

**AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR CHIRURGIE  
PROF. DR. HANS J. SCHLITT  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**KURZ-UND LANGZEITERGEBNISSE NACH  
ULTRASCHALL-LYSE MIT DEM ACOLYSIS®-SYSTEM BEI  
PERIPHERER ARTERIELLER VERSCHLUSSKRANKHEIT**

Inaugural-Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnmedizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Christoph Hagn

2013



Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

PD Dr. med. Peter Vogel

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Andreas Schreyer

Tag der mündlichen Prüfung:

04. Juli 2013

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	1
1.1 Pathogenese der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	1
1.2 Risikofaktoren	5
1.3 Definitionen	8
1.3.1 Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC und TASC II)	8
1.3.2 Fontaine-Stadium	10
1.3.3 Offenheit	11
1.3.4 Technischer Erfolg	11
1.3.5 Komplikationen	11
1.3.6 Majoramputation, Minoramputation	12
1.3.7 Pseudorezidiv	12
1.3.8 Prognosefaktoren	12
1.3.9 Therapiemaßnahmen	12
1.4 Ultraschallangioplastie	13
1.4.1 Angiographie	16
1.4.2 Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)	17
1.4.3 Lokale intraarterielle Fibrinolyse	19
1.4.4 Perkutane Aspirations-Thromboembolektomie (PAT)	20
1.4.5 Gefäßendoprothesen (Stents)	21
<b>2. Fragestellung</b>	23
<b>3. Patienten, Material und Methodik</b>	24
3.1 Patienten	24
3.1.1 Geschlechtsverteilung	25
3.1.2 Altersverteilung	25
3.1.3 Risikofaktoren	26
3.1.4 Fontaine-Stadium	26
3.1.5 TASC-Klassifikation	27
3.1.6 Mit Acolysis® behandelte Gefäße	27

3.1.7 Eingangsuntersuchung	28
<b>3.2 Material und Methodik</b>	<b>29</b>
3.2.1 Acolysis®-System	29
<b>4. Statistik</b>	<b>31</b>
<b>5. Ergebnisse</b>	<b>32</b>
5.1 Frühergebnisse nach Acolysis®-Behandlung	34
5.2 Komplikationen	36
5.3 Spätergebnisse nach Acolysis®-Behandlung	37
5.3.1 Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv	37
5.3.1.1 Ankle Brachial Index	37
5.3.1.2 Fontaine-Stadium	41
5.3.1.3 Amputationsrate	43
5.3.1.4 Überleben	45
5.3.2 Spätergebnisse der Patienten mit vollständiger Nachuntersuchung	48
5.3.2.1 Offenheit	48
5.3.2.2 Bildbeispiele aus den angiographischen Nachuntersuchungen	51
5.3.2.3 Risikofaktoren	68
5.3.2.4 Vergleiche der behandelten Gefäßabschnitte	69
5.3.2.5 Vergleich des ABI	70
5.3.2.6 Vergleich der TASC-Klassifikation	71
5.3.2.7 Vergleich der Fontaine Stadien	72
<b>6. Diskussion</b>	<b>74</b>
6.1 Studien mit Ultraschallangioplastie	74
6.2 Technische Erfolge	78
6.3 Prognosefaktoren	80
6.4 Amputationen	84
6.5 Überleben	84
6.6 Offenheit	84
6.7 Rezidivstenosen	89
6.8 Komplikationen	89

<b>6.9 Schwachpunkte der Studie</b>	94
<b>7. Zusammenfassung</b>	95
<b>8. Literaturverzeichnis</b>	97
<b>9. Abkürzungsverzeichnis</b>	105
<b>10. Anhang</b>	106
10.1 Danksagung	106
10.2 Lebenslauf	107

# 1. Einleitung

## 1.1 Pathogenese der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die arterielle Verschlusskrankheit zeigt eine große epidemiologische Relevanz. Herzinfarkt und Schlaganfall zeichnen sich infolge verschlossener oder verengter Arterien als häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern aus. Etwa 5-10% der adulten Bevölkerung dieser Länder leiden unter Erkrankungen der peripheren arteriellen Gefäße (1).

Neben den Herzkranzarterien sind am häufigsten die Becken-Bein-Arterien befallen, wobei zu ca. 90% die unteren Extremitäten betroffen sind. Davon gehören zirka 35% zum Beckentyp (A. iliaca), 50% zum Oberschenkeltyp (A. femoralis superficialis), und rund 15% zum Unterschenkeltyp oder peripher akralen Typ (A. poplitea, A. fibularis, A. tibialis posterior) (2).

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), die die betroffene Extremität des Patienten gefährdet, stellt einen bedeutenden Indikator für koronare oder zerebrale Verschlusskrankheiten dar, die wiederum die Lebenserwartung des Patienten einschränken können (3). Diesen Zusammenhang zeigt auch die ARIC-Studie. Nach ihr erhöht jede Senkung des Ankle Brachial Index (ABI) um 0,10 das Risiko kardiovaskulärer Zwischenfälle um 25% (4).

Die pAVK bezeichnet eine Einschränkung der Durchblutung der Extremitätenarterien, die durch eine Verengung (Stenose) oder Verschluss (Okklusion) des Lumens verursacht wird (5). Sie entwickelt sich aus atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen, die durch eine Dysfunktion des Endothels hervorgerufen werden (6). Unterstützend wirken zusätzlich Faktoren, wie chronische Infekte, Autoimmunerkrankungen, oxidativer Stress und Heilungsprozesse nach Verletzungen der Intima.

Das gesunde Gefäßendothel steuert die primäre Homöostase, Blutgerinnung und Fibrinolyse, Thrombozytenadhäsion, Leukozytenadhäsion und -migration, d.h. es reguliert die antithrombotische und antikoagulatorische Balance im Blutgefäß. Des Weiteren lenkt das Endothel den Lipoproteinabbau und über sekundäre Botenstoffe wie NO, Prostazyklin, Prostaglandin-2, Adenosin, Bradykinin und Endothelin-1, den Gefäßtonus und damit den systemischen Blutdruck (7).

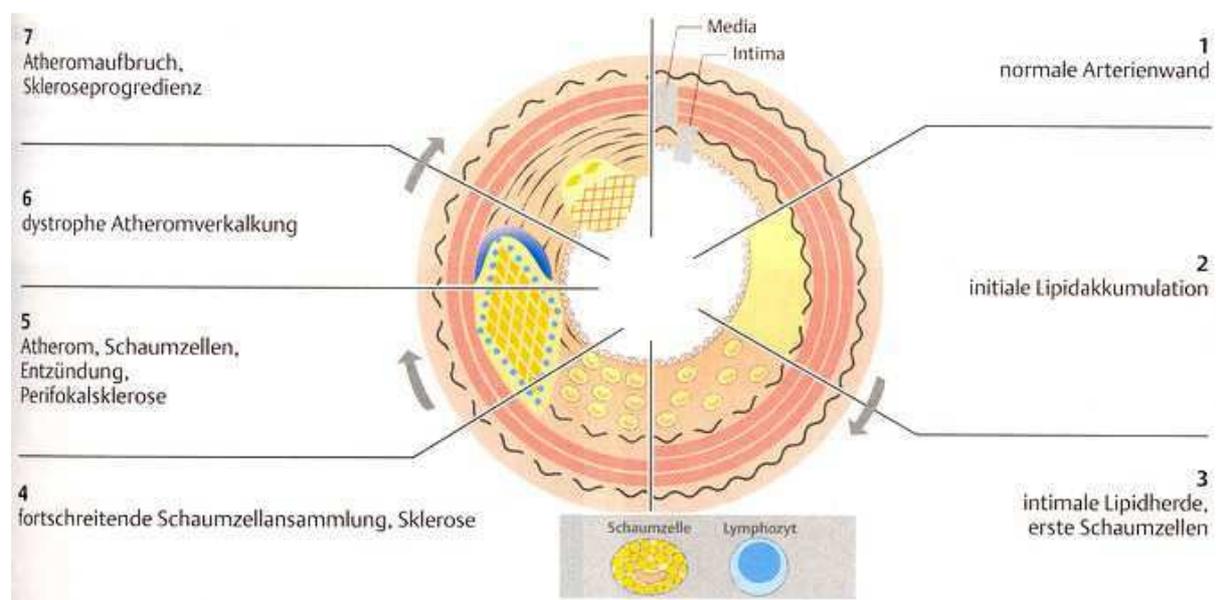
Unter Einwirkung von bestimmten Risikofaktoren, auf die später noch genauer eingegangen wird, kann das Endothel diese Aufgaben nicht mehr zur Genüge erfüllen und reißt ein. Es kommt zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Endothels für Lipoproteine (8).

Daraufhin wandern vermehrt Leukozyten und Monozyten in den subendothelialen Raum ein. Die Lipoproteine, besonders das Low-Density-Lipoprotein (LDL), werden in der Intima gebunden, oxidiert und schließlich von Makrophagen aufgenommen, die von den gebundenen Lipoproteinen vermehrt aus dem Blut chemotaktisch angezogen werden. Die Makrophagen wandeln sich in Schaumzellen (Lipophagen) um, diese sind als gelbliche, streifenförmige Ansammlungen (Fettstreifen) auf der Arterieninnenseite erkennbar (9).

Die Schaumzellen gehen allmählich zu Grunde und geben die aufgenommenen Lipoproteine, die von den Schaumzellen nicht abgebaut werden können und kristallisieren, in den Extrazellularraum des Gefäßendothels frei. Es entsteht ein Atherom (instabiler Plaque).

Noch funktionstüchtige Schaumzellen aktivieren über proinflammatorische Substanzen und Wachstumsfaktoren Mediamyozyten zur Synthese von Kollagenfasern. Im weiteren Verlauf wird über chemotaxisch angezogene Thrombozyten die Fibrose der Plaque verstärkt. Das Atherom wandelt sich zu einem Fibroatherom (10).

Die Einlagerung von Kalzium führt zu einer Verkalkung der Plaque (Dystrophe Atheromverkalkung), es kommt zu einer Verhärtung und Verdickung der Gefäßwand mit Elastizitätsverlust und folglich zu einer Verringerung des Gefäßlumens.

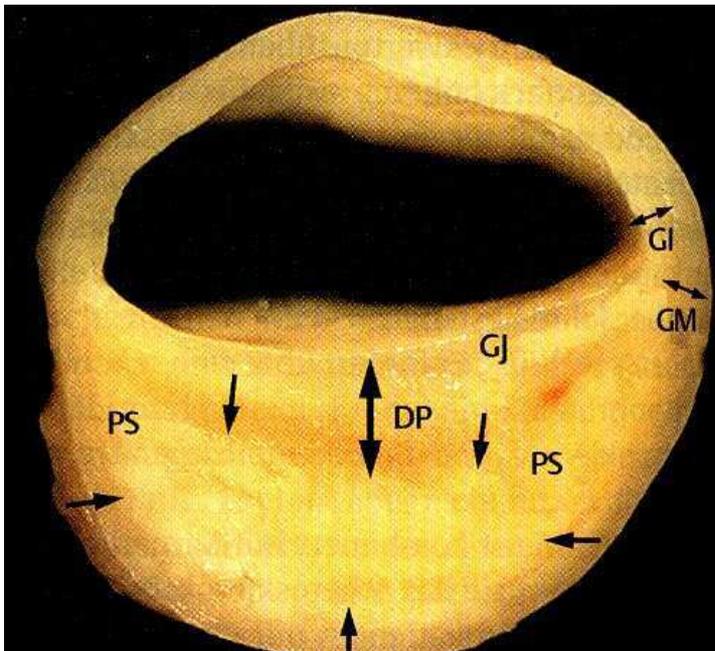


**Abbildung 1: Schematische Darstellung der Pathogenese der Arteriosklerose.** Quelle: Riede UN, Werner M, Schäfer HE. (2004). Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag S.423.

