

Diplomarbeit

Outcome bei sekundärem Stenting im femoropoplitealen Gefäßsegment in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Diabetes mellitus.

eingereicht von

Christoph Clement

Mat.Nr.: 0311403

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung der Betreuer

Prof. Dr. med. univ. Marianne Brodmann

Dr. med. univ. Harald Fröhlich

Graz, am

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.

Gleichheitsgrundsatz

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

Graz, am

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	4
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
Abstract	8
1. Einleitung	9
1.1. Atherosklerose	9
1.1.1. Pathogenese	10
1.1.2. Risikofaktoren	12
1.2. Periphere Arterielle Verschlusskrankheit	14
1.2.1. Definition	14
1.2.2. Epidemiologie	14
1.2.3. Klinik	14
1.2.4. Diagnostik	15
1.2.5. Therapie	17
1.2.6. Interventionelle Techniken	19
1.2.7. Chirurgische Therapieoptionen	22
2. Hintergrund der Diplomarbeit	23
3. Material und Methoden	24
4. Ergebnisse und Resultate	25
5. Diskussion und Zusammenfassung	33
6. Literaturverzeichnis	37

Glossar und Abkürzungen

ABI:	Knöchel-Arm-Index
AGEs:	Advanced Glycation End Products
AFS:	Arteria femoralis superficialis
AVK:	arterielle Verschlusskrankheit
BMI:	Body Mass Index
CIMT:	Carotis Intima Media Dicke
CRP:	C-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
DM:	Diabetes mellitus
HDL:	High-density-Lipoprotein
IDDM:	insulinabhängiger Diabetes mellitus
IL1:	Interleukin 1
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KLF2:	Kruppel-like-Faktor 2
LDL:	Low-density-Lipoprotein
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
NF-κB:	Nuclear Factor-Kappa
NIDDM:	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NO:	Stickstoffoxid
MRT:	Magnetresonanz Tomographie
PTA:	Perkutane transluminale Angioplastie
PVD:	periphere vaskuläre Erkrankung
RAGEs:	Rezeptor für Advanced Glycation End Products
SAA:	Serum Albumin A
TNF alpha:	Tumornekrosefaktor alpha
Txnip:	Thioredoxin-interacting Protein
UFH:	unfraktioniertes Heparin
US:	Unterschenkel
zAVK:	zerebrale arterielle Verschlusskrankheit
pAVK:	periphere arterielle Verschlusskrankheit

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fontaine- und Rutherford- Klassifikation(14).....	15
Tabelle 2: Beschreibung der Patienten anhand ihrer Risikofaktoren	25
Tabelle 3: Verteilung der Schweregrade der pAVK zum Zeitpunkt der Baseline- Untersuchung nach Geschlecht	26
Tabelle 4: Grafik der primären Offenheitsrate bei Patienten nach Stenting.....	27
Tabelle 5: Primäre Offenheitsrate bei Patienten nach Stenting.....	27
Tabelle 6: Grafik der sekundäre Offenheitsrate nach Re-EVR der AFS.....	28
Tabelle 7: Sekundäre Offenheitsrate nach Re-EVR der AFS.....	28
Tabelle 8: Grafik der primäre Offenheitsrate nach Stentimplantation der AFS in Abhängigkeit eines Diabetes mellitus	29
Tabelle 9: Comparison of survival curves (Logrank test)	30
Tabelle 10: gepunktete Linie zeigt die errechnete primäre Offenheitsrate für zwei oder drei US-Gefäße im Abstrom, die volle Linie wenn nur ein US-Gefäß vorhanden ist.....	31
Tabelle 11: Comperison of survival curves (Logrank test).	32
Tabelle 12: Vergleich der durchschnittlichen Stentlänge bezogen auf flussrelevante Restenosen im gestenteten Segment (p=ns) Stentlänge in mm	32
Tabelle 13: Akut-Phase-Proteine nach Stenting.....	34

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Atherosklerose.....	9
http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/huber-steffen-2005-01-21/HTML/huber_html_522b40b5.png	
Abbildung 2: Entwicklung der Atherosklerose	11
http://www.nature.com/nrm/journal/v10/n1/images/nrm2596-i2.jpg	
Abbildung 3: TASC II Klassifikation (22).....	18
Abbildung 4: Stenting eines Gefäßes	20
http://www.kardionet.com/Images/Stent_Prinzip.jpg	
Abbildung 5: Stent.....	21
http://kardiologie-herford.de/content/images/0be8921c2c532f92b735b26a0da02b25.jpg	
Abbildung 6: Femoropoplitealer Bypass.....	22
http://www.gefaesszentrum-bremen.de/lexikon/images/thumbs/femoropopBP3_intervaskular.jpg	

Zusammenfassung

Hintergrund: Im Rahmen der Arteriosklerose ist Diabetes mellitus ein wichtiger Risikofaktor, der mit einem schlechten Outcome vergesellschaftet ist. Das femoropopliteale Gefäßsegment, vor allem das infrapopliteale Segment, ist nach einer Intervention deutlich häufiger von einer Restenose betroffen. Dieser Umstand ist noch nicht völlig erforscht und steht immer mehr im Blickfeld. In dieser Arbeit wollten wir bei Patienten mit pAVK und sekundärem Stenting den Einfluss des Risikofaktors Diabetes mellitus auf die Restenoserate untersuchen.

Methodik: In unserer Studie wurden 169 Patient mit einer pAVK und einem sekundären Stenting im Bereich des femoropoplitealen Segments eingeschlossen. Bei diesen Patienten wurden wichtige Parameter wie Interventionsdaten, Rutherford- und Fontainstadium, Medikamentenanamnese, Lifestylelimitierung, andere Gefäßerkrankungen, hereditäre Belastungen, Nikotinabusus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Untersuchungsergebnisse von Ultraschall und MRT über 36 Monate in mehreren Followups erhoben und später ausgewertet.

Ergebnisse: Das Vorliegen eines Diabetes mellitus zeigte weder als Einzelfaktor noch in Kombination mit anderen Risikofaktoren einen Einfluss auf die Offenheitsrate. Einen signifikanten Unterschied in der primären Offenheitsrate zeigte das Vorhandensein von mehr als einem durchgängigen Unterschenkelgefäß nach Stentimplantation. Patienten mit einem Unterschenkelgefäß hatten nach 36 Monaten eine Offenheitsrate von 23,7%, im Vergleich zu Patienten mit mindestens zwei offenen Unterschenkelgefäßen, die eine Offenheitsrate von 42,3% aufwiesen

Schlussfolgerung: Der von uns erwartete Unterschied durch den Risikofaktor Diabetes mellitus in den Offenheitsraten bestätigte sich nicht. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Restenoserate, weder einzeln gesehen noch in Kombination mit anderen Risikofaktoren.

Abstract

Background: When talking of atherosclerosis and its outcome diabetes mellitus is a very important risk factor. Especially the infrapopliteal region is often affected of restenosis, this fact has to be looked at closer. In this study we wanted to investigate the effect of diabetes mellitus on patients with peripheral artery occlusive disease and secondary stenting at the femoropopliteal region.

Methods: We included 169 patients with peripheral artery occlusive disease and secondary stenting at the femoropopliteal region in our study. We ascertained and later evaluated important parameters as data from the intervention, the Rutherford and Fontain stadium, medication anamnesis, the question of lifestyle limitation, other vascular diseases, hereditary risk factors, nicotine abuse, hyperlipidemia, diabetes mellitus and results from other medical tests as MRT and sonography over 36 month at several followups.

Results: The risk faktor diabetes mellitus did not have a significant influence on the patency rate neither as a single factor nor in combination with other risk factors. The existence of more than one crural vessel was associated with a significant higher primary patency rate. After 36 months patients with only one crural vessel had a patency rate of 23,7%, patients with more the one crural vessel had a patency rate of 42,3%.

Conclusion: Our expectation that diabetes mellitus has a major influence on the patency rate had not confirmed. Diabetes mellitus did not correlate with the restenosis rate, neither at its own nor in combination with other risk factors.

1. Einleitung

1.1. Atherosklerose

Atherosklerose und die dadurch entstehenden kardiovaskulären Erkrankungen sind die häufigsten Todesursachen in Industriestaaten. Die grundsätzlich bereits gut erforschte Erkrankung ist aber noch immer nicht gänzlich verstanden und lässt in vielen Bereichen Fragen offen. Unterschiedlichste systemische und generalisierte Risikofaktoren fördern die Entstehung der Erkrankung, welche sich dann in den verschiedensten Lokalisationen manifestieren kann. Neben Manifestationen an den Koronararterien (KHK) und an den zerebralen Arterien (zAVK) kann es auch zum Verschluss peripherer arterieller Gefäßabschnitte, zur pAVK, kommen, welche zu typischen Befunden wie der Claudicatio intermittens einerseits und der kritischen Extremitätenischämie andererseits führt. Auch im Bereich anderer Versorgungsgebiete (Viszeralarterien, Nierenarterien und Arterien der oberen Extremitäten) sind Gefäßverschlüsse möglich, jedoch viel seltener als in den zuvor erwähnten Gefäßregionen.(1)

