galle zurückzuführen<sup>23</sup>. In vivo weiß man von den protektiven Effekten von HDL auf die endotheliale Funktion<sup>104</sup>. Die Anwesenheit von HDL unterbindet die endotheliale Apoptose, die Aktivierung von Caspasen scheint dadurch ebenfalls verhindert<sup>103</sup>.

All diese Effekte scheinen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung von neuen atheromatösen Läsionen zu spielen. Es könnte ein Prozess sein, welcher verstärkt in der vulnerablen Neointima nach Stentimplantation stattfindet und zu einer steigenden Reobstruktionsrate bei Patienten mit niedrigen HDL-Spiegeln führt.

In den letzten Jahren wurde der Einfluss von Lipidparametern auf das fibrinolytische System untersucht. In einer Arbeit von Delgado et al. konnte gezeigt werden, dass fettreiche Mahlzeiten eine postprandiale prokoagulatorische

Tendenz aufweisen. Beobachtet wurde dies an einem Anstieg von Thromboxan B2 und D-Dimer und einer Reduktion von tissue Plasminogen Aktivator <sup>105</sup>.

Auch die Plättchenaktivierung könnte durch oxidierte Lipide induziert sein. Als möglicher Mechanismus wurde die Interaktion von Lipiden mit den Plättchenrezeptoren CD36 und SR B1 gezeigt. Thrombozytäres CD36 interagiert mit spezifischen oxidierten Phospholipiden, die, wie zum Beispiel oxidiertes LDL, im Kreislauf zirkulieren. Dies führt zu vermehrter thrombozytärer Reaktivität und einem pro-thrombotischen Zustandsbild <sup>16</sup>. Andererseits reagiert SR B1 mit oxidiertem HDL und könnte die thrombozytäre Aktivierung inhibieren <sup>106</sup>.

Der Einfluss von Lipidparametern auf die Thrombozytenaktivität und das Fibrinolysesystem könnte eine Erklärung für unsere Ergebnisse bezüglich des Unterschiedes bei Patienten mit hochgradiger Reobstruktion und denen mit vollständiger Stentocclusion sein.

LDL und Apo B waren statistisch signifikant unterschiedlich bei unseren Patienten. Auch HDL war unterschiedlich, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Unsere Hypothese basierend auf diesen Ergebnissen ist, dass Patienten mit hochgradiger Reobstruktion, aber niedrigeren LDL und Apo B Spiegel und höheren HDL Spiegel, das verbleibende Gefäßlumen frei von Thrombozyten halten können, da sie ein besseres fibrinolytisches Potenzial und eine niedrige Thrombozytenaktivität aufweisen. Im Gegensatz dazu entwickeln Patienten mit höheren LDL und Apo B und niedrigen HDL - Werten einen Stentverschluß wegen der verminderten Fibrinolyse und der erhöhten Plättchenaktivität.

Wir folgern daraus, dass ein Ungleichgewicht im Lipidprofil ein maßgeblicher Faktor für die Entstehung einer Reobstruktion nach Stentimplantation in der AFS ist. Die Entstehung einer Reokklusion könnte zusätzlich durch hohe LDL und Apo B Spiegel, bei gleichzeitig zu geringen HDL Werten, getriggert werden. Die Ursache könnte die Interaktion dieser Moleküle mit den Thrombozytenrezeptoren, die zur Aktivierung der Thrombozyten führen und auch die Interaktion mit dem fibrinolytischen System sein.

Eine lipidsenkende Therapie sowie die engmaschige Kontrolle der Lipidparameter sollte somit eine Standardtherapie bei allen pAVK-Patienten sein, besonders bei jenen nach EVR mit Stentimplantation.

## 9.0 Literaturverzeichnis

1. vgl. Böcker W, Denk H, Heitz Ph. U., Pathologie: München, Urban&Fischer; 3.Auflage 2004.S.484ff
2. vgl. Böcker W, Denk H, Heitz Ph.U., Pathologie: München, Urban&Fischer; 3.Auflage 2004.S.485ff
3. vgl. Böcker W, Denk H, Heitz Ph.U., Pathologie: München, Urban&Fischer; 3.Auflage 2004.S.492ff
4. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407(6801):233-41.
5. vgl. Böcker W, Denk H, Heitz Ph. U., Pathologie. München, Urban&Fischer; 3.Auflage 2004.S.484ff.
6. vgl. Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main, TH-Books; 6.Auflage 2005.S.227ff
7. vgl. Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main, TH-Books; 6.Auflage 2005.S.230ff
8. vgl. Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main, TH-Books; 6.Auflage 2005.S.232ff
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
10. vgl. Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main, Th-Books; 6.Auflage 2005.S.234ff
11. vgl. Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main, Th-Books; 6.Auflage 2005.S.237ff
12. vgl. Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main, Th-Books; 6.Auflage 2005.S.235ff
13. Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, Agnarsson U, Thorgeirsson G, Sigfusson N. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol* 1992;69(16):1251-4.
14. Dati F LM, Adam A, Sondag D, Stienen L. . Referenzwerte für 18 Plasmaproteine am Behring Nephelometer-System. *Lab Med* 1989;18:87-90.
15. vgl. Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main, Th-Boos; 6.Auflage 2005.S.236ff
16. Hoebe K, Georgel P, Rutschmann S, et al. CD36 is a sensor of diacylglycerides. *Nature* 2005;433(7025):523-7.
17. Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, Farnier M, Chapman MJ. Action of atorvastatin in combined hyperlipidemia : preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(1):189-97.
18. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1988;29(11):1461-73.
19. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Quebec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(3):553-9.