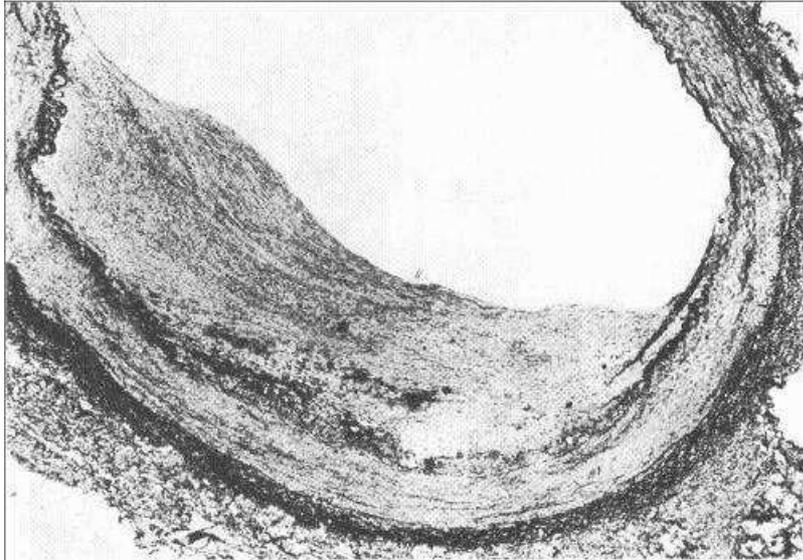
Im weiteren Verlauf werden in der Plaque Matrixmetallproteasen und der prokoagulatorische Tissue Factor gebildet, die die Plaque aufweichen. Dadurch kann es zu einer Ruptur der Plaque kommen (Atheromaufbruch) (11).

Der Lipidkern der aufgebrochenen Plaque gelangt in den Blutkreislauf und kann eine Embolie hervorrufen. Außerdem kommt die Plaque unweigerlich mit dem Blut in Kontakt (Plaquelutung).

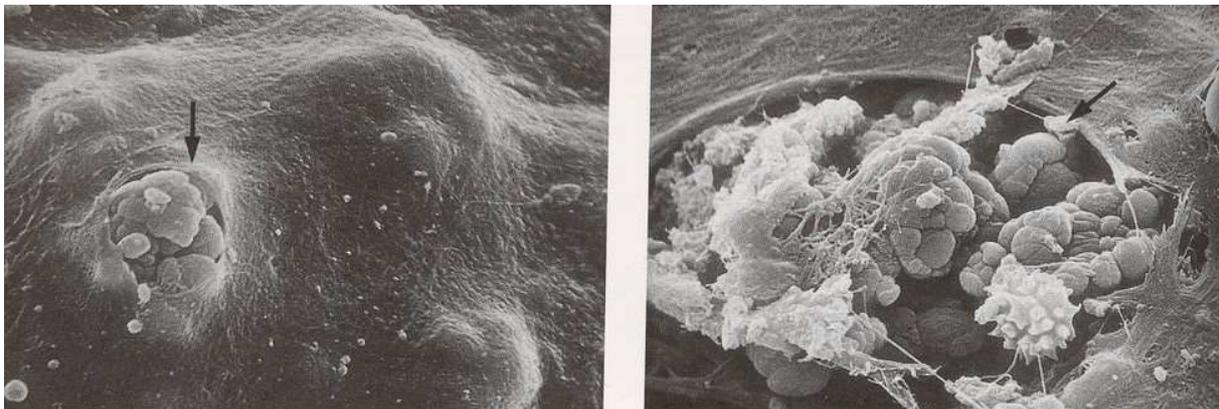
Es entsteht ein Thrombus und die vaskuläre Wundheilung der „Gefäßverletzung“ tritt in Gang. Dabei wird verstärkt Kollagen produziert, es bilden sich stabile Plaques, die den Gefäßdurchmesser verringern und somit zu einer Stenose beziehungsweise einem Verschluss führen.



**Abbildung 2: Fortgeschrittene Lipidplaque. Pfeilmarkierung: Fettkern, DP: Deckplatte, PS: Plaqueschulter, GI: Gefäßintima.** Quelle: Riede UN, Werner M, Schäfer HE. (2004). Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag, S.427.



**Abbildung 3: Arteriosklerose. Im unteren Bereich ist deutlich eine halbmondförmige Plaque erkennbar.** Quelle: *Schulte KL, Kappert A. (1998). Lehrbuch und Atlas der Angiologie. Verlag Hans Huber, S.46.*



**Abbildung 4: Plaqueruptur (Atheromaufbruch), (REM Vergrößerung 1:000). Erstes Bild: oberflächlicher Einriss der Lipidplaque. Zweites Bild: Aus rupturierter Plaque entleert sich atheromatöses Material.** Quelle: *Riede UN, Werner M, Schäfer HE. (2004). Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag S.428.*

## **1.2 Risikofaktoren**

Risikofaktoren, die den atherosklerotischen Umbau der Gefäßwand initiieren, beschleunigen und dadurch eine pAVK hervorrufen, bzw. den Krankheitsverlauf verschlimmern, werden in Risikofaktoren erster Ordnung (Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus Typ II, Nikotinabusus) und zweiter Ordnung (Adipositas, Hyperurikämie, Bewegungsmangel, Stress) eingeteilt (12).

### **Hypertonie**

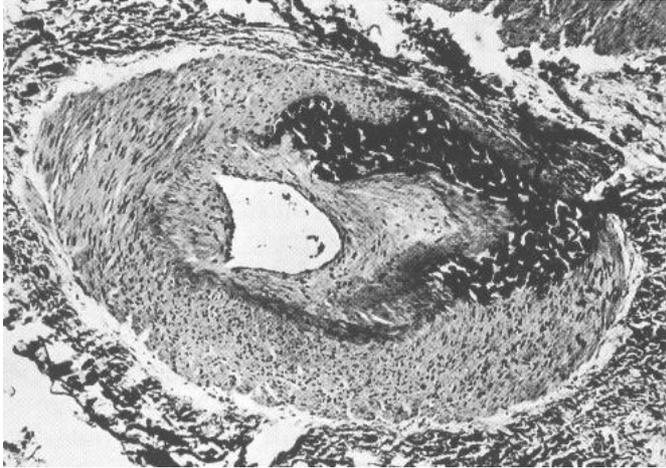
Hypertonie stellt eine erhöhte Belastung für die Gefäßwand dar. Durch die Druckerhöhung kommt es zu einem schnelleren Blutstrom wodurch besonders an Furkationen von Gefäßen Turbulenzen entstehen, wo Scherkräfte die Intima schädigen. Es kommt zu dem oben beschriebenen Lipideinstrom und dessen Folgen (13).

### **Hyperlipidämie**

Bei Hyperlipidämie sind die Lipoproteine im Blutkreislauf erhöht. Sie gelangen bei geschädigtem Endothel vermehrt in die Intima. Grundsätzlich werden zwei Arten der Lipoproteine unterschieden. Die Low-Density-Lipoproteins (LDL) haben, wie der Name beschreibt, eine geringere Dichte als die High Density Lipoproteins (HDL). Erstere tragen entscheidend zur Atherogenese bei. Es besteht eine enge Relation zwischen hoher LDL Konzentration im Blut und der Atherosklerose. HDL hingegen ist für den reversiblen Transport der Triglyzeride vom Blut zur Leber verantwortlich. Ein niedriger HDL-Wert stellt also einen Risikofaktor dar (14).

### **Diabetes mellitus Typ II**

Hierbei kommt es durch Hyperglykämie zu vermehrter LDL-Oxidation und LDL-Einlagerung. Die Flexibilität der Erythrozyten ist verändert und neigen so zu einer gesteigerten Aggregation. Außerdem tritt eine verstärkte Plättchenaggregation auf. Veränderungen der Gefäßwand führen zur Endotheldysfunktion. Jude et al. zeigten im Vergleich von an pAVK erkrankten Diabetikern zu ebenfalls erkrankten Nicht-Diabetikern, dass Diabetes zu einer stärkeren Ausprägung der pAVK führt und Diabetiker mit pAVK signifikant höhere Mortalitäts- und Amputationsraten aufwiesen (15).



**Abbildung 5: Diabetische Angiose der Arteria dorsalis pedis, mit Intimafibrose, Mediaverkalkung und zerstörter Interna.** Quelle: *Schulte KL, Kappert A. (1998). Lehrbuch und Atlas der Angiologie. Verlag Hans Huber, S.47.*

### **Nikotinabusus**

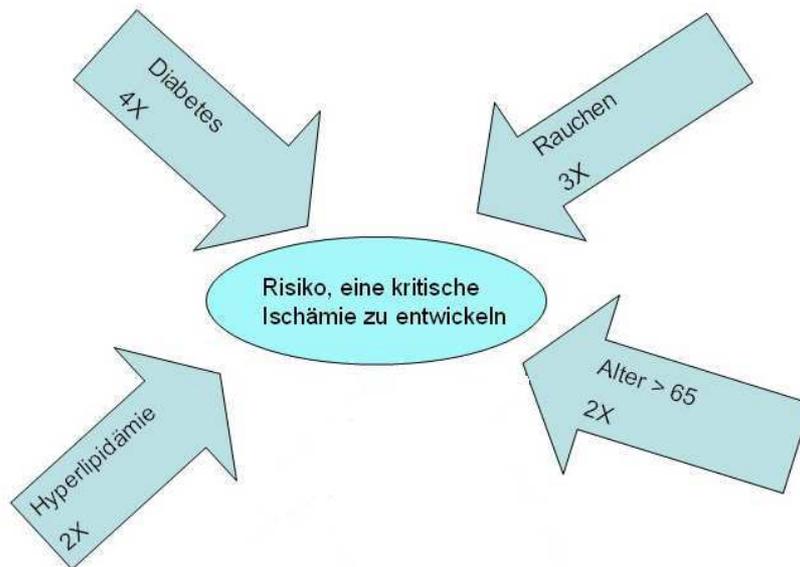
Rauchen ist der bedeutendste vermeidbare Risikofaktor. Regelmäßiger Nikotinabusus senkt die mittlere Lebenserwartung um ca. 6 Jahre (16). Folgende Faktoren spielen dabei eine Rolle: erhöhte Thrombozytenaggregation, höhere Viskosität des Blutes, erhöhte Fibrinogenkonzentration, gesteigerte Oxidation von LDL.

Darüber hinaus verringert sich die Sauerstofftransportkapazität des Blutes, es kommt zu einer verstärkten Vasokonstriktion der Gefäße und so zu einer erhöhten Belastung der Gefäßwände mit entsprechenden Folgen. Bei Rauchern erhöht sich das Risiko, an einer pAVK mit Auftreten einer Claudicatio intermittens zu erkranken um das 8-10fache (17).

### **Übergewicht**

In Deutschland gelten ca. 60% der Einwohner als übergewichtig, dieser Bevölkerungsanteil hat einen Body Mass Index (BMI) über 25 kg/m<sup>2</sup> (18). Das Übergewicht stellt an sich noch keinen Risikofaktor dar, aber die daraus folgenden Störungen im Stoffwechsel können zu pathophysiologischen Störungen der Gefäßwand führen (19). So tragen besonders Folgeerscheinungen der Adipositas wie erhöhte LDL-Cholesterinkonzentration, erhöhte Triglyzeride und hoher Blutdruck zum erhöhten Erkrankungsrisiko bei (20).