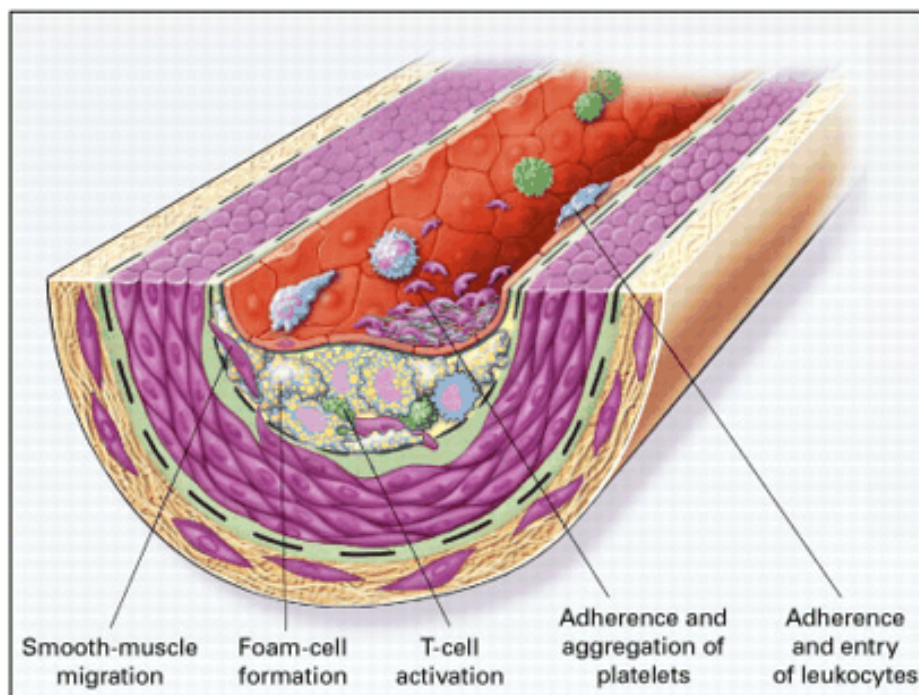


Abbildung 1: Atherosklerose

1.1.1. Pathogenese

Die als Fatty Streaks bezeichneten Veränderungen in den Gefäßwänden sind die ersten Anzeichen einer beginnenden Atherosklerose. Deren mögliche Entstehungsursache ist ein lokal erhöhter Gehalt an Lipoproteinen und deren Haftenbleiben an extrazellulären Matrixmolekülen der Intima durch verstärkte Adhärenz. Dadurch ist eine längere Verweildauer der lipidreichen Moleküle an der inneren Gefäßwand gegeben, was deren Akkumulation begünstigt. Hinzu kommt, dass sich Lipoproteine an der Intima oft mit Glykosaminoglykanen verbinden, was deren Entfernung aus der Intima zusätzlich erschwert. Ein weiterer gewichtiger Faktor ist die Oxidation der Lipoproteine, welche zur Ausbildung von Hydroperoxiden, Lysophospholipiden, Oxysterolen und zur Produktion von Aldehydabbauprodukten von Fettsäuren und Phospholipiden führt.(1)

Eine Akkumulation und auch Aktivierung von Leukozyten lässt sich bereits im initialen Stadium einer Atherosklerose nachweisen, was die Bedeutung der Entzündung als wesentlicher Faktor in der Pathogenese zeigt. Die Expressierung von Adhäsionsmolekülen und Rezeptoren an der Oberfläche von Gefäßwänden spielt dabei eine wichtige Rolle. Das Vorhandensein von oxidativ modifizierten Low-density-Lipoproteinen kann die Expression von Leukozytenexpressionsmolekülen verstärken.(1)

Laminare Strömungsverhältnisse führen zu einer verstärkten Sezernierung von Stickstoffoxid, welches durch seine antiinflammatorische und vasodilatatorische Wirkung die Expressierung von Leukozytenexpressionmolekülen unterdrückt. So führen diese laminaren Scherkräfte zur verstärkten Transkription des Kruppel-like-Faktors 2 (KLF2) und zur Verminderung des Thioredoxin-interacting Proteins (Txnip) was in Folge zu einer Aktivitätshemmung von Thioredoxin, einem endogenen Antioxidans, führt. Der KLF2 fördert die Bildung von NO und hemmt das Auftreten von Thioredoxin, was seine antiatherosklerotische Wirkung erklärt. Im Gegensatz dazu führt das Vorhandensein von Gefäßwandaufzweigungen zu turbulenten Strömungen und erklärt dadurch die Prädilektionstellen eines möglichen Gefäßverschlusses. Desweiteren spielen Zytokine, wie Interleukin-1 und der Tumor-Nekrose-Faktor alpha, bei der Expression von Adhäsionsmolekülen eine wichtige Rolle.(1)

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Pathogenese der Atherosklerose ist die Schaumzellbildung. Diese Schaumzellen sind mononukleäre Phagozyten welche in die Intima migrieren und über eine LDL-Rezeptor gebundene Endozytose Lipide binden.

Schutzmechanismen wie der Lipidabtransport durch mononukleäre Phagozyten und die Säuberung der Gefäße durch HDL-Moleküle reichen irgendwann nicht mehr aus und aus Fatty Streaks entstehen Atherome. Die Atherombildung ist ein komplexer Ablauf von Vorgängen welche sowohl durch den nekrotischen Untergang lipdreicher Schaumzellen als auch durch die Aktivierung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren durch Lipoproteine charakterisiert sind. Die ersten Anzeichen für das Fortschreiten der Fatty Streaks zu atherosklerotischen Läsionen sind der Aufbau von Bindegewebe aus der extrazellulären Matrix. Unterstützt durch Growthfaktoren, wie dem plättchenabhängigen Wachstumsfaktor und dem Fibroblasten-Wachstumsfaktor, sowie durch Zytokine wie IL1 und TNF alpha werden die glatten Muskelzellen zum Aufbau der extrazellulären Matrix angetrieben, was zur Bildung von Plaques führt. Als Gegenspieler tritt zum Beispiel das von aktivierten T-Zellen stammende Interferon Gamma, welches die Bindegewebsbildung durch glatte Muskelzellen bremst, auf.(1)

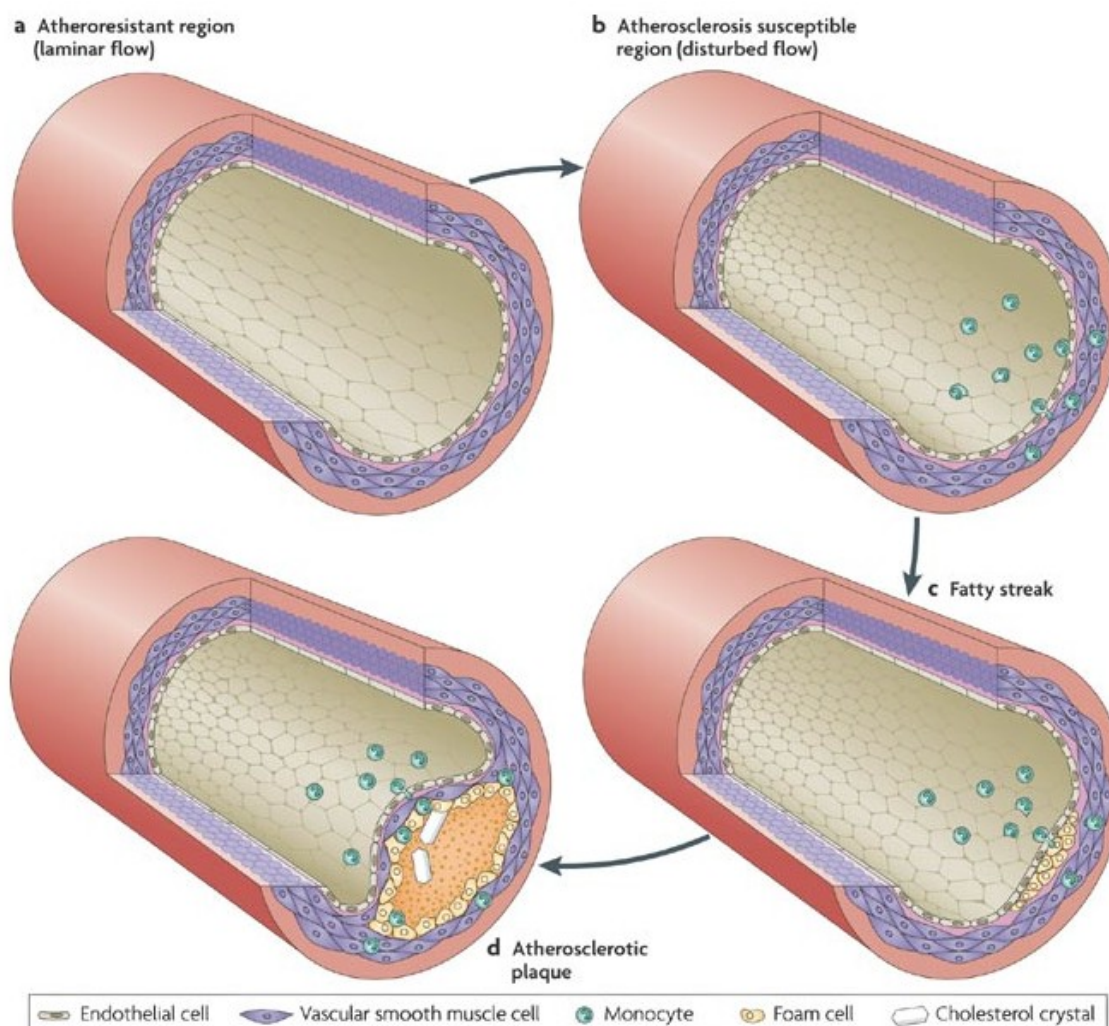


Abbildung 2: Entwicklung der Atherosklerose

1.1.2. Risikofaktoren

Es gibt eine Vielzahl von Faktoren die eine Entstehung der Atherosklerose begünstigen. Zu den klassischen Risikofaktoren zählen Rauchen, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus.(2)

Rauchen:

Rauchen begünstigt über Endotheldysfunktionen, vermehrte Adhäsion von Leukozyten an das Endothel, gesteigerte Lipidoxidation und erhöhte Gerinnungsneigung die Entstehung einer Atherosklerose.(2) In einer Studie bei der das Ausmaß atherosklerotischer Plaques von Rauchern und Nichtrauchern mittels Angiographie verglichen wurde, kam man zum Ergebnis, dass Rauchen der wichtigste unabhängige atherosklerotische Risikofaktor ist. Demnach hatten 60 jährige Probanden die 40 Jahre lang geraucht hatten ein 3,5 fach höheres Risiko für schwerwiegende atherosklerotische Veränderung der Carotiden als Nichtraucher.(3) Bei einer anderen Studie wurde die Intima Media Dicke von Plaques der Arteria carotis in einem drei Jahres Followup verglichen. Bei Rauchern stellte man eine 1,5 fach stärkere Progression der CIMT fest als bei Nichtrauchern.(4)