20. Gotto AM, Jr., Whitney E, Stein EA, et al. Relation between baseline and on-treatment lipid parameters and first acute major coronary events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000;101(5):477-84.
21. Sniderman AD, Furberg CD, Keech A, et al. Apolipoproteins versus lipids as indices of coronary risk and as targets for statin treatment. *Lancet* 2003;361(9359):777-80.
22. Durrington PN, Tuomilehto J, Hamann A, Kallend D, Smith K. Rosuvastatin and fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes patients with combined hyperlipidaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;64(2):137-51.
23. Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006;259(3):247-58.
24. Bjornheden T, Babyi A, Bondjers G, Wiklund O. Accumulation of lipoprotein fractions and subfractions in the arterial wall, determined in an in vitro perfusion system. *Atherosclerosis* 1996;123(1-2):43-56.
25. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis* 1996;124(2):261-71.
26. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. *Atherosclerosis* 1992;93(3):189-99.
27. Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99(15):1959-64.
28. vgl. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J,. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Urban&Fischer 3.Auflage 2004.S.208ff
29. 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;71(3):516-22.
30. McDermott MM, Greenland P, Liu K, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *Jama* 2001;286(13):1599-606.
31. vgl. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J,. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Urban&Fischer 3.Auflage 2004.S.211ff
32. vgl. Herold G et al. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2007.S.714ff
33. vgl. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J,. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München, Urban&Fischer 3.Auflage 2004.S.202ff
34. Diehm N, Shang A, Silvestro A, et al. Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(1):59-63.
35. Allison MA, Criqui MH, Wright CM. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(2):331-6.
36. 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;34(10):2374-9.

37. McGill HC, Jr., McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol* 1998;82(10B):30T-6T.
38. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135(4):331-40.
39. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
40. Kannel WB, Shurtleff D. The Framingham Study. Cigarettes and the development of intermittent claudication. *Geriatrics* 1973;28(2):61-8.
41. Haltmayer M, Mueller T, Horvath W, Luft C, Poelz W, Haidinger D. Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2001;20(3):200-7.
42. Kroger K, Buss C, Renzing-Kohler K, Santosa F, Rudofsky G. Segmental manifestation of peripheral atherosclerosis and its association to risk factors. *Vasa* 2000;29(3):199-203.
43. vgl. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J,. *Basislehrbuch Innere Medizin*. München Urban&Fischer 3.Auflage 2004.S.213ff
44. vgl. Kauffmann G, Moser E, Sauer R,. *Radiologie*. München: Urban&Fischer; 3.Auflage 2006.S.254ff
45. vgl. Kauffmann G, Moser E, Sauer R,. *Radiologie*. München: Urban&Fischer; 3.Auflage 2006.S.257ff
46. vgl. Herold G et al. *Innere Medizin: Köln*. Gerd Herold 2007.S.716ff
47. Schober A, Hoffmann R, Oprea N, et al. Peripheral CD34+ cells and the risk of in-stent restenosis in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2005;96(8):1116-22.
48. Simper D, Stalboerger PG, Panetta CJ, Wang S, Caplice NM. Smooth muscle progenitor cells in human blood. *Circulation* 2002;106(10):1199-204.
49. Yeh ET, Zhang S, Wu HD, Korbling M, Willerson JT, Estrov Z. Transdifferentiation of human peripheral blood CD34+-enriched cell population into cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells in vivo. *Circulation* 2003;108(17):2070-3.
50. Inoue T, Kato T, Hikichi Y, et al. Stent-induced neutrophil activation is associated with an oxidative burst in the inflammatory process, leading to neointimal thickening. *Thromb Haemost* 2006;95(1):43-8.
51. Rogers C, Welt FG, Karnovsky MJ, Edelman ER. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits. Coupled inhibitory effects of heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16(10):1312-8.
52. Tanaka H, Sukhova GK, Swanson SJ, et al. Sustained activation of vascular cells and leukocytes in the rabbit aorta after balloon injury. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1788-803.
53. Kamitani T, Taniguchi T, Miyai N, Kawasaki T, Kawasaki S, Sugihara H. Association between plasma lipoprotein(a) concentration and restenosis after stent implantation. *Circ J* 2005;69(6):644-9.
54. Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989;339(6222):301-3.