Im Rahmen einer konservativen Therapie sollten die Risikofaktoren soweit wie möglich reduziert werden. Abbildung 6 zeigt um welchen Faktor die Risikofaktoren die Entwicklung einer kritischen Ischämie erhöhen (21).



**Abbildung 6: Einfluss der Risikofaktoren auf die Entwicklung einer kritischen Ischämie bei Patienten, mit diagnostizierter pAVK.** Quelle: *Norgren L, Hiatt W, Dormandy J et al. (2007). Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) Eur J Endovasc Surg 2007; 33:1-75.*

### **1.3 Definitionen**

Nachfolgend werden einige, für das Verständnis der Studie unabdingbare Begriffe, geklärt.

#### **1.3.1 Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC und TASC II)**

Der Schweregrad der pAVK kann einerseits klinisch, andererseits morphologisch unterschieden werden.

Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease, TASC teilt die pAVK morphologisch in 4 Typen ein. Sie wurde im Jahr 2000 eingeführt (22) und 2007 überarbeitet (23), mit dem Ziel, interdisziplinäre Behandlungskonzepte zu erschließen. Da die Therapie arterieller Erkrankungen, besonders femoropoplitealer Läsionen, von unterschiedlichen Fachdisziplinen der Medizin wie der Gefäßchirurgie, Angiologie und der interventionellen Radiologie, beansprucht wird und somit mögliche Konflikte vermieden werden sollen (24).

#### **TASC II-Klassifikation femoropoplitealer Verschlüsse:**

##### **Typ-A-Läsion:**

- Umschriebene Einengung von weniger als 10 cm oder Verschluss von weniger als 5 cm Länge.

##### **Typ-B-Läsion:**

- Mehrere hämodynamisch relevante Veränderungen (Stenosen oder Verschlüsse), jede kürzer als 5 cm.
- Einzelne Stenose oder Verschluss von weniger als 5 cm Länge, wobei Unterschenkelanteil der Arteria poplitea nicht befallen sein darf.
- Einzelne oder mehrere Veränderungen bei peripheren Gefäßverschlüssen zur Verbesserung des Einstroms für einen distalen Bypass.
- Schwerer verkalkter Verschluss von weniger als 5 cm Länge.

##### **Typ-C-Läsion:**

- Mehrere Stenosen oder Verschlüsse mit insgesamt mehr als 15 cm Gefäßbefall, mit oder ohne schwere Kalzifizierung.
- Rezidivstenosen oder Verschlüsse, die eine Behandlung nach 2 endovaskulären Interventionen benötigen.

**Typ-D-Läsion:**

- Chronischer totaler Verschlussprozess der Arteria femoralis communis oder der Arteria femoralis superficialis (>20 cm) mit Befall der Arteria poplitea.
- Chronischer vollständiger Verschluss der Arteria poplitea und der proximalen Trifurkation.

**Indikationen zur Behandlung nach TASC II**

**TASC-Typ A:**

Bei Gefäßläsionen, die endovaskulär sehr gut behandelt werden können, erfolgt primär endovaskuläre Therapie.

**TASC-Typ B:**

Bei Gefäßläsionen, die endovaskulär gut behandelt werden können, erfolgt primär endovaskuläre Therapie.

**TASC-Typ C:**

Bei Patienten ohne hohes Operationsrisiko, ausreichende Langzeitergebnisse bei operativen Verfahren.

Bei Patienten mit hohem Operationsrisiko erfolgt endovaskuläre Therapie.

**TASC-Typ D:**

Operation ist Therapie der Wahl, da insbesondere keine befriedigenden Langzeitergebnisse durch endovaskuläre Verfahren zu erzielen sind.

Als weitere Aspekte bei der Wahl der Therapie spielen Kosten-Nutzen-Analysen eine zunehmende Rolle und sowohl eine chirurgische als auch eine endovaskuläre Therapie müssen einen gerechten Kompromiss zwischen Aufwand, Risiko und Therapieergebnis finden (25, 26).

### **1.3.2 Fontaine-Stadium**

Im europäischen Sprachraum wird die pAVK anhand klinischer Erscheinungsbilder in vier Stadien eingeteilt. Hierbei ist zu erwähnen, dass in der angloamerikanischen Literatur größtenteils eine Einteilung anhand klinischer Symptome nach Rutherford-Becker angewandt wird und sich in 6 Stadien aufteilt. Insbesondere weil die Rutherford-Becker Einteilung den ABI (s.u.) miteinbezieht, erscheint diese Einteilung etwas genauer als die Stadieneinteilung nach Fontaine (27).

#### **Stadieneinteilung nach Fontaine (27)**

##### **Stadium I:**

Klinische Beschwerdefreiheit bei nachgewiesenen atherosklerotischen Veränderungen bzw. Strömungshindernissen.

##### **Stadium II:**

Belastungsabhängige Schmerzen in poststenotischen Muskelgruppen, die reversibel sind (Claudicatio intermittens).

##### **Stadium II a:**

Schmerzfreie Gehstrecke über 200 m.

##### **Stadium II b:**

Schmerzfreie Gehstrecke unter 200 m.

##### **Stadium III:**

Ruhschmerzen.

##### **Stadium IV:**

Ruhschmerz mit Nekrosen oder Gangrän, Durchblutung kritisch (poststenotischer Druck unter 50 mmHg).

### **1.3.3 Offenheit**

Als primär offen werden Gefäße gewertet, die bei der Nachuntersuchung ohne weitere Behandlungsmaßnahmen offen waren. Der Begriff primär assistierte Offenheit bezeichnet Gefäße, bei denen bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ein Eingriff vorgenommen werden musste, um das Gefäß weiterhin offen zu halten. Sekundär offen sind Gefäße, wenn sie sich nach der Therapie wieder verschlossen und ein Re-Eingriff nötig war, um sie wieder durchgängig zu machen. Dabei variieren in der Literatur die Angaben zur Restenose, die noch als offen gewertet werden kann, zwischen 30% und 50% (28).

### **1.3.4 Technischer Erfolg**

Der technische Erfolg wird in den meisten Studien nach angiographischen Kriterien bewertet und wird definiert als erfolgreiche Rekanalisation mit einem Reststenosegrad von weniger als 30% (29).

### **1.3.5 Komplikationen**

Die Komplikationen wurden entsprechend den Richtlinien für PTA von Burke et al. (2003) eingeteilt (30).

Ihre Definitionen lauten aus dem Englischen übersetzt wie folgt:

#### **Minor Komplikation:**

- A) Erfordert keine Therapie (keine Konsequenzen).
- B) Erfordert geringe Therapie und Konsequenzen, einschließlich Einweisung ins Krankenhaus über Nacht nur zur Beobachtung.

#### **Major Komplikation:**

- C) Erfordert invasive Therapie und/oder kurzen Klinikaufenthalt (<48h).
- D) Erfordert umfangreichere Therapie und verlängerten Klinikaufenthalt (>48h).
- E) Führt zu chronischen körperlichen Defiziten.
- F) Führt zum Tod.

### 1.3.6 Majoramputation, Minoramputation

Es wird zwischen Majoramputation (Amputationsbene oberhalb der Knöchelregion) und Minoramputation (Amputationsebene unterhalb der Knöchelregion) unterschieden. Um die Funktion der betroffenen Extremität so gut wie möglich zu erhalten, sollte immer versucht werden, eine Minoramputation einer Majoramputation vorzuziehen (31).

### 1.3.7 Pseudorezidiv

Als Pseudorezidiv wird eine erneute Manifestation einer atherosklerotischen Läsion im nichtbehandelten Bereich der behandelten Arterie bezeichnet (32).

### 1.3.8 Prognosefaktor

Als prognostische Faktoren werden Variablen bezeichnet, die den Verlauf einer Erkrankung statistisch beeinflussen (33).

### 1.3.9 Therapiemaßnahmen

Nach den S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, liegt die Gesamtprävalenz bei 3-10% und steigt bei Patienten ab 70 Jahren auf 15-20%. Dabei ist das „Kreuzrisiko“ der Arteriosklerose eine von Patienten häufig unterschätzte Tatsache; bei Patienten mit manifestierter pAVK herrscht ein 4fach erhöhtes Myokardinfarktrisiko und 2-3fach erhöhtes Schlaganfallrisiko vor (34).



**Abbildung 7: Kreuzrisiko der Arteriosklerose.** Quelle: *Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2009). Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), <http://www.awmf-online.de>, <http://leitlinien.net> (Stand 27.04. 2009).*

In der getABI-Studie (German epidemiological trial on Ankle Brachial Index), wurde von 6880 Patienten, die älter als 65 Jahre waren, bei jedem 5ten (21%) ein ABI unter 0,5 oder eine manifestierte pAVK festgestellt (35) (36).

Derzeit gängige invasive Therapiemaßnahmen bei pAVK, sind die perkutane transluminale Angioplastie (PTA), PTA mit Implantation von Stents, mechanische und medikamentöse Thrombolyse, perkutane Thrombektomieverfahren, operative Thrombektomie, Thrombendarteriektomie (TEA) und Bypassverfahren (37). Diese werden nachfolgend beschrieben.

#### **1.4. Ultraschallangioplastie**

Auf der Suche nach einer Methode mit weniger Komplikationen, höheren Erfolgsraten und geringerem invasiven Eingriff als bei den bisherigen Therapiekonzepten zur Behandlung der pAVK, wurde in den 1980er Jahren sowohl von Robert J. Siegel in Los Angeles als auch von Uri Rosenschein in Tel Aviv der Effekt von Ultraschall auf arteriosklerotische Gefäße untersucht (38).

Ab 1989 wurden erste klinische Studien veröffentlicht. Bei der Ultraschallangioplastie wird der Ultraschall in einem Generator erzeugt und über einen Katheter zum Ort des Verschlusses gebracht. Die Wirkungsweise beruht zum einem auf mechanischen Effekten. So bewegt sich die Sondenspitze des Katheters zwischen 20.000-30.000 mal pro Sekunde in einer Amplitude von 5-100 µm in longitudinaler Richtung und „hämmer“ so auf den Verschluss ein.

Dadurch wird harte, atherosklerotische Plaque zerstört, wobei die Bruchstücke sehr klein sind und somit das Risiko einer distalen Embolie weniger besteht (39).