Hypercholesterinämie:

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der Höhe des Plasmacholesterinspiegels und dem Risiko eine atherosklerotisch bedingte Erkrankung zu entwickeln.(5) Beim Vergleich zweier Patientengruppen wurde festgestellt, dass die durchschnittliche CIMT (Carotis Intima Media Dicke) der Arteria carotis interna bei der Gruppe mit kombinierter Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie breiter war als bei Probanden mit normalen Lipidwerten.(6)

Arterielle Hypertonie:

Die arterielle Hypertonie ist gekennzeichnet durch einen systolischen Blutdruck über 140mmHg und einem diastolischen Wert über 90mmHg.(7) Es besteht ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Blutdrucks und dem Auftreten von atherosklerotisch bedingten Erkrankungen. Eine antihypertensive Therapie zeigte sich vor

allem als Schlaganfallprophylaxe sehr wirkungsvoll. Hier konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des Blutdrucks um 5-6mmHg das Risiko einen cerebralen Insult zu erleiden um 42% reduziert.(8)

Diabetes mellitus:

Bei Typ-2-Diabetikern ist die Arteriosklerose beschleunigt und stärker ausgeprägt als bei Nichtdiabetikern.(9) Bei erhöhten Blutglucosespiegeln kommt es zu einem Anstieg von nichtenzymatischen Glykolisierungen und oxidativen Veränderungen von verschiedenen Makromolekülen. Das bekannteste Beispiel dafür ist die vermehrte Bildung von HbA_{1c}, der glykolisierten Form des sauerstofftransportierenden Hämoglobins. Die Akkumulation dieser Makromoleküle führt letztlich zur Bildung der sogenannten Advanced Glycation End Products (AGEs), welche bei Bindung an bestimmte Oberflächenrezeptoren, den RAGEs, zur Bildung von proinflammatorischen Signalen führen. Die vermehrte Stimulation dieser Rezeptoren steigert nachweislich die Produktion von Sauerstoffradikalen, was zur Aktivierung des Nuclear Factor-Kappa B (NF-κB) führt. Dieser wiederum ist für die Transkription einiger proinflammatorischer Gene und somit auch für die Bildung von Zytokinen, Chemokinen und Leukozytenadhäsionsmolekülen, welche bei der Entstehung der Atherosklerose mitwirken, verantwortlich.(10) In einer englischen Studie hatten von 5000 Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus nur 1,2% nachweislich eine periphere vaskuläre Erkrankung (PVD). Die Prävalenz in dieser Gruppe stieg innerhalb von 18 Jahren auf 12,5%. Desweiteren zeigte diese Studie dass jeder Anstieg des HbA_{1c}-Werts um 1% mit einer 26%igen Risikoerhöhung für das Auftreten einer PVD einhergeht.(11)

1.2. Periphere Arterielle Verschlusskrankheit

1.2.1. Definition

Der Begriff periphere arterielle Verschlusskrankheit bezeichnet im weiteren Sinne stenosierende und okkludierende Prozesse der extremitätenversorgenden Arterien, im engeren Sinn die chronische Atherosklerose der Becken- und Beinarterien.(12)

1.2.2. Epidemiologie

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist in allen Altersgruppen unterschiedlich stark vertreten. Die Prävalenz der symptomatischen AVK liegt bei 55- bis 74-jährigen bei 4,5% und steigt bei über 75-jährigen auf 10% an. Zusätzlich ist die asymptomatische AVK in allen Altersklassen dreimal häufiger vertreten als die symptomatische. Das männliche Geschlecht wird von dieser Pathologie bevorzugt, Männer sind fünfmal häufiger betroffen als Frauen. Überdies ist die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden bei Vorliegen einer AVK etwa doppelt so hoch wie bei Patienten welche diese Erkrankung nicht aufweisen.(12)

1.2.3. Klinik

Die pAVK präsentiert sich in unterschiedlichen Formen. Die Einteilung in Stadien kann nach der 4-stufigen Fontaine- oder der 6-teiligen Rutherford-Klassifikation erfolgen, wobei letztere in ihrer Einteilung etwas genauer ist.

Fontaine Klassifikation:

Im Stadium I ist der Patient asymptomatisch, hat jedoch objektivierte Gefäßobstruktionen. Das Stadium II manifestiert sich mit einer Claudicatio intermittens. Hier kann man zwischen Stadium IIa und IIb unterscheiden, wobei IIb eine subjektive Lifestylelimitierung des Patienten beinhaltet. Die Claudicatio intermittens ist ein belastungsabhängiger Schmerz der betroffenen Muskulatur mit Funktionseinschränkung.

Das Stadium III ist durch einen Ruheschmerz, der vor allem in der Nacht auftritt, charakterisiert. Die Patienten lagern nachts das betroffene Bein meist tief, was zu einer

Erhöhung des hydrostatischen Perfusionsdrucks und somit zu einer verbesserten Durchblutung führt.

Das letzte Stadium, IV, ist durch einen ischämischen Gewebedefekt definiert.(13) Stadium III und IV werden heute als kritische Extremitätenischämie zusammengefasst.

<i>Fontaine</i>		<i>Rutherford</i>		
<i>Stage</i>	<i>Clinical</i>	<i>Grade</i>	<i>Category</i>	<i>Clinical</i>
I	Asymptomatic	0	0	Asymptomatic
IIa	Mild claudication	I	1	Mild claudication
IIb	Moderate to severe claudication	I	2	Moderate claudication
		I	3	Severe claudication
III	Ischemic rest pain	II	4	Ischemic rest pain
IV	Ulceration or gangrene	III	5	Minor tissue loss
		III	6	Major tissue loss

Tabelle 1: Fontaine- und Rutherford- Klassifikation(14)

1.2.4. Diagnostik

Wenn der Verdacht auf periphere arterielle Verschlusskrankheit bei einem Patienten gestellt wurde müssen verschiedene Tests die Diagnose sichern.(15)

Bei der klinischen Evaluierung der Diagnose hat sich die Ermittlung des Ankle Brachial Index (ABI, Knöchel-Arm-Index) als sehr zuverlässig herausgestellt.(16) Der ABI ist der Quotient aus dem systolischen Knöchel- und Armarteriendruck. Der Knöchel-Arm-Index wird als >1 definiert.(17) Als die beste Methode hat sich die Messung am liegenden Patienten mittels Blutdruckmanschette, zur Ablesung des systolischen Blutdrucks, und einem Doppler-Ultraschallgerätes, welches ein zuverlässiges Instrument zur Sicherung des arteriellen Pulses darstellt, herausgefiltert. Die Prozentzahl der Patienten mit einer symptomatischen peripheren arteriellen Erkrankung betrug bei einer Studie 9,2%. 83,6% dieser Patienten wurden mittels der korrekten Durchführung einer ABI-Messung erkannt. (18)

Zur weiteren Therapie der Patienten ist es bei objektivierter pAVK nötig die Risikoprofile zu erheben und eine eventuelle begleitende AVK der extrazerebralen Halsgefäße zu diagnostizieren.

Weitere bildgebende Diagnostik:

Eine weiterführende bildgebende Diagnostik ist nur bei Beschwerden des Patienten und in Abhängigkeit seines Allgemeinzustandes indiziert.

- Angiographie: Die Angiographie stellt den Goldstandard in der Diagnostik der pAVK dar und ermöglicht eine sehr genaue Darstellung der Gefäße. Aufgrund des erforderlichen Kontrastmittels besteht allerdings ein gewisses Risiko für den Patienten.
- Duplex Sonographie: Die Sonographie ist eine recht kostengünstige Methode die ohne radiologische Strahlung auskommt und somit keine Risiken für den Patienten birgt. In geschulten Händen können damit sehr genaue Ergebnisse erzielt werden, zusätzlich kann man Informationen wie Flussgeschwindigkeiten ermitteln.
- Magnetresonanztomographie: Die MRT ist ein möglicher Kompromiss zwischen der Angiographie und der Duplex Sonographie. Die Resultate sind allerdings nicht so verlässlich wie beim Goldstandard.
- Computertomographie: Die CT wird eher selten zur Diagnosestellung einer pAVK eingesetzt und ist eine weitere Möglichkeit zur Evaluierung proximaler aortoiliacaler Verschlüsse.(15)

1.2.5. Therapie

Die Wahl der Therapie hängt stark von der Ausprägung der Erkrankung ab und muss somit individuell gestellt werden. Eine weitest mögliche Beseitigung der Risikofaktoren sollte bei allen Patienten, unabhängig vom Stadium, durchgeführt werden.(19) Fällt ein Patient in das Fontain Stadium II ist die Therapie der Wahl die Modifizierung der Risikofaktoren, eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie, z.B. mit Acetylsalicylsäure, und ein Gehtraining. Dabei muss der Patient, trotz Schmerzen, über seine maximale Gehstrecke hinausgehen, wodurch er seine schmerzfreie Strecke mit der Zeit Stück für Stück verlängern kann. Weiters können Prostanoiden, Antikoagulantien, Hämodilution und vasoaktive Substanzen zu einer Verbesserung der peripheren Durchblutung führen. Gibt der Patient jedoch eine Lifestylelimitierung an muss über eine mögliche invasive Intervention nachgedacht werden. Bevor einem Patienten jedoch die Möglichkeit einer invasiven Therapie angeboten wird sollten folgende Punkte abgeklärt werden: (15)

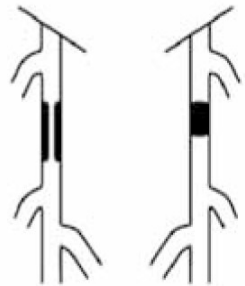
- Mangelnde Compliance zur Ausübung des Gehtrainings und der Änderung der bestehenden Risikofaktoren.
- Eine Lifestylelimitierung welche die berufliche Kompetenz oder aber auch private Aktivität schwer in Mitleidenschaft zieht.
- Der Ausschluss anderer Erkrankungen welche den Erfolg einer Intervention beeinträchtigen würden.
- Die Intervention muss ein geringes Risiko und eine gute Erfolgsaussicht haben.