55. Hajar KA, Gavish D, Breslow JL, Nachman RL. Lipoprotein(a) modulation of endothelial cell surface fibrinolysis and its potential role in atherosclerosis. *Nature* 1989;339(6222):303-5.
56. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102(10):1082-5.
57. Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M. Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19(9):1355-64.
58. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, Bailey KR, Kottke TE, Abu-Lebdeh HS. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women. *Circulation* 1997;96(5):1390-7.
59. Maca TH, Ahmadi R, Derfler K, et al. Influence of lipoprotein(a) on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty in Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2002;19(4):300-6.
60. von Depka M, Nowak-Gottl U, Eisert R, et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000;96(10):3364-8.
61. Linden T, Taddei-Peters W, Wilhelmsen L, et al. Serum lipids, lipoprotein(a) and apo(a) isoforms in patients with established coronary artery disease and their relation to disease and prognosis after coronary by-pass surgery. *Atherosclerosis* 1998;137(1):175-86.
62. Morin JF, Johnston KW, Wasserman L, Andrews D. Factors that determine the long-term results of percutaneous transluminal dilatation for peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 1986;4(1):68-72.
63. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: association with restenosis. *Radiology* 2002;225(1):21-6.
64. Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):224-30.
65. Yutani C, Ishibashi-Ueda H, Suzuki T, Kojima A. Histologic evidence of foreign body granulation tissue and de novo lesions in patients with coronary stent restenosis. *Cardiology* 1999;92(3):171-7.
66. Wahlgren CM, Sten-Linder M, Egberg N, Kalin B, Blohme L, Swedenborg J. The role of coagulation and inflammation after angioplasty in patients with peripheral arterial disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29(4):530-5.
67. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001;86(1):366-73.
68. Lassila R, Peltonen S, Lepantalo M, Saarinen O, Kauhanen P, Manninen V. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arterioscler Thromb* 1993;13(12):1738-42.
69. Takamori N, Azuma H, Kato M, et al. High plasma heparin cofactor II activity is associated with reduced incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;109(4):481-6.
70. Wilensky RL, Pyles JM, Fineberg N. Increased thrombin activity correlates with increased ischemic event rate after percutaneous transluminal coronary angioplasty: lack of efficacy of locally delivered urokinase. *Am Heart J* 1999;138(2 Pt 1):319-25.

71. Tollefsen DM. Insight into the mechanism of action of heparin cofactor II. *Thromb Haemost* 1995;74(5):1209-14.
72. Belch JJ, Shaw JW, Kirk G, et al. The white blood cell adhesion molecule E-selectin predicts restenosis in patients with intermittent claudication undergoing percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation* 1997;95(8):2027-31.
73. Kamijikkoku S, Murohara T, Tayama S, et al. Acute myocardial infarction and increased soluble intercellular adhesion molecule-1: a marker of vascular inflammation and a risk of early restenosis? *Am Heart J* 1998;136(2):231-6.
74. Tsakiris DA, Tschopl M, Jager K, Haefeli WE, Wolf F, Marbet GA. Circulating cell adhesion molecules and endothelial markers before and after transluminal angioplasty in peripheral arterial occlusive disease. *Atherosclerosis* 1999;142(1):193-200.
75. Wilcox JN, Okamoto EI, Nakahara KI, Vinten-Johansen J. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis: a role for circulating myofibroblast precursors? *Ann N Y Acad Sci* 2001;947:68-90; discussion -2.
76. Cipollone F, Marini M, Fazio M, et al. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(3):327-34.
77. Barron MK, Lake RS, Buda AJ, Tenaglia AN. Intimal hyperplasia after balloon injury is attenuated by blocking selectins. *Circulation* 1997;96(10):3587-92.
78. Rauchhaus M, Gross M, Schulz S, et al. The E-selectin SER128ARG gene polymorphism and restenosis after successful coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 2002;83(3):249-57.
79. Bevilacqua MP, Stengelin S, Gimbrone MA, Jr., Seed B. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins. *Science* 1989;243(4895):1160-5.
80. Drexel H, Steurer J, Muntwyler J, et al. Predictors of the presence and extent of peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1996;94(9 Suppl):II199-205.
81. Cohen DJ, Doucet M, Cutlip DE, Ho KK, Popma JJ, Kuntz RE. Impact of smoking on clinical and angiographic restenosis after percutaneous coronary intervention: another smoker's paradox? *Circulation* 2001;104(7):773-8.
82. Violaris AG, Thury A, Regar E, Melkert R, Serruys PW. Influence of a history of smoking on short term (six month) clinical and angiographic outcome after successful coronary angioplasty. *Heart* 2000;84(3):299-306.
83. Wald NJ, Idle M, Boreham J, Bailey A. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. *Thorax* 1981;36(5):366-9.
84. Motterlini R, Clark JE, Foresti R, Sarathchandra P, Mann BE, Green CJ. Carbon monoxide-releasing molecules: characterization of biochemical and vascular activities. *Circ Res* 2002;90(2):E17-24.
85. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med* 2000;6(4):422-8.
86. Togane Y, Morita T, Suematsu M, Ishimura Y, Yamazaki JI, Katayama S. Protective roles of endogenous carbon monoxide in neointimal development elicited by arterial injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278(2):H623-32.
87. Ambalavanan N, Carlo WF, Bulger A, Shi J, Philips JB, 3rd. Effect of cigarette smoke extract on neonatal porcine vascular smooth muscle cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;170(2):130-6.