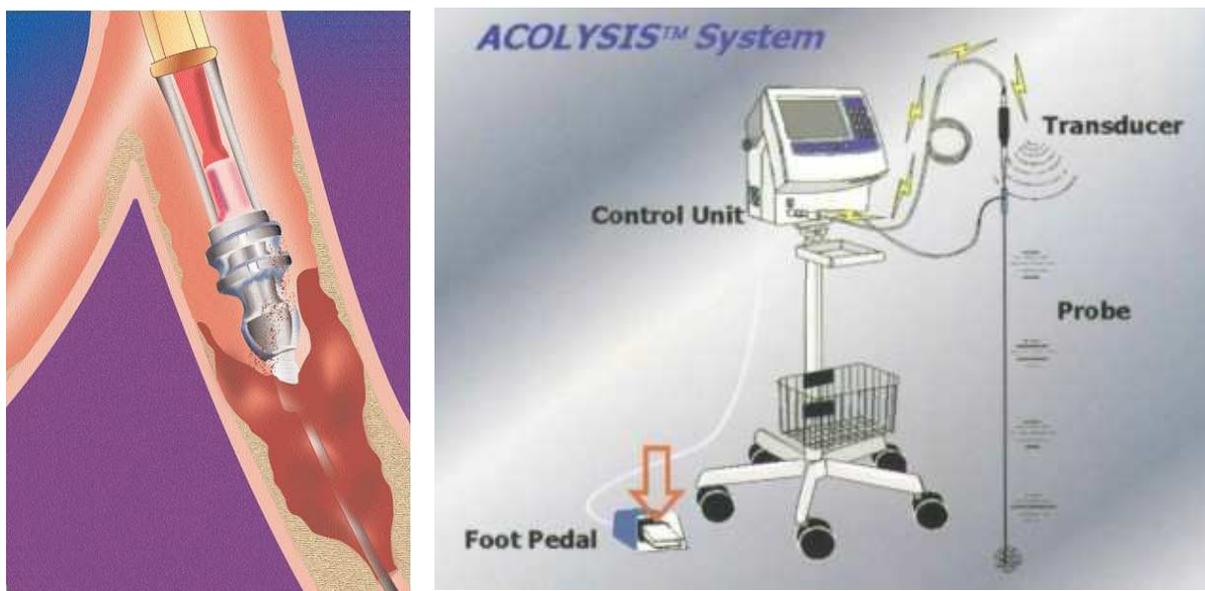
Die dehnbare Arterienwand wird durch den geringen longitudinalen Ausschlag der Sondenspitze scheinbar nicht geschädigt. Der Ultraschall nutzt also die unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften von Verschlussmaterial und Gefäßwand zu seinen Vorteilen (40).

Untersuchungen haben ergeben, dass eine Verletzung der Media, wie es bei der konventionellen perkutanen transluminalen Angioplastie vorkommen kann, das Wachstum von glatten Muskelzellen und somit eine Restenose fördert. Deshalb könnten mit Ultraschall-Angioplastie behandelte Gefäße zu geringeren Restenoseraten neigen (41).

Zum anderen basiert der Wirkungsmechanismus auf dem Effekt der Kavitation. Ultraschall mit hoher Intensität und geringer Frequenz erzeugt Mikrobläschen. Diese „microbubbles“

wachsen, implodieren und erzeugen so einen Druck von bis zu 304 kPa der zur Zerstörung thrombotischen und arteriosklerotischen Verschlussmaterials beiträgt (42).

Das aktuelle Ultraschall-Lyse-System Acolysis® der Firma Vascular Solutions versucht die Ziele von R. J. Siegel und U. Rosenschein, nämlich weniger Komplikationen im Sinne einer Embolie, höhere Erfolgsraten durch geringere Restenoseraten und geringeren invasiven Eingriff, d.h. endovaskuläre anstatt operativer Therapie bei langstreckigen Verschlüssen (TASC C, D), zu erreichen, indem es die oben genannten Effekte des Ultraschalls auf die atherosklerotische Plaque und die Gefäßwand nützt, und die Läsion für eine nachfolgende perkutane transluminale Angioplastie (PTA) vorbereitet, indem durch den Ultraschall bereits ein Teil des Verschlussmaterials abgetragen wird und so ein „Arbeitskanal“ für die anschließende PTA geschaffen wird (siehe Abbildung 17 C). Die technische Ausführung des Acolysis®-Systems wird unter Kapitel 3.2.1 Material und Methodik genau beschrieben.



**Abbildung 8 und 9: Acolysis®-Sonde und Acolysis®-System für die unteren Extremitäten.** Quelle: *www.vascularsolutions.com* (2011). Acolysis sell sheet. Vascular Solutions, 6464 Sycamore Court, Mpls, Minnesota 55369 USA. (Stand 10.8.2011)

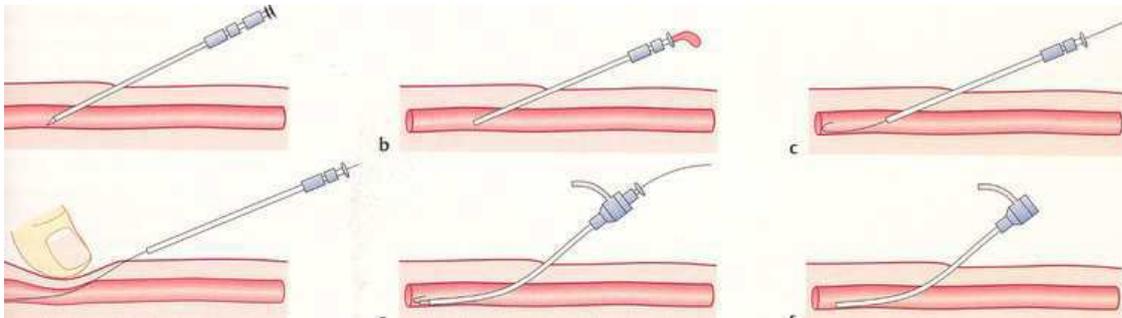


**Abbildung 10: Histologischer Schnitt einer Arterie nach Ultraschall-Lyse. P: atherosklerotischer Plaque, L: Lumen, M: Media, A: Adventitia.** Quelle: *Rosenschein U, Rozenszajn LA, Kraus L et al. (1991). Ultrasonic Angioplasty in totally occluded peripheral arteries. Initial clinical, histological and angiographic results. Circulation 1991;83: 1976-1986.*

### 1.4.1 Angiographie

Zur Darstellung des Gefäßstatus vor und nach der Therapie wurde als invasive Diagnostik die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) angewandt. Sie ist der aktuelle Goldstandard bezüglich der röntgenologischen Darstellung von Gefäßen (43).

Unter sterilen Bedingungen wurde bei den Patienten zunächst auf transfemorale-arteriellen Zugangsweg die Arteria femoralis communis in Seldinger-Technik punktiert. Der Einstich mittels Kanüle erfolgt etwa 2-3 Querfinger distal des Leistenbands. Nach entfernen des Mandrains wird über die Kanüle ein Führungsdraht vorgeschoben. In dieser Studie wurde dafür ein F4 Multipurpose Katheter mit hydrophiler Beschichtung benutzt, und dann die Kanüle entfernt. Über den Führungsdraht wird ein Katheter bis zum Drahtende geführt. Wenn Draht und Katheter die Zielregion erreicht haben, wird der Führungsdraht entfernt, der Katheter gespült und zur Kontrolle der Lage Kontrastmittel eingespritzt (44).



**Abbildung 12: Seldinger-Technik.** Quelle: *Reiser M, Kuhn FP, Debus J. (2006). Radiologie, Thieme Verlag, S.393.*

Zur Auswertung der Angiographien der Patienten dieser Studie lagen bis September 2006 die angefertigten Röntgenaufnahmen vor. Alle Untersuchungen nach September 2006 wurden am Workstation (PACS) von SECTRA® analysiert.

Da die Ultraschall Lyse keine „stand-alone-therapy“ darstellt, muss sie je nach Notwendigkeit mit perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA), lokaler intraarterieller Fibrinolyse oder Gefäßendoprothesen (Stents) ergänzt werden.

### **1.4.2 Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)**

Die perkutane transluminale Angioplastie nahm ihren Anfang im Jahre 1962 mit einem scheinbaren Missgeschick des amerikanischen Radiologen Charles T. Dotter. Er schob während einer diagnostischen Aorthographie versehentlich einen Katheter durch einen Iliakaverschluss. So entstand ein Kanal, der auf dem Angiogramm sichtbar und offen war (45). Dotter erkannte sofort die therapeutischen Möglichkeiten seines „Versehens“. Zwei Jahre später führte er zusammen mit seinem Kollegen Judkins 1964 die erste PTA an einer stenosierten A. femoralis durch. Dabei handelte es sich um eine 83-jährige Patientin, die als Alternative zu dieser ersten PTA nur die Amputation des Beines hatte, da eine Operation aufgrund einer Herzinsuffizienz und eines schlechten Run-off vom behandelnden Arzt abgelehnt wurde. Der Erfolg konnte darin gemessen werden, dass die Patienten bis zu ihrem Tod drei Jahre nach dem Eingriff ihr Bein behalten konnte, und das ohne bedeutende Minderung der Gehstrecke. Die Ergebnisse dieses Eingriffs veröffentlichte Dotter in der Publikation „Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction“. Im Jahr 1974, wurde die PTA erstmals von Grüntzig und Hopff mittels eines weiterentwickelten Kathetersystems mit größerer Flexibilität und besserer Mänövrierbarkeit durchgeführt. Der dabei verwendete Ballondilatationskatheter zeichnet sich durch hohe Druckbelastbarkeit und geringe Dehnbarkeit aus (46).

Der Ballonkatheter war eine Weiterentwicklung eines Kathetersets von Dotter, welches noch aus einzeln übereinander schiebbaren Kathetern bestand. Mittels des aufpumpbaren Ballonsegments im Katheter konnte das obliterierte Gefäß gezielt und dosiert erweitert werden.

Heute hat die PTA ihren festen Platz in der Therapie von Gefäßstenosen und Gefäßverschlüssen. Dabei stellt sie für den Patienten, verglichen mit gefäßchirurgischen Therapien, eine geringere körperliche und seelische Belastung und ein geringeres Risiko dar (47).

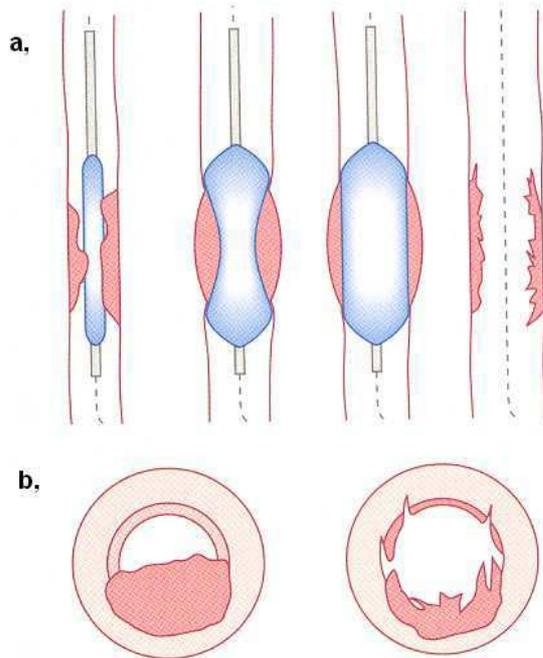
So können mittels PTA heute auch komplexe Stenosen und Verschlüsse von Patienten behandelt werden, die aufgrund von Komorbidität oder ihres hohen Alters nicht mehr für eine operative Therapie in Frage kommen (48).

Bei der Behandlung von vollständigen Verschlüssen ist ein antegrader Zugang von Vorteil, damit eine entsprechend hohe Schubkraft auf den Katheter gebracht werden kann. Für Stenosen ist auch ein transbrachialer Zugang oder die Cross-Over-Technik anwendbar (49).