Wurden alle Punkte berücksichtigt kann eine invasive Intervention in Betracht gezogen werden.(15)

Bei der kritischen Extremitätenischämie ist auch unbedingt das Risikofaktorenmanagement durchzuführen, jedoch zuallerst ist an die lumeneröffnende Therapie zu denken.(20) Hier kann zwischen interventionellen und chirurgischen Verfahren unterschieden werden. Die chirurgische Revaskularisierung des betroffenen Gefäßabschnitts bei einem Patienten mit chronisch peripherer arterieller Verschlusskrankheit ist erst dann indiziert wenn die vorausgegangene endovaskuläre Therapie fehlgeschlagen ist, die Prognose der Operation gut ist, die arterielle Anatomie günstig und das kardiovaskuläre Risiko für einen chirurgischen Eingriff gering ist.(21) Weiters kann auch mit Hilfe der TASC II Klassifikation die Entscheidung zur interventionellen oder operativen Therapie getroffen werden.(14) Diese teilt das Ausmaß der Gefäßerkrankung in vier Stadien ein (Abb. 3).

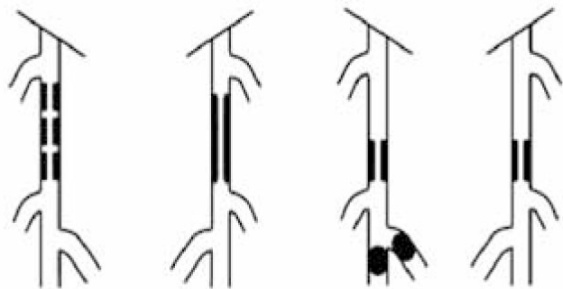
Type A Lesions

- Single Stenosis ≤ 10 cm in Length
- Single Occlusion ≤ 5 cm in Length



Type B Lesions

- Multiple Lesions (Stenoses or Occlusions), Each ≤ 5 cm
- Single Stenosis or Occlusions ≤ 15 cm Not Involving the Infrageniculate Popliteal Artery
- Single or Multiple Lesions in the Absence of continuous Tibial Vessels to Improve Inflow for a Distal Bypass
- Heavily Calcified Occlusion ≤ 5 cm in Length
- Single Popliteal Stenosis



Type C Lesions

- Multiple Stenoses or Occlusions Totaling >15 cm With or Without Heavy Calcification
- Recurrent Stenoses or Occlusions That Need Treatment After 2 Endovascular Interventions



Type D Lesions

- Chronic Total Occlusions of CFA or SFA (>20 cm, Involving the Popliteal Artery)
- Chronic Total Occlusion of Popliteal Artery and Proximal Trifurcation Vessels

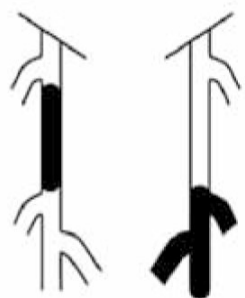


Abbildung 3: TASC II Klassifikation (22)

Die TASC II Klassifikation stützt sich vor allem auf die anatomischen Kriterien der Pathologie und empfiehlt bei Typ A Läsionen eine endovaskuläre Therapie, bei Typ D Läsionen ein chirurgisches Verfahren, bei Patient mit Typ B-Stadium meist eine endovaskuläre und bei low-risk Patienten im Stadium Typ C eher eine chirurgische Therapie.(14) Es gibt eine Vielzahl von etablierten interventionellen Techniken zur Behandlung eines peripheren arteriellen Verschlusses wie die perkutane transluminale Angioplastie mit Ballondilatation, Stents, Endografts, Arteriekтомie, Laser, Cutting-Balloon, medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, Cryotechniken, perkutane Thrombektomie und Brachytherapie.(22)

1.2.6. Interventionelle Techniken

Perkutane transluminale Angioplastie: Bei der PTA wird ein Katheter mit steuerbarem Führungsdraht durch eine Schleuse in das betroffene Gefäß eingebracht und bis zur Stenose vorgeschoben. Nach Überwindung der Stenose wird ein steiferer Sicherungsdraht eingeführt und der Katheter durch einen Ballonkatheter ausgetauscht. Dieser wird in das stenosierte bzw. verschlossene Gefäßsegment vorgeführt und der Ballon durch Zufuhr eines Gemisches aus Kontrastmittel und Kochsalz entfaltet.(23) Die PTA ist im Allgemeinen die bevorzugte Methode bei der Behandlung von superfiziellen arteriellen femoropoplitealen Gefäßstenosen. Falls eine PTA ein suboptimales Ergebnis liefert, die postinterventionelle Stenose über 50% liegt oder eine persistierende Dissektion zu sehen ist, kann man zum Beispiel mithilfe eines Stents ein positives Ergebnis erzielen.(14, 21) Desweiteren untermauern die klinischen Erfolge den Einsatz einer PTA. In einer australischen Metaanalyse von sieben Veröffentlichungen über die Erfolgsrate der PTA von femoropoplitealen Segmenten wurde eine primäre Offenheitsrate von 45%-84,2% nach einem Jahr und 25%-77,2% nach zwei Jahren ermittelt.(24) In der Society of Interventional Radiology (SCVIR) Transluminal Angioplasty and Revascularization (STAR) Registry betrug die primäre Offenheitsrate nach einem Jahr 87%, nach zwei Jahren 80%, nach drei Jahren 69% und nach fünf Jahren 55%.(25)



Abbildung 4: Stenting eines Gefäßes

Stents:

Es werden sowohl ballonexpandierende als auch selbstexpandierende Stents eingesetzt, wobei die Wahl des Stents von der Gefäßsituation abhängt. Neben unbeschichteten Stents zur Behandlung von Gefäßstenosen werden auch beschichtete Endoprothesen zur Behandlung von Aneurysmen eingesetzt.(26) Ob bei einer PTA primär ein Stent gesetzt oder lediglich eine Ballondilatation durchgeführt werden soll ist kontrovers. Einerseits können mithilfe eines Stents Probleme wie eine persistierende Dissektion, Recoiling, oder Reststenosen eher vermieden werden, andererseits kann es durch die ständige Belastung der femoropoplitealen Arterie zum Stentbruch, zur Torsion und zu möglichen Restenosen des Stents kommen.(22) Eine Metaanalyse zeigte ähnliche einjährige Erfolge bezüglich der Offenheitsrate beider Methoden.(24) Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine weitere Metaanalyse mit einem Patientenpool mit 923 Ballondilatationen und 473 Stentimplantationen. Bei einer massiven Ausprägungen der pAVK empfiehlt sich jedoch die Verwendung von Stents.(27) Die Ergebnisse zur Verwendung von medikamentenbeschichteten Stents sind ebenso unschlüssig. Die SIROCCO Studie ergab nach Auswertung von 24 Monaten, dass 22,9% der Patienten mit einem sirolimusbeschichteten Nitinolstent und 21,1% der Patienten mit einem normalen Metallstent eine Restenose entwickelten.(28)



Abbildung 5: Stent

Weitere endovaskuläre Techniken:

Atherektomie: Diese Technik wurde entwickelt um das stenosierte Lumen zu erweitern und Atheromgewebe zu entfernen. Im Vergleich zu chirurgischen Methoden benötigt man bei der Atherektomie aber keine Eröffnung des Gefäßes sondern lediglich einen minimal-invasiven Zugang.(29)

Excimer Laser: Hierbei wird hochenergetische Energie im Ultraviolettbereich über einen Katheter aus flexibler Fiberglasoptik abgegeben. Entwickelt wurde diese Technologie vor allem zur Anwendung bei sehr langen Stenosen.(30)

Cutting Balloon: Mit Cutting Balloons können längsgerichtete Schnitte in die inneren Schichten der Gefäßwand induziert werden, wodurch die nachfolgende Ballondilatation erleichtert wird.

1.2.7. Chirurgische Therapieoptionen

Femoropoplitealer Bypass: Als Ersatzgefäß für eine verschlossene Arterie kommt meist die Vena saphena magna zum Einsatz. Da diese Venenklappen aufweist wird entweder der Reversed Bypass gewählt, wobei das distale Ende einen Durchmesser von mindestens drei mm betragen soll, oder der Orthograde Bypass, bei dem mit Hilfe eines Valvulotoms die Klappen entfernt werden. Die Vena saphena magna kann aber auch an ursprünglicher Stelle belassen werden, wobei lediglich die Endstrecken zum Transplantatanschluss präpariert werden. Dabei werden die größten Seitenäste der Vene ligiert und die Venenklappen mit dem Valvulotom entfernt. Ist die Transplantatvene zu kurz gibt es noch die Möglichkeit der Kombination mit einer Kunststoffprothese.(31)