88. United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: interim results. UK-TIA Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296(6618):316-20.
89. Hennekens CH, Buring JE, Sandercock P, Collins R, Peto R. Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 1989;80(4):749-56.
90. Wanner C, Horl WH, Luley CH, Wieland H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1991;39(4):754-60.
91. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373(9670):1175-82.
92. Hirsh J, Salzman EW, Harker L, et al. Aspirin and other platelet active drugs. Relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1989;95(2 Suppl):12S-8S.
93. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007;194(1):1-45.
94. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med* 2006;259(5):493-519.
95. Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A. Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: the Copenhagen City Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(3):661-70.
96. Twine CP, Coulston J, Shandall A, McLain AD. Angioplasty versus stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD006767.
97. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 1995;41(10):1414-20.
98. Ruef J, Hofmann M, Haase J. Endovascular interventions in iliac and infrainguinal occlusive artery disease. *J Interv Cardiol* 2004;17(6):427-35.
99. Isner JM, Rosenfield K. Redefining the treatment of peripheral artery disease. Role of percutaneous revascularization. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1534-57.
100. Klein AJ, James Chen S, Messenger JC, et al. Quantitative assessment of the conformational change in the femoropopliteal artery with leg movement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009.
101. Ferrieres J, Gousse ET, Fabry C, Hermans MP. Assessment of lipid-lowering treatment in France--the CEPHEUS study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101(9):557-63.
102. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *Jama* 2006;295(2):180-9.
103. Nofer JR, Levkau B, Wolinska I, et al. Suppression of endothelial cell apoptosis by high density lipoproteins (HDL) and HDL-associated lysosphingolipids. *J Biol Chem* 2001;276(37):34480-5.

104. Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation* 2002;105(12):1399-402.
105. Delgado-Lista J, Lopez-Miranda J, Cortes B, et al. Chronic dietary fat intake modifies the postprandial response of hemostatic markers to a single fatty test meal. *Am J Clin Nutr* 2008;87(2):317-22.
106. Valiyaveetil M, Kar N, Ashraf MZ, Byzova TV, Febbraio M, Podrez EA. Oxidized high-density lipoprotein inhibits platelet activation and aggregation via scavenger receptor BI. *Blood* 2008;111(4):1962-71.

## Lebenslauf

Name: Peter Rief

Geburtsdatum: 17.08.1984

Geburtsort: Graz

Wohnort: Hafnerriegel 45/6  
8010 Graz

Eltern: Dr. med. Meinhard Rief                      Magdalena Rief  
          Eschensiedlung 90  
          8530 Deutschlandsberg

Geschwister: Harald Rief  
                  Martin Rief

Staatsbürgerschaft: Österreich

Familienstand: ledig

Schulbildung: Volksschule Deutschlandsberg 1991-95  
                  Hauptschule Deutschlandsberg 1995-99  
                  BORG Deutschlandsberg 1999-2003  
                  Reifeprüfung am BORG Deutschlandsberg Juni 2003

Präsenzdienst: 3.1.04 – 5.9.04 im Militärspital 1, Graz  
                  Sanitäterausbildung

Studium: Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz  
          seit 2003

Bisherige Famulaturen: LKH Deutschlandsberg, Chir. Abteilung 2005  
                              LKH Deutschlandsberg, Chir. Abteilung 2006  
                              LKH Deutschlandsberg, Innere Abteilung 2007  
                              Universitätsklinik Graz, Radiologie 2008  
                              LKH Deutschlandsberg Innere Abteilung 2008  
                              LKH West, Kardiologische Abteilung 2009  
                              Deutsches Herzzentrum München Kardiologie 2009

Praktisches Jahr im 3.Studienabschnitt 2009/10  
                  Kinderklinik Leoben  
                  LKH West, Anästhesie  
                  Allgemeinmedizin-Praktikum

Graz, 21.12.2009