**Abbildung 13: Links: Retrograder transfemoraler Cross-Over Zugang. Rechts Antegrader transfemoraler Zugang.** Quelle: *Cissarek T, Kröger K, Santosa F et al. (2009). Gefäßmedizin Therapie und Praxis, ABW Wissenschaftsverlag S.202.*

Bei der modernen PTA wird ein Führungsdraht, meist zusätzlich mit einem Sondierungskatheter (z. B. 4F Multipurpose-Katheter) kombiniert, zum Ort der Läsion geführt und durch die Obstruktion geschoben. Nach erfolgreicher Passage wird über den Führungsdraht ein Ballondilatationskatheter auf Höhe der Läsion platziert und mit einem durch Kochsalzlösung verdünnten Kontrastmittel aufgepumpt, bis das Gefäß ca. 20% überdilatiert ist (50). Dabei kommt es zu einem Einreißen der Gefäßintima und der Plaque im Sinne eines lokalisierten, kontrollierten Gefäßtraumas. Der Außendurchmesser der Gefäßwand erweitert sich und es kommt zu einer Zunahme des Gefäßlumens (umschriebene therapeutische Aneurysmabildung durch PTA) (45). Bei unbefriedigendem PTA Ergebnis, insbesondere bei hämodynamisch relevanter Dissektion kann die Implantation eines Stents (Stentangioplastie) erforderlich sein.



- a.** Über den Führungsdraht wird ein geeigneter Ballonkatheter über die Stenose geschoben und durch Injektion von verdünntem Kontrastmittel entfaltet. Nach Entleerung wird der Katheter zurückgezogen und das Resultat bei liegendem Führungsdraht angiographisch kontrolliert.
- b.** Im Querschnitt ist der obstruierende Gefäßplaque (links) zu erkennen. Nach PTA (rechts) sind sowohl Plaque als auch Gefäßendothel eingerissen. Die Stenose ist aber fast vollständig beseitigt.

**Abbildung 14: Schematische Darstellung der perkutanen transluminalen Angioplastie.**

Quelle: Reiser M, Kuhn FP, Debus J. (2006). Radiologie, Thieme Verlag, S.427.

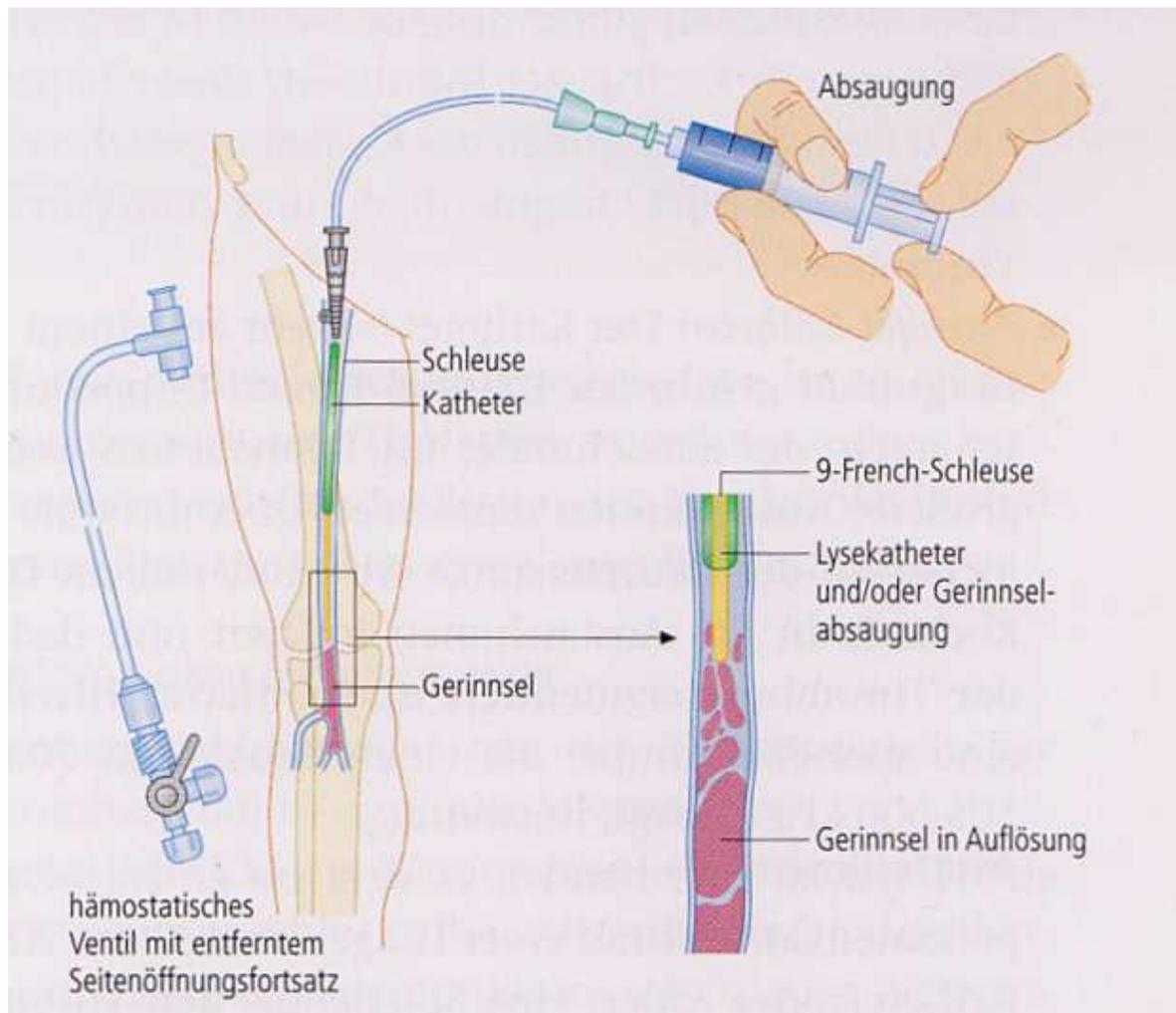
Nach etwa sechs Wochen ist die kontrollierte Gefäßverletzung durch Reendothelialisierungsvorgänge der Gefäßwand ausgeheilt.

### 1.4.3 Lokale intraarterielle Fibrinolyse

Akute Gefäßverschlüsse der Extremitätenarterien können mit der lokalen intraarteriellen Fibrinolyse behandelt werden. Hierzu wird ein Katheter in das verschlossene Gefäß vorgeschoben und ein Fibrinolytikum abgegeben, dabei handelt es sich entweder um Urokinase oder den rekombinanten Gewebe-Plasminogenaktivator (rt-PA) (51). Bei den drei Patienten der vorliegenden Studie, bei denen eine Lyse nötig war, wurden immer mit rt-PA therapiert (Dosierung: 1-1,5 mg rt-PA/Stunde als Übernachtlyse mit max. 30 mg).

#### 1.4.4 Perkutane Aspirations-Thromboembolktomie ( PAT )

Periphere Embolien, die als Komplikation während der Acolysis®/PTA-Behandlung auftreten können, oder ältere thrombotische Verschlüsse können mit der PAT behandelt werden. Diese kann auch in Kombination mit der lokalen intraarteriellen Fibrinolyse über einen Lyse-Katheter eingesetzt werden. Über einen Absaugkatheter mit Sogwirkung können auch ältere thrombotische Teilchen aus der Verschlussregion geschafft werden (52).



**Abbildung 15: PAT der Arteria poplitea.** Quelle: Cissarek T, Kröger K, Santosa F et al. (2009). Gefäßmedizin Therapie und Praxis, ABW Wissenschaftsverlag S.213.

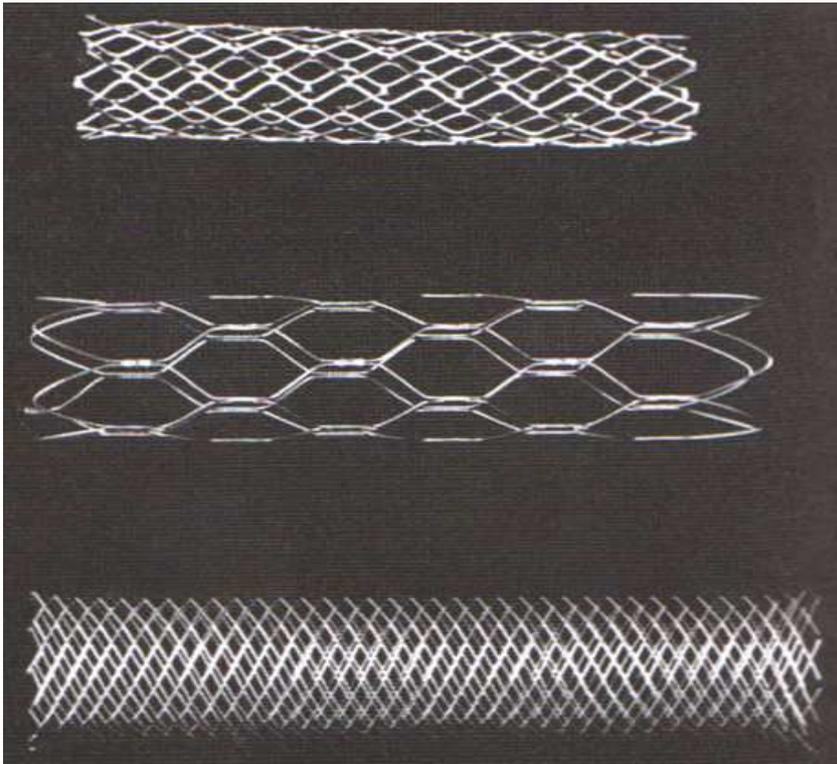
#### **1.4.5 Gefäßendoprothesen (Stents)**

Stents sind im Wesentlichen Metallgitterröhrchen. Die Expansionskraft der Metallgitter hält das Gefäß offen. Es lassen sich selbstexpandierende Stents (z.B. Nitinol-Stents) von den ballonexpandierbaren Gefäßendoprothesen (z.B. Palmaz-Stent) unterscheiden (53). Des Weiteren kann zwischen den Hauptgruppen, ummantelte (gecoverte), nackte (bare) sowie medikamentenbeschichtete Stents unterschieden werden. Ursprünglich setzte man Stents, um primär schlechte PTA-Ergebnisse (z.B. Reststenosen, Dissektionen) zu verbessern, im Sinne einer sekundären Stentimplantation oder Stentangioplastie (54).

Wird die Stentimplantation ohne vorherige PTA durchgeführt, spricht man von der primären Stentimplantation. Im Bereich der femoropoplitealen Arterien stellen langstreckige Verschlüsse (TASC B/C Läsionen) oder exulzerierte und aneurysmatisch veränderte Arteriensegmente mögliche Indikationen zur primären Stentangioplastie dar. Bringt eine PTA nicht den gewünschten Behandlungserfolg (z.B.: Reststenosen, Rezidivstenosen, hämodynamisch relevante Dissektionen), ist eine sekundäre Indikation zur Stentangioplastie gegeben.

Etwa zwei Wochen nach Implantation des Stents bildet sich durch myointimales Wachstum eine Neointima sie kleidet in den nächsten drei Monaten das Lumen der Gefäßprothese aus (55).

Bei unserem Patientenkollektiv wurden entweder ein ballonexpandierbarer Kobalt-Chrom-Stent mit Carbofilmbeschichtung der Firma Sorin Group®, der selbstexpandierende Symphony-Stent (Nitinolstent) von Boston Scientific® oder der selbstexpandierende Life Stent (Nitinolstent) von Edwards Life Sciences® angewendet.