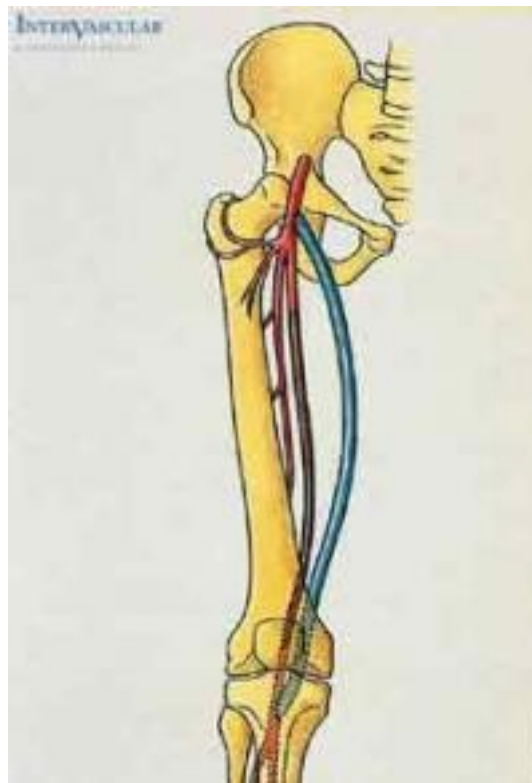


Abbildung 6: Femoropoplitealer Bypass

2. Hintergrund der Diplomarbeit

Im Rahmen der Arteriosklerose besteht eine Abstufung der Relevanz hinsichtlich der Wertigkeit der verschiedenen Risikofaktoren. Dies betrifft vor allem das Outcome nach unterschiedlichen Interventionen in verschiedenen Gefäßgebieten. Diabetes mellitus per se ist allgemein der Risikofaktor, der mit dem schlechtesten Outcome vergesellschaftet ist. Daher werden zum Beispiel bei Diabetikern als Interventionstechniken in den Koronargefäßen Drug-Eluting Stents verwendet um eine Restenose zu verhindern.(32, 33)

Im Bereich der peripheren Gefäße ist vor allem das femoropopliteale Gefäßsegment nach einer Intervention deutlich häufiger von einer Restenose betroffen als zum Beispiel die Beckenarterien. Auch die Verwendung von selbstexpandierbaren Stents konnte dieses Problem nicht lösen.(34-37) Die Ursachen für die relativ hohe Rate von Reobstruktionen im femoropoplitealen Gefäßbereich sind nicht vollständig erforscht und daher auch nicht eindeutig zu benennen.

Der Risikofaktor Diabetes mellitus ist in den peripheren Gefäßen vor allem im infrapoplitealen Gefäßsegment relevant.(38) Für den Bereich oberhalb des Knies scheint er keine so relevante Rolle zu spielen. Allerdings weiß man, dass gerade bei Diabetiker die Endothelzellproliferation auf dem Boden einer durch diesen Risikofaktor bestehenden chronischen Entzündung besonders aktiv ist.(39)

Das Ziel der Diplomarbeit war daher zu evaluieren, in wie weit der Risikofaktor Diabetes mellitus gerade bei Patienten mit pAVK und sekundärem Stenting des femoropoplitealen Gefäßsegments eine entscheidende Rolle für die Entwicklung einer Reobstruktion spielt. Um diese Hypothese zu stützen müsste daher eine Gruppe von Nichtdiabetikern eine geringere Rate von Reobstruktionen aufweisen.

Das Kollektiv von Patienten mit sekundärem Stenting im femoropoplitealen Gefäßbereich wurde gewählt um hier ein einheitlich definiertes Patientenkollektiv zu haben.

3. Material und Methoden

An der Klinischen Abteilung für Angiologie wird seit 2003 ein prospektives Stentregister geführt. Aus diesem wurden 169 Patienten mit pAVK und einem sekundären Stenting im Bereich des femoropoplitealen Segments zur Analyse ausgewählt. Diese Patienten werden in zumindest jährlichen Abständen nachuntersucht, beziehungsweise werden akute Verschlechterungen dokumentiert. Die Daten wurden in Papierform durch Ärzte oder Pflegepersonal dokumentiert und in einem Excelsheet zusammengeführt. Wir erstellten eine Baseline, einen Interventionsdatensatz und einem Followupdatensatz für jedes Followup nach sechs, zwölf, 24 und 36 Monaten. Die Evaluierung der Patienten in dieser Diplomarbeit umfasst einen Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Die Baseline beinhaltet die Ergebnisse zu der gezielt angiologischen Anamnese mit Augenmerk auf die maximale und schmerzfreie Gehstrecke, die Frage nach Lifestylelimitierung, Einteilung in Rutherford- und Fontainestadium, Medikamentenanamnese, Risikofaktorenassessment wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, zAVK, KHK, Nikotinabusus und familiäre Prädisposition. Weiters wurden die Ergebnisse von Ultraschalluntersuchung, Magnetresonanz Angiographie, Laborauswertungen und der physikalische Status der Patienten einbezogen. Bezüglich der Intervention wurden sämtliche relevante Daten zum betroffenen Gefäßsegment, wie die Lokalisation, der Stenosegrad und die Länge der Läsion sowie die Art und Weise der Durchführung, Zugang antegrad oder cross over, verwendete Schleusengröße, Kontrastmittel und UFH-Menge, die Eingriffsdauer, die Intervention per se, wie auch das Outcome in Form des Reststenosegrads und die Anzahl der perfundierten Unterschenkelgefäße nach der Intervention und eventuelle Komplikationen, dokumentiert. Bei den Followup-Visiten wurden zusätzlich noch die Erhebung der Quality of Life mit der Frage nach Besserung, starker Verbesserung bzw. Verschlechterung oder Stagnation und die Beurteilung eines möglichen Ulkus nach größer, kleiner oder gleichbleibend durchgeführt. Im Rahmen der Followups wurden zusätzlich ein Stentröntgen, um einen möglichen Stentbruch zu erkennen, eine Ultraschalluntersuchung zur Bestimmung des Stenosegrades, sowie eine Messung des Arm-Knöchelindex durchgeführt.

4. Ergebnisse und Resultate

Die Daten wurden von Herrn Dr. med. univ. Harald Fröhlich mittels SPSS 17 (Somerset, New York) und MecCalc 11.5 (Mariakerke, Belgium) statistisch ausgewertet. Dabei kamen t-Test, Kolmogorov-Smirnov Test, Kreuztabelle mit χ^2 und Kaplan Meier zum Einsatz. In unserer Studie wurden 169 zufällig ausgewählte Patienten in die statistische Auswertung einbezogen. Davon waren 72 Frauen und 97 Männer, das durchschnittliche Alter betrug bei den männlichen Patienten $66,32 \pm 2,2$ und bei den weiblichen $73,47 \pm 2,29$ Jahre. Der Risikofaktor Hypertonie betraf 148 (87,57%) von 169 Patienten, davon 82 (55,40%) Männer und 66 (44,59%) Frauen. Von 107 (63,31%) Patienten mit Hyperlipidämie waren 67 (62,61%) Männer und 40 (37,38%) Frauen. Der BMI lag beim männlichen Geschlecht im Durchschnitt bei $26,59 \pm 0,73 \text{ kg/m}^2$ und beim weiblichen bei $25,54 \pm 0,79 \text{ kg/m}^2$. Die Nikotinanamnese war bei insgesamt 105 (62,21%) der 169 Patienten positiv, wovon 26 (24,76%) Frauen und 79 (75,23%) Männer waren. Diabetes mellitus konnte bei 65 Teilnehmern erhoben werden, wobei 23 insulinpflichtige Diabetiker waren, davon 13 männlichen und 10 weiblichen Geschlechts (siehe Tabelle 2).

	female	male	total	
	72	97	169	
Age	$73,47 \pm 2,29$	$66,32 \pm 2,2$	$69,36 \pm 1,67$	$p < 0,05$
Hypertension	66	82	148	ns
Hyperlipidemia	40	67	107	ns
BMI	$25,54 \pm 0,79$	$26,59 \pm 0,73$	$26,15 \pm 0,55$	ns
History of smoking	26	79	105	$p < 0,05$
DM	23	42	65	ns
Insulin dependent	23	42	23	ns
CVD	58	71	129	ns
CAD	21	30	51	ns

Tabelle 2: Beschreibung der Patienten anhand ihrer Risikofaktoren

Bei Betrachtung der Schweregrade der pAVK zum Zeitpunkt der Baselineuntersuchung zeigte sich, dass der größte Teil der Patienten, nämlich 123, ein Fontainestadium IIb hatte. Bei 18 bestand bereits ein Stadium III, bei 28 Stadium IV. Da eine Intervention erst ab einem Fontainestadium von IIb indiziert ist blieben Stadium I und Stadium IIa leer (siehe Tabelle 3).

	female	male	total
	n=72	n=97	n=169
Stage I	0	0	0
Stage IIa	0	0	0
Stage IIb	48	75	123
Stage III	11	7	18
Stage IV	13	15	28

Tabelle 3: Verteilung der Schweregrade der pAVK zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung nach Geschlecht

Die primäre Offenheitsrate bei Patienten nach Stenting zeigte, dass nach drei Monaten 85,8%, nach sechs Monaten 79,8%, nach einem Jahr 56,7%, nach zwei Jahren 45,1% und nach 36 Monaten 37,1% der Patienten stenosefrei waren.(siehe Tabellen 4 und 5)

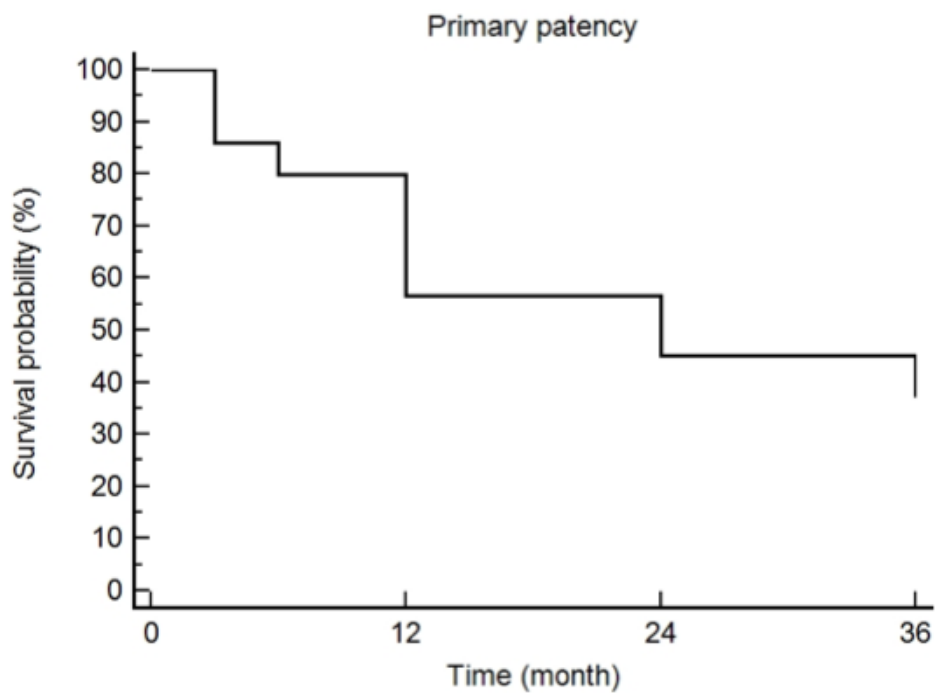


Tabelle 4: Grafik der primären Offenheitsrate bei Patienten nach Stenting

Sample size	169
Median survival	24

Survival time	Survival Proportion	Standard Error
3	0,858	0,0269
6	0,798	0,031
12	0,567	0,0385
24	0,451	0,0427
36	0,371	0,0479