**Abbildung 16:**

**Oben: ballonexpandierender Palmaz-Stent**

**Mitte: selbstexpandierender Nitinol Symphony-Stent**

**Unten: selbstexpandierender Wallstent**

Quelle: *Cronenwett JL, Johnston KF, Cambria RP et al. (2010). Rutherfords Vascular Surgery, Saunders Elsevier 2010;2:1375.*

## 2. Fragestellung

Die folgende Studie beschäftigt sich mit der Rekanalisation chronisch verschlossener Arterien der unteren Extremität mittels Ultraschall (Acolysis®) in Kombination mit PTA. Bei unserem Patientenkollektiv handelt es sich zu 91% um langstreckige Verschlüsse, der TASC C und D Klassifikation, die gemäß dem Trans-Atlantic Inter-Society Consensus nicht mehr generell endovaskulär, sondern in vielen Fällen operativ therapiert werden.

In vorliegender Studie wurde für diese langstreckigen Verschlüsse eine relativ neue Methode (Acolysis®) mit der altbewährten Methode PTA kombiniert, um auch TASC C und D Läsionen endovaskulär behandeln zu können und somit einen operativen Eingriff zu umgehen. Aufgabe und primäres Ziel des Acolysis®-Systems bestehen darin, Läsionen „PTA-fähig“ zu machen, d.h. die Läsion durch Schaffung eines Arbeitskanals für eine nachfolgende PTA vorzubereiten. Das Acolysis®-System wird bei langstreckigen, chronischen Verschlüssen also nicht als alleinige Therapie („stand-alone-therapy“) genutzt, sondern immer mit PTA kombiniert.

Ziel der Studie ist es, neben der primären Erfolgsrate und den therapieassoziierten Komplikationen insbesondere die angiographischen und klinischen Langzeitergebnisse der Ultraschall unterstützten Angioplastie zu analysieren.

Unter Berücksichtigung der Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arteriosklerose wird nach Literaturrecherche außerdem untersucht, ob die Kombination Acolysis® mit PTA als endovaskuläre Therapie bessere Ergebnisse für den Patienten liefert, als eine operative Therapie von TASC C und D Läsionen.

### 3. Patienten, Material und Methodik

#### 3.1 Patienten

Diese klinische Studie beinhaltet Daten von insgesamt 43 Patienten, 22 Frauen und 21 Männern. Es wurde bei jedem Patienten eine Ultraschall-Lyse mit dem Acolysis®-System in Kombination mit perkutaner transluminaler Angioplastie durchgeführt. Je nach Lage folgte daraufhin eine Stentimplantation (n=9), medikamentöse Lyse (n=3) oder PAT (n=3). Doppelnennungen sind möglich. Bei einer Patientin handelt es sich um einen akuten thrombembolischen Verschluss als Komplikation im Rahmen einer PTA. Die übrigen Patienten litten unter chronischen Verschlüssen.

Die Eingangsuntersuchung, Acolysis®-Therapie und Nachuntersuchung der Patienten fand am Klinikum Friedrichshafen GmbH, Abteilung Radiologie (Chefarzt Prof. Dr. med. K. Tesdal) statt.

Der Behandlungszeitraum, in dem die Eingangsuntersuchungen und die Therapien durchgeführt wurden, erstreckte sich vom 11.11.2003 bis zum 20.12.2006.

Die Nachuntersuchungen fanden in dem Zeitraum zwischen dem 22.01.2008 und dem 10.12.2009 statt. Patienten aus dem Kollektiv, die nach diesem Zeitraum symptomatisch wurden, sind durch das Gefäßzentrum im Klinikum Friedrichshafen untersucht und behandelt worden.

**Tabelle 1:** Therapiemaßnahmen

<b>Therapiemaßnahmen</b>	<b>Patienten (n)</b>
Acolysis	43
PTA	43
Stent	9
Lyse	3
PAT	3

### 3.1.1 Geschlechtsverteilung

Von den 43 Patienten, die an der Studie teilnahmen, waren 21 männlich, und 22 weiblich.

**Tabelle 2:** Geschlechtsverteilung

<b>Geschlecht</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
männlich	21	49
weiblich	22	51
insgesamt	43	100

### 3.1.2 Altersverteilung

Bei den männlichen Patienten lag das Durchschnittsalter bei 69,3 Jahren. Der jüngste Patient war 45,9 Jahre, der älteste 93,1 Jahre alt.

Die jüngste weibliche Patientin war 49,8 Jahre alt, die älteste 89,1 Jahre, dabei betrug der Altersdurchschnitt 72,3 Jahre.

Bei den männlichen und weiblichen Patienten zusammen lag das Durchschnittsalter bei 70,8 Jahren.

**Tabelle 3:** Altersverteilung

	<b>Mittelwert</b>	<b>Minimales Alter</b>	<b>Maximales Alter</b>
männlich	69,3	45,9	93,1
weiblich	72,3	49,8	89,1
insgesamt	70,8	45,9	93,1

### 3.1.3 Risikofaktoren

Bei den 43 Patienten konnten im Vergleich folgende Risikofaktoren festgestellt werden: Arterielle Hypertonie als Risikofaktor trat 36-mal auf. 17 Patienten litten an Diabetes mellitus und 17 an Hyperlipidämie. 14 Patienten gaben bei der Eingangsuntersuchung an zu rauchen. 19 Patienten hatten einen BMI von über 25.

**Tabelle 4:** Risikofaktoren

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>In Prozent</b>
Hypertonie	36/43	86
Diabetes mellitus	17/43	39,5
Hyperlipidämie	17/43	39,5
Rauchen	14/43	32,5
Übergewicht (BMI>25)	19/43	44

### 3.1.4 Fontaine-Stadium

Die Eingangsuntersuchung bezüglich der klinischen Einteilung der pAVK nach Fontaine ergab, dass 18 Patienten unter einem Fontaine-Stadium II litten, 13 unter einem Stadium III und bei 12 Teilnehmer der Studie wurde Stadium IV diagnostiziert.

**Tabelle 5:** Fontaine-Stadium bei Eingangsuntersuchung

<b>Fontaine-Stadium bei Eingangsuntersuchung</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>In Prozent</b>
I	0	0
II	18/43	41,9
III	13/43	30,2
IV	12/43	27,9

### 3.1.5 TASC-Klassifikation

Die während der Intervention ausgeführte Angiographie lieferte folgende Ergebnisse über die Länge und Anzahl der Targetläsionen: 4 Patienten konnten der TASC-Klassifikation B zugeordnet werden, 23 Patienten entsprachen TASC C und 16 Patienten wiesen TASC D auf.

**Tabelle 6:** TASC-Klassifikation

<b>TASC-Klassifikation</b>	<b>Anzahl der Patienten</b>	<b>In Prozent</b>
A	0	0
B	4/43	9,3
C	23/43	53,5
D	16/43	37,2

### 3.1.6 Mit Acolysis® behandelte Gefäße

Es wurden insgesamt 79 Arterien der unteren Extremität bei 43 Patienten mit Ultraschall-Lyse behandelt und bei den meisten Patienten erstreckte sich die Therapie über mehrere Gefäße. Die Arteria poplitea wurde mit 27 mal am häufigsten therapiert, die Arteria femoralis wurde 22 mal behandelt, die Arteria fibularis 12 mal, die Trifurcatio tibiofibularis wurde der Acolysis®-Behandlung 9 mal unterzogen, die Arteria tibialis posterior 5 mal und die Arteria tibialis anterior 3 mal.

**Tabelle 7:** Mit Acolysis behandelte Gefäße

<b>Gefäß</b>	<b>Anzahl</b>
Arteria femoralis	22
Arteria poplitea	27
Trifurcatio tibiofibularis	9
Arteria tibialis anterior	3
Arteria tibialis posterior	5
Arteria fibularis	12
Bypass	1
<b>Gesamt</b>	<b>79</b>

### 3.1.7 Eingangsuntersuchung

Die 43 Patienten wurden nach einer klinischen und angiographischen Eingangsuntersuchung für die Behandlung ausgewählt. Die klinische Untersuchung bestand aus Anamnese, der Messung des Blutdrucks, Inspektion und Palpation der betroffenen Gefäßregion, Messung der Gehstrecke und einer daraus folgenden Einteilung in die Fontaine-Stadien, Messung der Blutdruckwerte der peripheren Arterien mittels Ultraschall-dopplersonde und Bestimmung des Ankle-Brachial-Index (ABI). Des Weiteren wurden die Risikofaktoren erfasst. Die Patienten wurden ausführlich über die Erfolgsaussichten, möglichen Komplikationen und eventuelle Alternativmethoden aufgeklärt. Eine Einwilligungserklärung war mindestens 24 Stunden vor dem Eingriff zu unterschreiben. Alle Patienten wurden in einem interdisziplinären Kolloquium besprochen und das Vorgehen festgelegt.

**Tabelle 8:** Parameter der Eingangsuntersuchung

<b>Anamnese</b>	
<b>Alter</b>	
<b>Geschlecht</b>	
<b>Datum</b>	
<b>RR (mmHg)</b>	
<b>ABI (Ankle-Brachial-Index)</b>	
<b>Fontaine-Stadium</b>	
<b>Pulsstatus</b>	Arteria femoralis superficialis beidseits. A. poplitea beidseits. A. tibialis posterior beidseits. A. dorsalis pedis beidseits.
<b>Dopplerverschlussdrücke</b>	A. tibialis posterior beidseits. A. dorsalis pedis beidseits.
<b>Risikofaktoren</b>	Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie, Hyperlipidämie, Nikotinabusus
<b>Angiographie</b>	Region, Gefäß, TASC, Morphologie des Verschlusses

### 3.2 Material und Methodik

#### 3.2.1 Acolysis®-System

Die Ultraschall-Lyse wurde mit dem Acolysis®-System der Firma Vascular Solutions durchgeführt. Sie stellt eine interventionelle Therapiemethode dar, mit dem Ziel der Wiederherstellung eines freien Einstroms in die behandelte Extremität und unbehinderte Durchblutung über mindestens eines der cruralen Hauptgefäße. Es besteht aus einer Kontrolleinheit, einem Kühlsystem, einem Umwandler, der elektrische Energie über einen Piezokristall in Ultraschallenergie konvertiert, einem Umwandlerkabel, das die Ultraschallenergie zur Sondenspitze leitet, einem Fußpedal, und einer Sonde. Die Sondenspitze hat einen Durchmesser von 2,2 mm, sie wird durch eine 7-French-Führungsschleuse über einen 0,46 mm Führungsdraht zum Verschluss geleitet. Zur Kühlung während der Intervention wird physiologische Kochsalzlösung benutzt (42).

#### Technische Durchführung:

- Zuerst wird die Arteria femoralis communis der betreffenden Seite punktiert und eine 4 French Schleuse eingeführt.
- Über die Schleuse wird ein hydrophiler 0,89 mm (0,035´´) Führungsdraht in das Gefäß und durch den Verschluss geschoben. Nach der Passage des Verschlusses erfolgt das Einwechseln einer 7 French Schleuse.
- Der hydrophile Führungsdraht wird durch einen nicht hydrophilen Platin-Führungsdraht mit 0,46 mm (0,018´´) ersetzt.
- Die Sondenspitze wird über den Führungsdraht zum Verschluss geführt, aktiviert und nach ca. 10 Sekunden mit einer Geschwindigkeit von 1 mm pro Sekunde durch die Läsion geschoben. Dieser Vorgang muss dem Grad der Verkalkung entsprechend mehrmals wiederholt werden. Dabei kann eine Sonde maximal für 15 min aktiviert werden (siehe Abbildung 17 C).

In vorliegender Studie wurde das Acolysis®-System immer in Kombination mit nachfolgender PTA eingesetzt, um vor allem langstreckige Verschlüsse (TASC C und D) endovaskulär anstatt operativ zu behandeln. Dabei fällt dem Acolysis®-System die Aufgabe zu die Läsionen „PTA-fähig“ zu machen.