Tabelle 5: Primäre Offenheitsrate bei Patienten nach Stenting

Die sekundäre Offenheitsrate nach einer Re-EVR der AFS betrug nach drei Monaten 95,2%, nach sechs Monaten 91,6%, nach zwölf Monaten 76,6%, nach 24 Monaten 67,2% und nach 36 Monaten 63,9%.(siehe Tabellen 6 und 7)

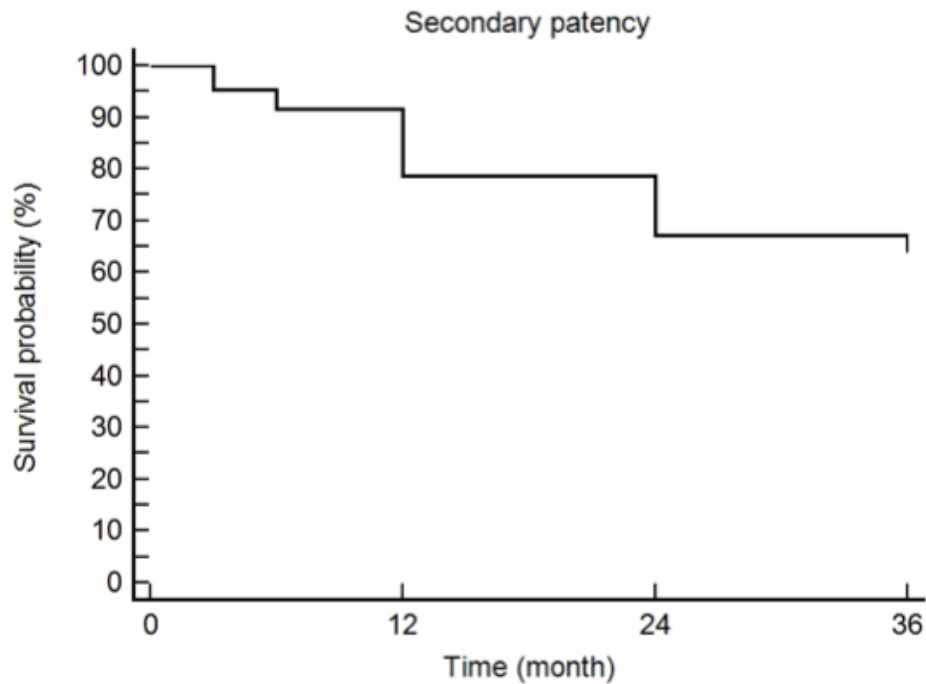


Tabelle 6: Grafik der sekundäre Offenheitsrate nach Re-EVR der AFS

Sample size	168		
Median survival			
	Survival time	Survival Proportion	Standard Error
	3	0,952	0,0164
	6	0,916	0,0216
	12	0,786	0,0321
	24	0,672	0,0409
	36	0,639	0,045

Tabelle 7: Sekundäre Offenheitsrate nach Re-EVR der AFS

Der Risikofaktor Diabetes mellitus zeigte weder als Einzelfaktor noch in Kombination mit anderen Risikofaktoren einen Unterschied in der Offenheitsrate. Bei dem dreimonatigen Followup betrug die primäre Offenheitsrate bei Nichtdiabetiker 87,5% und bei Diabetikern 83,1%, nach sechs Monaten 81,7% bei Nichtdiabetiker und 76,7% bei Diabetiker. Beim einjährigen Followup kam die primäre Offenheitsrate bei 57,7% der Nichtdiabetiker und bei 55,0% der Patienten mit Diabetes zu liegen. Auch bei den letzten zwei Jahren, dem 24 Monate Followup, betrug die Offenheit 46,2% bei Nichtdiabetiker und 43,3% bei Diabetiker, und beim 36 Monate Followup, 35,6% bei Patienten ohne Diabetes und 39,1% bei Patienten mit Diabetes, zeigte sich keine signifikanter Einfluss von Diabetes mellitus.(siehe Tabellen 8 und 9)

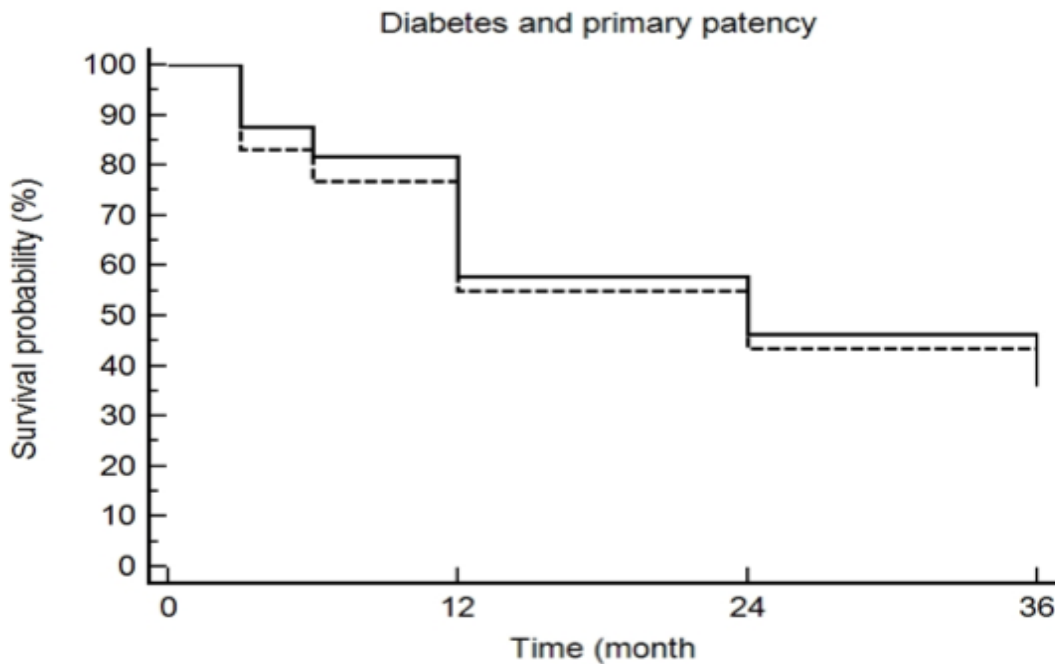


Tabelle 8: Grafik der primäre Offenheitsrate nach Stentimplantation der AFS in Abhängigkeit eines Diabetes mellitus

Survival time	Survival Proportion	Standard Error	Survival Proportion	Standard Error
3	0,875	0,0324	0,831	0,0465
6	0,817	0,0379	0,767	0,0528
12	0,577	0,0484	0,55	0,0634
24	0,462	0,0532	0,434	0,0718
36	0,359	0,0613	0,391	0,0766
Endpoint Observed n	56	33		
Expected n	57,1	31,9		
Chi-square	0,07931			
DF	1			
Significance	P=0,7782			

Tabelle 9: Comparison of survival curves (Logrank test)

Einen signifikanten Unterschied in der primären Offenheitsrate zeigte allerdings das Vorhandensein von mehr als einem perfundierten Unterschenkelgefäß nach Stentimplantation. Bei Patienten mit einem Eingefäßabstrom betrug die primäre Offenheitsrate nach drei Monaten 83%, bei mindestens zwei oder mehr offenen Unterschenkelgefäßen 86,9%. Nach sechs Monaten betrug die Offenheitsrate bei Patienten mit einem Gefäßabstrom 72,3% und bei mindestens zwei Gefäßabströmen 82,7%, nach zwölf Monaten bestand eine primäre Offenheitsrate in der Gruppe mit einem Gefäßabstrom von 39,5% und bei mehr Gefäßen 63,3%. Beim zweijährigen Followup 29,6% bei einem und 51,2% bei zwei und mehr Gefäßen. Am Endpunkt unseres Followups, bei der Untersuchung nach 36 Monaten, standen 23,7% einer Offenheitsrate von 42,3% gegenüber (siehe Tabellen 10 und 11). Die Signifikanz lag bei $p=0,0080$, die Hazard ratio bei 2,0680. Die verwendete Stentlänge machte keinen Unterschied in der Entwicklung einer Restenose (siehe Tabelle 12).

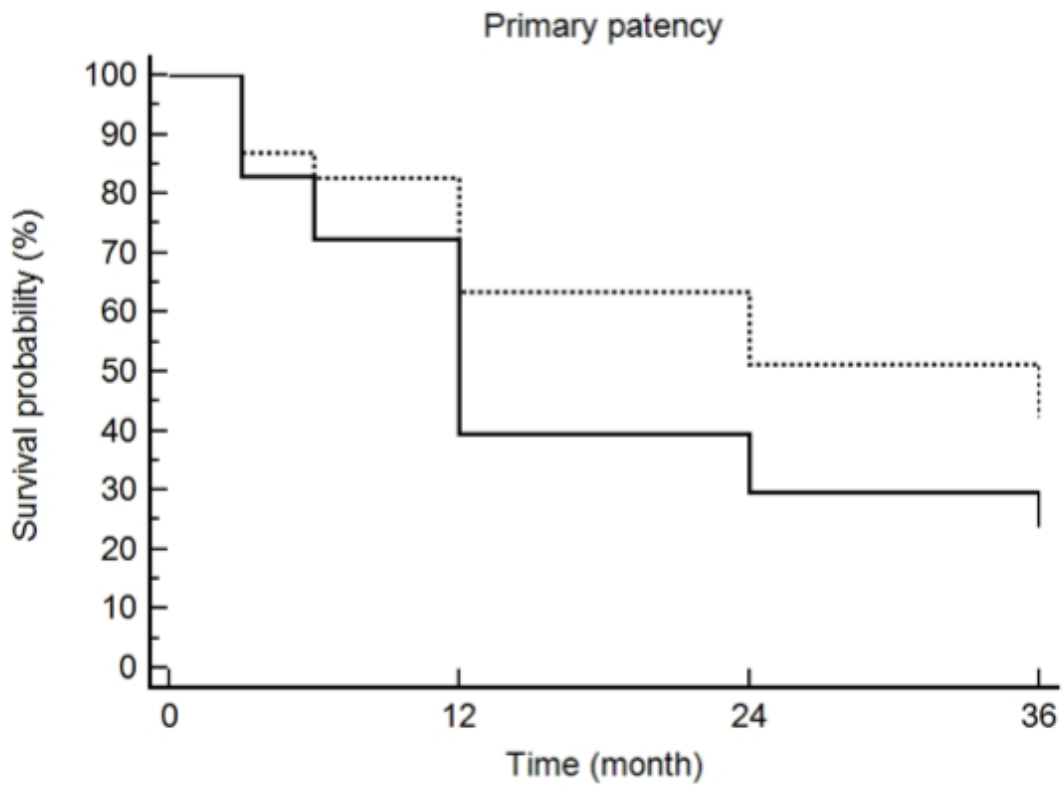


Tabelle 10: gepunktete Linie zeigt die errechnete primäre Offenheitsrate für zwei oder drei US-Gefäße im Abstrom, die volle Linie wenn nur ein US-Gefäß vorhanden ist

	Factors			
	1 US Gefäß	≥2 US Gefäße		
Sample size	47	122		
Median survival	12	36		
Survival time	Survival Proportion	Standard Error	Survival Proportion	Standard Error
3	0,83	0,0548	0,869	0,0306
6	0,723	0,0652	0,827	0,0343
12	0,395	0,0721	0,633	0,0441
24	0,296	0,0732	0,512	0,0509
36	0,237	0,0789	0,423	0,0583
Endpoint: Observed n	32	57		
Expected n	22,3	66,7		
Chi-square	7,0419			
DF	1			
Significance	p=0,008			
Hazard ratio	2,068			
95% CI	1,2092 to 3,5367			

Tabelle 11: Comparison of survival curves (Logrank test).

restenose >50%	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
ja	89	77,6854	47,41706	5,0262
nein	80	67,575	43,2765	4,83846

Tabelle 12: Vergleich der durchschnittlichen Stentlänge bezogen auf flussrelevante Restenosen im gestenteten Segment (p=ns) Stentlänge in mm

5. Diskussion und Zusammenfassung

Die endovaskuläre Therapie ist ein minimal invasiver Eingriff, der häufig bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit zum Einsatz kommt. Das Krankheitsbild der pAVK wird durch eine Arteriosklerose getriggert und führt zum Kardinalsymptom, der Claudicatio intermittens. Obwohl eine perkutane transluminale Angioplastie eine relativ komplikationsarme Methode zur Rekanalisation von stenosierte Gefäßen darstellt, diese auch bei längeren Verschlüssen einsetzbar ist und ein exzellentes short-term Outcome hat muss man an den größten Schwachpunkt, die hohen Restenoserate denken.(15) Eine Metaanalyse von 7 Studien, mit insgesamt 452 Patienten die einer PTA unterzogen wurden und 482 Patienten die gestentet wurden, zeigte eine Einjahresoffenheitsrate von 45%-84,2% nach PTA, die Offenheitsrate nach Stenting betrug 63%-90%. Nach zwei Jahren betrug die Offenheitsrate bei der PTA-Gruppe 25%-77% bei jenen die mittels Stent therapiert wurden 46%-87%.(24) In unserer Studie brachte das Stenting geringere Offenheitsraten, nämlich nach einem Jahr $56,7\% \pm 3,85\%$ und nach zwei Jahren $45,1\% \pm 4,27\%$. Das femoropopliteale Segment ist bezüglich einer postinterventionellen Restenose der am meisten betroffene Gefäßabschnitt. Die Arteria femoralis superficialis stellt die längste Arterie im menschlichen Körper dar. Sie führt durch große Muskelgruppen und ist durch Bewegungen in der Hüfte und dem Knie dauernd belastet. Verschiedenste Einflüsse, sowohl longitudinale als auch laterale Kompressionen wie auch Flexion und Torsion, wirken ständig auf sie ein. Im Gegensatz zur Arteria iliaca ist das femoropopliteale Segment um einiges muskelstärker. Die verstärkte Muskulatur ist nicht nur protektiv, sie tendiert bei Verletzung auch zur verstärkten Narbenbildung, welche wiederum zu einer Obstruktion führen kann. So kommt es zum Beispiel nach einem Stenting im femoropoplitealen Segment, im Unterschied zu Patienten bei welchen die Arteria carotis oder die Arteria iliaca gestentet wurde zu einem verstärkten Anstieg der Akut-Phase-Proteine CRP, SAA (Serum Albumin A) und auch Fibrinogen.(40, 41) Dies erklärt möglicherweise auch die bei uns aufgetretenen frühen Restenosen.

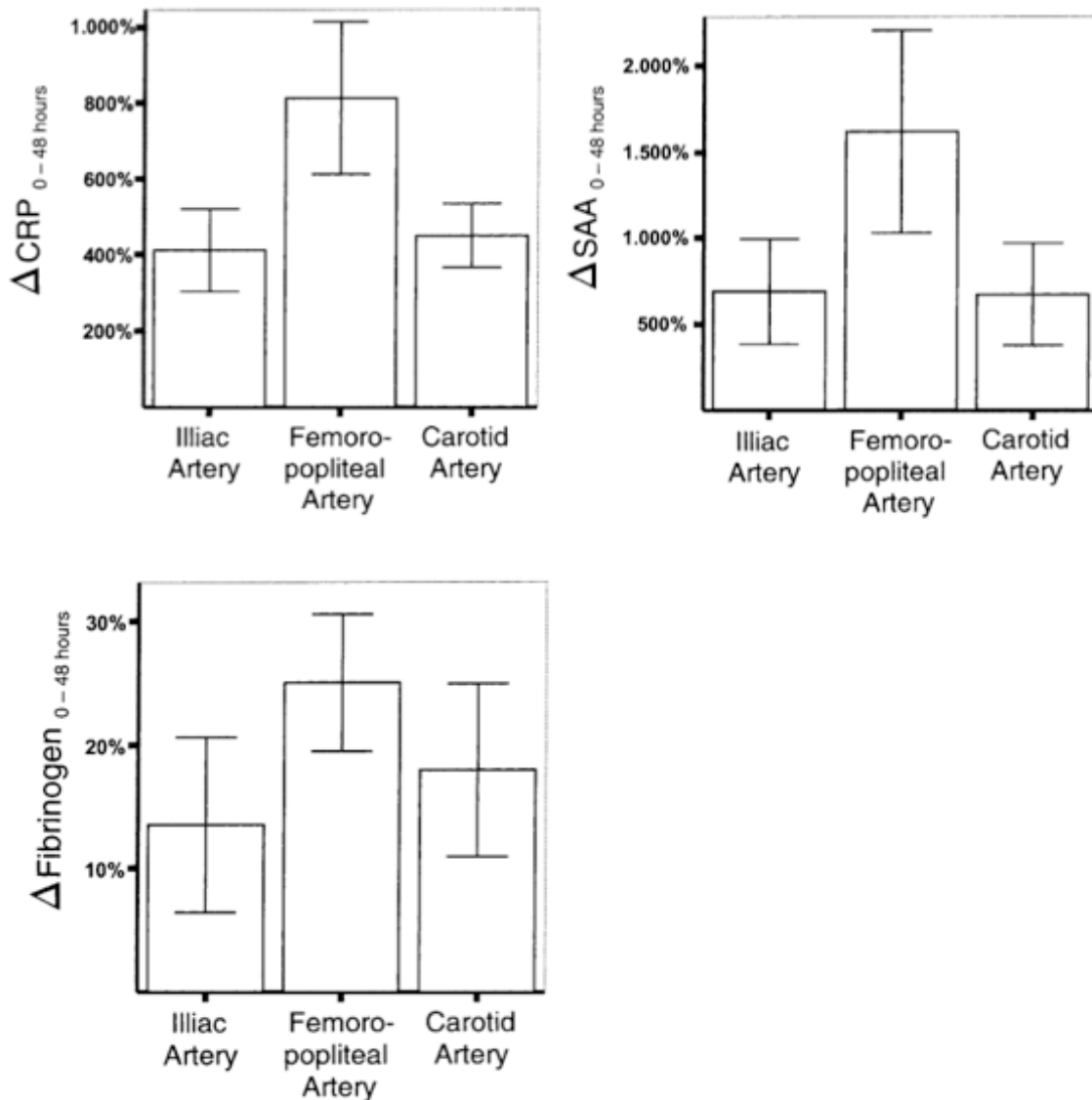


Tabelle 13: Akut-Phase-Proteine nach Stenting

Verschiedenste Risikofaktoren werden bezüglich der Entstehung einer pAVK wie auch der Restenose nach Intervention angeschuldigt, und auch Diabetes steht immer mehr im Blickpunkt. Die Folgeerscheinungen des Diabetes mellitus sind meist von mikrovaskulärer Natur und betreffen verschiedenste Organsysteme. Retinopathien (nicht proliferativ, proliferativ), Makulaödeme, Neuropathien (sensorisch und motorisch), wie auch autonome Nephropathien zählen zu den typischen mikrovaskulären Erkrankungen. Diese sind mittlerweile ausführlich durch verschiedenste Studien belegt. Was die makrovaskulären Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus angeht, ist man bezüglich der Datenlage noch nicht so gefestigt. Jedoch kommt es bei Diabetikern zwei bis vier mal so häufig zu koronaren Ereignissen wie bei Nichtdiabetikern.(42) In unserer Studie kam allerdings kein signifikanter Unterschied für den Risikofaktor Diabetes mellitus in der primären