In einer Studie aus dem Jahr 1991 beschreibt Uri Rosenschein als Vorteile des Ultraschall-Katheters gegenüber eines rein mechanischen PTA-Katheters, dass Embolienmaterial aufgelöst

wird, was die Gefahr einer peripheren Embolie verringert. Durch das größere rekanalisierte Lumen wird die nachfolgende PTA erleichtert und mutmaßlich weniger komplikationsträchtig. Nach Rosenschein entsteht auch ein geringerer Reiz für die glatten Muskelzellen zur Proliferation, woraus geringere Restenoseraten resultieren könnten.

## 4. Statistik

Die Datenerhebung erfolgte in einer Excel-Datei (Microsoft Excel 2010) von Windows. Für die statistische Auswertung wurde das Statistikprogramm PASW Statistics 18 (2009) (Predictive Analysis Soft Ware) von IBM benutzt. Für den Vergleich der verschiedenen Patientengruppen bezüglich Risikofaktoren, ABI, TASC und Fontaine-Stadium wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest berechnet.

Zur Gegenüberstellung des Fontaine-Stadiums und ABI der Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung fand der Wilcoxon-Test Anwendung.

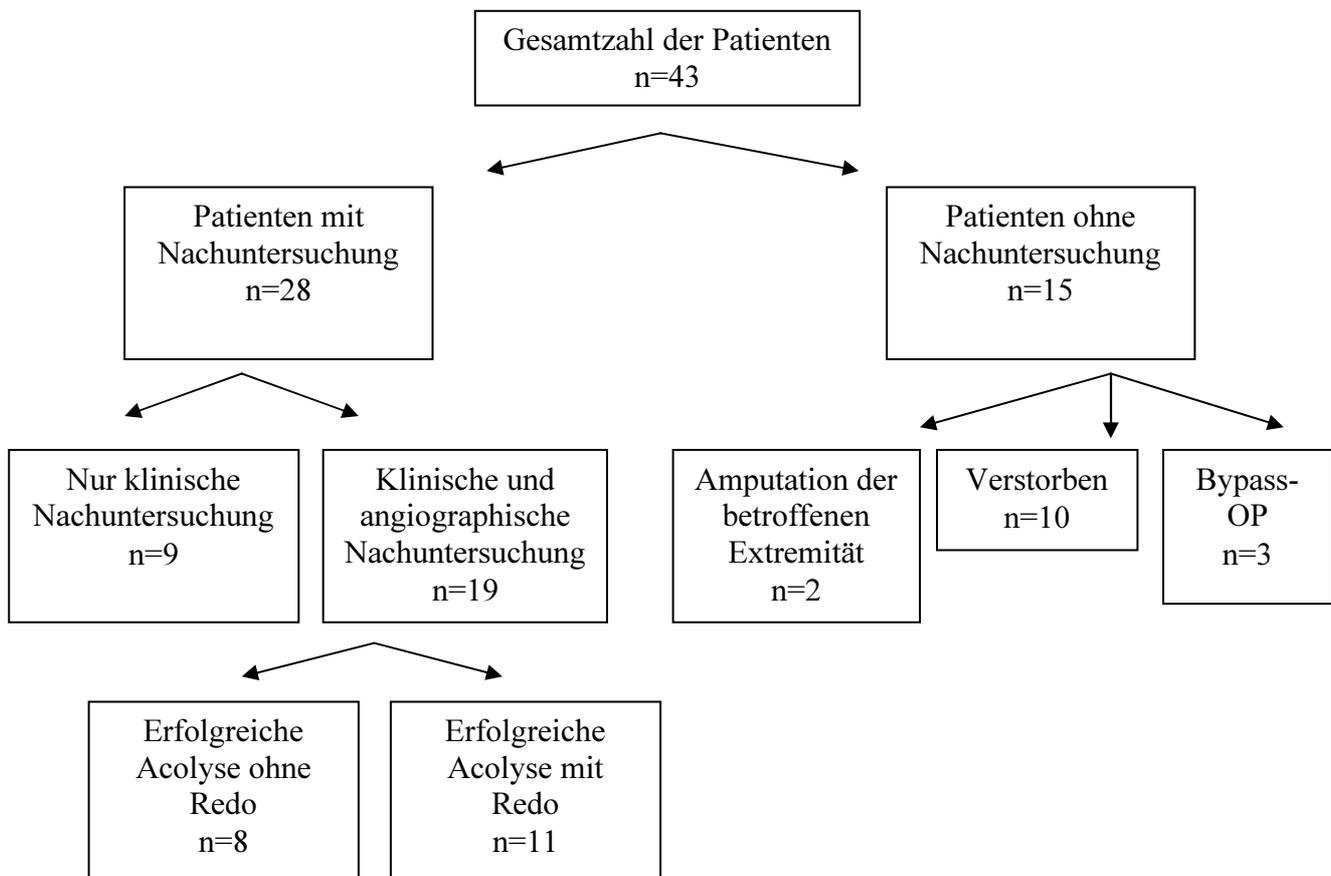
Überlebenszeit und Offenheit wurden anhand einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Signifikante Unterschiede werden mit der Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,05$  angenommen.

## 5. Ergebnisse

Für eine bessere Übersicht über das Patientenkollektiv und zum leichteren Verständnis dieses Kapitels ist die Zusammensetzung des gesamten Patientenkollektivs in nachfolgender Graphik dargestellt.

### Übersicht über die Zusammensetzung des gesamten Patientenkollektivs:



Insgesamt wurde bei 43 Patienten der Eingriff vorgenommen. Davon sind 10 Patienten im Zeitraum zwischen Eingriff und Nachuntersuchung verstorben. Zwei Patienten musste zwischen Eingriff und Nachuntersuchung die betroffene Extremität amputiert werden und 3 Patienten wurde zwischenzeitlich ein Bypass gelegt. 15 Patienten konnten also nicht mehr nachuntersucht werden.

Von den übrigen 28 Patienten konnte bei 9 Patienten zwar eine klinische Untersuchung jedoch keine Kontrollangiographie als Nachuntersuchung durchgeführt werden, da sie den

Eingriff entweder aus Beschwerdefreiheit oder Angst vor Komplikationen ablehnten, oder bettlägerig waren.

So blieben 19 Patienten übrig die vollständig, also klinisch und auch radiologisch nachuntersucht werden konnten.

Diese 19 Patienten wurden zum Vergleich in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe beinhaltet 8 Patienten, bei denen die Acolysis®-Behandlung primär erfolgreich war, und kein weiterer Eingriff bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung vorgenommen wurde.

Die zweite Gruppe beinhaltet 11 Patienten, bei denen trotz zunächst technisch erfolgreicher Acolyse®, weitere Therapien vorgenommen werden mussten (siehe nachfolgendes Kapitel).

### 5.1 Frühergebnisse

Bei chronischen, langstreckigen Verschlüssen ist die Aufgabe und das primäre Ziel der Acolysis® einen Arbeitskanal im Sinne eines dünnen Lumens durch den Verschluss für die anschließende Ballondilatation zu schaffen. Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass bei allen Patienten die zu behandelnden Gefäßabschnitte erfolgreich mittels Acolysis® dünnlumig rekanalisiert werden konnten. Dabei kam es zu keinen peripheren Thrombembolien oder anderen Komplikationen.

Der Acolysis®-Behandlung folgte bei allen 43 Patienten unmittelbar eine PTA. Anschließend wurde bei 9 Patienten ein Stent gesetzt, bei 3 Patienten eine Katheterlyse angewandt und bei 3 Patienten eine PAT durchgeführt. Dabei kam es bei 6 Patienten zu Komplikationen im Rahmen der PTA.

**Tabelle 9:** Ergebnisse nach alleiniger Acolysis versus Acolysis in Kombination mit PTA/ Stent/Katheterlyse/PAT

<b>Ergebnis nach Acolysis alleine</b>	Behandelte Patienten mit chronischen Verschlüssen (n=43)	Prozent
Erfolgreiche dünnlumige Rekanalisation	43	100%
Komplikation	0	0%
<b>Versus</b>		
<b>Ergebnis nach Acolysis Kombiniert mit PTA /Stent/Katheterlyse/PAT</b>	Behandelte Patienten mit chronischen Verschlüssen (n=43)	Prozent
Komplikationen:	6	14%
Periphere Thrombembolie	4	9,3%
Segmentverschluß	1	2,3%
Nachblutung	1	2,3%

Es zeigt sich also, dass einerseits die Acolysis® bei langstreckigen Verschlüssen ein Rekanalisationslumen ohne die Gefahr einer peripheren Thrombembolie schafft. Andererseits kann die Vorbereitung der Läsion mittels Acolysis® nicht verhindern, dass es bei einigen Patienten im Rahmen der sich an die Acolysis anschließenden PTA, zu peripheren Thrombembolien kommen kann.

## 5.2 Komplikationen

Die Definition der Komplikationen wurde bereits weiter oben abgehandelt, sie wird hier zur besseren Übersicht noch einmal aufgeführt:

### Minor Komplikation:

- A) Erfordert keine Therapie (keine Konsequenzen).
- B) Erfordert geringe Therapie und Konsequenzen, einschließlich Einweisung ins Krankenhaus über Nacht nur zur Beobachtung.

### Major Komplikation:

- C) Erfordert Therapie und/ oder kurzen Klinikaufenthalt (<48h).
- D) Erfordert umfangreichere Therapie und verlängerten Klinikaufenthalt (>48h).
- E) Führt zu chronischen körperlichen Defiziten.
- F) Führt zum Tod.

**Tabelle 10:** Grad und Anzahl der Komplikationen

Grad und Anzahl der Komplikationen (n=6)	Art der Komplikation im Rahmen der PTA
B	Periphere Embolie
2x C	Periphere Thrombembolie
C	Segmentverschuß
C	Nachblutung
F	Periphere Thrombembolie

Bei 6 (14%) von 43 Patienten kam es zu Komplikationen im Rahmen der PTA Behandlung. Sie entstanden dabei durch die nachfolgend durchgeführte PTA, nicht jedoch durch die Acolysis®. Leider verstarb ein Patient an den Folgen einer Komplikation. Bei den anderen fünf Patienten konnten alle Komplikationen erfolgreich behandelt werden.

Ein Patient erlitt eine distale Embolie in der Arteria fibularis. Nach der Ultraschall-Therapie wurden als weitere Maßnahmen eine Perkutane Aspirations-Thromboembektomie (PAT) und eine Lyse durchgeführt (Komplikation C).

Bei einem weiteren Patienten erfolgte ein Segmentverschluss der Arteria fibularis. Nach einer Re-PTA lag ein gutes Ergebnis vor (Komplikation C).

Ein Patient erlitt eine periphere Embolie der Arteria poplitea und der Trifurcatio tibiofibularis, daraufhin wurde erfolgreich eine PAT durchgeführt (Komplikation C).

Ein Patient erlitt eine kleine distale Embolie der Arteria plantaris. Als Therapie wurde eine Vollheparinisierung durchgeführt (Komplikation B). Bei einem Patienten trat eine Nachblutung in der Leistenregion auf, die mittels operativer Ausräumung therapiert wurde (Komplikation C).

Bei einem Patienten kam es zu einer peripheren Embolie, anschließend wurde eine Übernacht-Katheterlyse durchgeführt, aus relativem Wohlbefinden kam es zu plötzlicher Bradykardie, der Patient verstarb in der gleichen Nacht (Komplikation F).