Offenheitsrate heraus, weder als Einzelfaktor noch in Kombination mit anderen Risikofaktoren. In einer Studie der Society for Clinical Vascular Surgery wurde ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für eine Restenose bei Hypercholesterinämie, einem präoperativen ABI von unter 0,5 und sehr langen Läsionen festgestellt.(43) Eine weitere Studie zur Analyse der Faktoren mit dem stärksten Einfluss auf das Outcome nach einer Intervention am femoropoplitealen Segment zeigte, dass Diabetes mellitus einen signifikanten unabhängigen Risikofaktor für den Langzeiterfolg einer Intervention darstellt. Ein Diabetiker hat ein fünffach höheres Risiko eine Restenose nach einer PTA zu entwickeln als ein Patient ohne Diabetes mellitus.(25) Bei einer Studie der Southern Association for Vascular Surgery mit insgesamt 437 Patienten, mit Schwerpunkt auf insulin- bzw. nichtinsulinpflichtigen Diabetes kam man zu folgendem Ergebnis: Zwischen der Gruppe der Patienten mit NIDDM und Nichtdiabetikern zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Outcome, weder in Bezug auf Komplikationen, Offenheitsrate noch dem Wiedererlangen der präinterventionellen Symptome. Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus zeigten einerseits eine stärkere Ausprägung ihrer allgemeinen Gefäßschäden und andererseits auch erhöhte Restenoseraten. Unter den Patienten die sich mit einer Claudicatio intermittens präsentierten, hatten Patienten mit NIDDM und Patienten mit IDDM die gleiche Offenheitsrate und Restenoserate, allerdings eine höhere Wahrscheinlichkeit ihr Bein zu verlieren im Vergleich zu Nichtdiabetikern.(44)

Der von uns erwartete Unterschied durch den Risikofaktor Diabetes mellitus in den Offenheitsraten bestätigte sich nicht. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Restenoserate, weder einzeln gesehen noch in Kombination mit anderen Risikofaktoren. Der einzige Faktor der das Outcome stark beeinflusste war das Vorhandensein von mehr als einem nicht stenosierten Unterschenkelgefäß nach der Intervention mit einem Stent. Hier zeigte sich, dass Patienten mit einem Eingefäßabstrom deutlich niedrigere Offenheitsraten hatten als jene mit mindestens zwei offenen Unterschenkelgefäßen. Die zwei Gruppen entfernten sich über die nächsten Followups immer weiter.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der Risikofaktor Diabetes mellitus im Zusammenhang mit der pAVK noch lange nicht ausgeforscht ist und zur Gänze verstanden wird. Obwohl in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne Diabetes mellitus und jenen mit dieser Erkrankung herauskam muss dahingehend noch weiter geforscht

werden. Mit einer großen Metaanalyse bzw. einem sehr großen Patientenkollektiv könnte der Einfluss des Diabetes mellitus besser erforscht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, et al. *Harrisons Innere Medizin*. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2008. p. 1850ff.
2. Siegenthaler W, Blum HE. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. p. S.703.
3. Whisnant JP, Homer D, Ingall TJ, Baker HL, Jr., O'Fallon WM, Wievers DO. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*. 1990 May;21(5):707-14.
4. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998 Jan 14;279(2):119-24.
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007 Sep;14 Suppl 2:E1-40.
6. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, Blumenthal RS, Wasserman BA, Tsai MY, et al. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 21;56(13):1034-41.
7. Classen D, Kochsiek. *Innere Medizin*. München: Urban & Fischer; 2009. p. S.243.
8. Keaney JF, Jr. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med*. 2000 Aug-Oct;21(4-5):99-166.
9. Classen D, Kochsiek. *Innere Medizin*. München: Urban & Fischer; 2009. p. S.101.
10. CREAGER A, Loscalzo J, V. D. *Vascular Medicine*. Saunders; 2006. p. S.106.
11. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 May;25(5):894-9.
12. Classen D, Kochsiek. *Innere Medizin*. München: Urban & Fischer; 2009. p. S. 209.
13. Classen D, Kochsiek. *Innere Medizin*. München: Urban & Fischer; 2009. p. S.210.
14. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007 Jan;45 Suppl S:S5-67.
15. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg*. 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296.
16. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet*. 2001 Oct 13;358(9289):1257-64.
17. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin: Walter de Gruyter; 2004. p. S.946.
18. Lange SF, Trampisch HJ, Pittrow D, Darius H, Mahn M, Allenberg JR, et al. Profound influence of different methods for determination of the ankle brachial index on the prevalence estimate of peripheral arterial disease. *BMC Public Health*. 2007;7:147.
19. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008. p. 741.
20. Herold G. *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold; 2008. p. 740.
21. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative

- report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006 Mar 21;113(11):e463-654.
22. Kaspis C, Gurm HS. Current approach to the diagnosis and treatment of femoral-popliteal arterial disease. A systematic review. *Curr Cardiol Rev*. 2009 Nov;5(4):296-311.
 23. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. München: Urban & Fischer; 2006. p. 255.
 24. Mwipatayi BP, Hockings A, Hofmann M, Garbowski M, Sieunarine K. Balloon angioplasty compared with stenting for treatment of femoropopliteal occlusive disease: a meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2008 Feb;47(2):461-9.
 25. Clark TW, Groffsky JL, Soulen MC. Predictors of long-term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the STAR registry. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 Aug;12(8):923-33.
 26. Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. München: Urban & Fischer; 2006. p. 257.
 27. Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MG. Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. *Radiology*. 2001 Oct;221(1):137-45.
 28. Duda SH, Bosiers M, Lammer J, Scheinert D, Zeller T, Oliva V, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther*. 2006 Dec;13(6):701-10.
 29. Buecker A, Minko P, Massmann A, Katoh M. [Percutaneous mechanical atherectomy for treatment of peripheral arterial occlusive disease]. *Radiologe*. 2010 Jan;50(1):29-37.
 30. Scheinert D, Laird JR, Jr., Schroder M, Steinkamp H, Balzer JO, Biamino G. Excimer laser-assisted recanalization of long, chronic superficial femoral artery occlusions. *J Endovasc Ther*. 2001 Apr;8(2):156-66.
 31. Tscheliessnigg K, Uranüs S, Pierer G. *Lehrbuch der Allgemeinen und Speziellen Chirurgie*. Wien: Wilhelm Maudrich; 2005. p. 169.
 32. de Waha A, Dibra A, Kufner S, Baumgart D, Sabate M, Maresta A, et al. Long-term outcome after sirolimus-eluting stents versus bare metal stents in patients with Diabetes mellitus: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Res Cardiol*. 2011 Jan 8.
 33. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA, et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1366-9.
 34. Jansen TS, Manninen HI, Jaakkola PA, Matsi PJ. Long-term outcome of patients with claudication after balloon angioplasty of the femoropopliteal arteries. *Radiology*. 2002 Nov;225(2):345-52.
 35. Vorwerk D, Guenther RW, Schurmann K, Wendt G, Peters I. Primary stent placement for chronic iliac artery occlusions: follow-up results in 103 patients. *Radiology*. 1995 Mar;194(3):745-9.

36. Gray BH, Sullivan TM, Childs MB, Young JR, Olin JW. High incidence of restenosis/reocclusion of stents in the percutaneous treatment of long-segment superficial femoral artery disease after suboptimal angioplasty. *J Vasc Surg.* 1997 Jan;25(1):74-83.
37. Johnston KW. Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty. *Radiology.* 1992 Jun;183(3):767-71.
38. Ozkan U, Oguzkurt L, Tercan F. Atherosclerotic risk factors and segmental distribution in symptomatic peripheral artery disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2009 Apr;20(4):437-41.
39. Huysman E, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. *Acta Chir Belg.* 2009 Oct;109(5):587-94.
40. Schillinger M, Minar E. Past, present and future of femoropopliteal stenting. *J Endovasc Ther.* 2009 Feb;16 Suppl 1:I147-52.
41. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Rumpold H, et al. Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries. *Radiology.* 2002 Aug;224(2):529-35.
42. Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, et al. *Harrisons Innere Medizin.* Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2008. p. 2820.
43. Baril DT, Marone LK, Kim J, Go MR, Chaer RA, Rhee RY. Outcomes of endovascular interventions for TASC II B and C femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg.* 2008 Sep;48(3):627-33.
44. Bakken AM, Palchik E, Hart JP, Rhodes JM, Saad WE, Davies MG. Impact of diabetes mellitus on outcomes of superficial femoral artery endoluminal interventions. *J Vasc Surg.* 2007 Nov;46(5):946-58; discussion 58

Christoph Clement

Kastelfeldgasse 16 - 8010 Graz - Tel.:+43 676 5602112

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christoph CLEMENT

Geburtsdatum: 05.01.1985

Geburtsort: Villach

Staatsbürgerschaft: Österreich

Ausbildung

1991-1995 Volksschule Lind Villach

1995-2003 Bundesrealgymnasium Perau Villach

Seit 2003 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen
Universität Graz

Praktische Erfahrungen

4 Wochen Famulatur Radiologie Universitätsklinik Graz

4 Wochen Famulatur Innere Medizin Universitätsklinik Graz

2 Wochen Famulatur Unfallchirurgie LKH Villach

3 Wochen Famulatur Neurologie Universitätsklinik Graz

3 Wochen Famulatur Innere Medizin Rudolfinerhaus Wien

Sprachen

Englisch

Italienisch