### **5.3 Spätergebnisse nach Acolysis-Behandlung**

Das gesamte untersuchte Patientenkollektiv umfasste 43 Patienten. Bei diesen Patienten konnten im Rahmen der Nachuntersuchung folgende Parameter erhoben werden: Pulsstatus, Dopplerverschlussdrücke, ABI Fontaine-Stadium, Anlage eines Bypasses Amputationsrate und Überleben. Bei 19 von 43 Patienten konnte zusätzlich eine Kontrollangiographie vorgenommen werden. Es werden zunächst die Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv dargestellt, dann die Ergebnisse der Patienten, die eine Kontrollangiographie erhielten.

#### **5.3.1 Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv:**

##### **5.3.1.1 Knöchel-Arm-Index (ABI) vor dem Eingriff und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im gesamten Patientenkollektiv**

Zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung lag der ABI bei 17 von 43 Patienten unter 0,5 und bei 6/43 Patienten konnte aufgrund nicht messbarer Dopplerverschlussdrücke des Fußes kein ABI ermittelt werden. Bei 16/43 Patienten lag der ABI zwischen 0,5 und 0,8. Bei 4/43 Patienten wurde ein ABI von 0,8-1,0 gemessen, 6/43 Patienten lagen mit ihrem ABI im Normalbereich.

Die Nachuntersuchung ergab, bezogen auf den ABI, folgende Ergebnisse:

Einen ABI kleiner 0,5 bei der Nachuntersuchung hatten 2 Patienten, 12 Patienten hatten einen ABI zwischen 0,5 und 0,8. Der ABI von 11 Patienten lag zwischen 0,8-1,0. Bei 15 Patienten war der ABI nicht mehr ermittelbar, da sie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bereits

verstorben waren, die behandelte Extremität amputiert worden war, oder die Patienten nicht mehr zur Nachuntersuchung erschienen. Bei 3 Patienten lag der ABI im Normalbereich.

Die statistische Auswertung mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson ergab eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von 0,03. Somit gibt es einen signifikanten Unterschied der ABI-Werte der Patienten im Vergleich Eingangsuntersuchung zu Nachuntersuchung.

**Tabelle 11:** Vergleich des ABI zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung im gesamten Patientenkollektiv

ABI	Eingangsuntersuchung		Nachuntersuchung	
	n	%	n	%
<0,5	17	39,5	2	4,6
0,5-0,8	16	37,2	12	27,9
0,8-1,0	4	9,3	11	25,6
>1	6	14	3	7
nicht ermittelbar	0	0	15	34,9
Anzahl der Patienten	<b>43</b>	<b>100</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

Bei 19 von 28 Patienten hat sich der ABI-Wert der Nachuntersuchung im Vergleich zum ABI der Eingangsuntersuchung verbessert. Bei 4 Patienten trat eine Verschlechterung ein. Vier Patienten zeigten einen unveränderten ABI. Dabei wurde nur ein Unterschied von mehr als 0,1 gewertet. Bei einem Patient lag der ABI der Eingangsuntersuchung über 1 (1,42) als deutliches Zeichen einer Mediasklerose wurde dieser Patient nicht gewertet.

**Tabelle 12:** Veränderung des ABI zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung im gesamten klinisch nachuntersuchten Patientenkollektiv (n=28)

<b>Änderung des ABI</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Verbesserung	19/28	67,8
Verschlechterung	4/28	14,3
Gleich	4/28	14,3
Nicht verwertbar	1/28	3,6

**Tabelle 13:** Darstellung der Verbesserung bzw. Verschlechterung des ABI nach Nachuntersuchung im gesamten klinisch nachuntersuchten Patientenkollektiv (n=28)

<b>Patient</b>	<b>ABI bei Eingangsuntersuchung</b>	<b>ABI bei Nachuntersuchung</b>	<b>Ergebnis</b>
1	0,75	0,64	Schlechter
2	0,62	0,53	Gleich
3	0,28	0,5	Verbessert
4	0,25	0,68	Verbessert
5	0,68	0,85	Verbessert
6	0,84	1	Verbessert
7	1,06	0,93	Schlechter
8	Nicht messbar	0,73	Verbessert
9	Nicht messbar	1	Verbessert
10	Nicht messbar	0,84	Verbessert
11	0,4	0,6	Verbessert
12	0,5	0,75	Verbessert
13	1,05	1	Gleich
14	0,53	0,35	Schlechter
15	0,71	0,5	Schlechter
16	0,5	0,9	Verbessert
17	0,78	1	Verbessert
18	0,93	0,85	Gleich
19	0,56	1,07	Verbessert
20	0,71	1	Verbessert
21	1,07	1,23	Verbessert
22	0,46	0,77	Verbessert
23	0,55	0,69	Verbessert
24	0,47	0,67	Verbessert
25	0,7	0,6	Gleich
26	0,27	0,35	Verbessert
27	1,42	1,06	Nicht verwertbar
28	0,5	0,9	Verbessert

**Tabelle 14:** Veränderung des ABI zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung bezüglich wichtiger Faktoren im gesamten klinisch nachuntersuchten Patientenkollektiv (n=28)

<b>Patientenmerkmal</b>	<b>ABI verbessert (n=19)</b>	<b>ABI verschlechtert (n=4)</b>	<b>ABI Gleich (n=4)</b>	<b>ABI nicht verwertbar (n=1)</b>
Fontaine I / II	8/19	4/4	3/4	1/1
Fontaine III/IV	11/19	0/4	1/4	0/1
TASC A/B	1/19	1/4	1/4	1/1
TASC C/D	18/19	3/4	3/4	0/1
Raucher	5/19	3/4	1/4	0/1
Übergewicht	13/19	1/4	1/4	0/1
Hypertonie	16/19	2/4	3/4	1/1
Hyperlipidämie	10/19	1/4	2/4	0/1
Diabetes mellitus	10/19	1/4	2/4	0/1
Weiblich	11/19	4/4	2/4	0/1

Der ABI verbesserte sich insgesamt bei 67,8% der Patienten. Bei 14,3% blieb er gleich. Ebenfalls 14,3% der Patienten zeigten eine Verschlechterung des ABI. Bei insgesamt 3,6 % war die Messung nicht verwertbar.

### 5.3.1.2 Vergleich des Fontaine-Stadiums zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung im gesamten Patientenkollektiv (n=43) bzw. gesamten klinisch nachuntersuchten Patientenkollektiv (n=28)

Bei der Eingangsuntersuchung wurde bei 18 von 43 Patienten Stadium II diagnostiziert, 13 Patienten litten unter Stadium III, und 12 Patienten wiesen Stadium IV auf.

Die Nachuntersuchung zeigte, dass 9 Patienten zum diesem Zeitpunkt Fontaine-Stadium I hatten, bei 14 Patienten wurde Stadium II diagnostiziert. Vier Patienten hatten bei der Nachuntersuchung Stadium III, und ein Patient Stadium IV.

Von den 10 Patienten, die nicht mehr nachuntersucht werden konnten, da sie verstorben waren, hatten 7 Patienten bei der Eingangsuntersuchung Stadium IV, und 3 Patienten Stadium III. (s. u.). Die 3 Patienten, die nach erfolgloser Acolysis® einen Bypass erhielten, hatten 2-mal Fontaine-Stadium II und einmal Stadium III.

Amputationen wurden bei zwei Patienten vorgenommen, bei einem Patient lag das Fontaine-Stadium bei III, bei dem anderen bei IV.

**Tabelle 15:** Vergleich des Fontaine-Stadiums zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und der Nachuntersuchung bezüglich wichtiger Faktoren im gesamten Patientenkollektiv

Fontaine- Stadium	Eingangs- Untersuchung	Nach- Untersuchung
I	0	9
II	18	14
III	13	4
IV	12	1

Bei 18 von 28 klinisch nachuntersuchten Patienten ist eine Verbesserung des Fontaine-Stadiums aufgetreten, bei 8 Patienten blieb es gleich, und bei 3 Patienten wurde es schlechter. Die statistische Auswertung ergab eine asymptotische Signifikanz (p-Wert) von 0,001. Dies bedeutet, dass sich die Fontaine-Stadien der Nachuntersuchung signifikant zu denen der Eingangsuntersuchung verbessert haben.

**Tabelle 16:** Veränderung des Fontaine-Stadiums zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung im gesamten Patientenkollektiv

<b>Änderung des Fontaine- Stadiums</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Verbesserung	17/28	61%
Verschlechterung	3/28	11%
Unverändert	8/28	28%

### 5.3.1.3 Amputationsrate

Von 43 behandelten Patienten mussten bei 2 Patienten (4,5%) nach der Therapie Amputationen vorgenommen werden.

Dabei wurde zwischen Majoramputation (Amputationsbene oberhalb der Knöchelregion) und Minoramputation (Amputationsebene unterhalb der Knöchelregion) unterschieden.

Einer 63-jährigen weiblichen Patientin mit Fontaine-Stadium III, TASC D, einem Knöchel-Arm-Index von 0,35 und den Risikofaktoren Hypertonie und Hyperlipidämie musste 28 Tage nach dem Eingriff der linke Fuß im Sinne einer Majoramputation amputiert werden, da er sich ischämisch zeigte und sich die klinische Befundlage nicht verbesserte.

Bei einem 78 Jahre alten männlichen Patienten mit Fontaine-Stadium IV, TASC D und einem ABI von 0,3, der rauchte und unter Bluthochdruck litt, wurde trotz guten Ergebnisses der Acolysis®-Therapie nach 9 Tagen durch eine Minoramputation die Großzehe am linken Fuß abgenommen, sie zeigte sich schon vor dem Eingriff nekrotisch. 55 Tage nach der Ultraschall-Therapie musste in einer weiteren Minoramputation der linke Vorfuß amputiert werden, nach weiteren 17 Tagen erfolgte eine Knieexartikulation links.

Da während der Acolysis®-Therapie keine Komplikationen auftraten, und der technische Erfolg bei beiden Patienten gegeben war, gibt es keine Anzeichen, dass der Erhalt der Extremitäten auf Grund der angewandten Therapie nicht erreicht werden konnte. Vielmehr ist der vorbestehende, trotz erfolgreicher Acolyse und PTA nicht verbesserbare Lokalbefund bei beiden Patienten zu beachten.

**Tabelle 17:** Zeitraum zwischen Acolysis®-Therapie und Amputation

	<b>Tage nach Acolysis®- Therapie</b>	<b>Amputationsart</b>
<b>Patient 1</b>	28	Majoramputation
<b>Patient 2</b>	9	Minoramputation
	55	Minoramputation
	72	Majoramputation

**Tabelle 18:** Charakteristik der Patienten, die amputiert werden mussten

Patient	Therapierte Gefäße	Fontaine-Stadium Zeitpunkt: Eingangs- untersuchung	T A S C	ABI	RS	Ergebnis der Acolyse	Stent	Amp.
1. Weiblich, 63 Jahre	A. poplitea, Trifurcatio tibiofibularis, A. tibialis anterior	III	D	0,35	Hypertonie, Hyper- lipidämie	gut	nein	Nach 28 Tagen: Majoramputation linker Fuß
2. Männlich, 78 Jahre	Femorocruraler Bypass, A. tibialis posterior	IV	D	0,3	Hypertonie, Raucher	gut	nein	Nach 9 Tagen: Minoramputation D I linker Fuß Nach 55 Tagen: Vorfußamputation (Minoramputation) Nach 72 Tagen: Knieexartikulation (Majoramputation)

Abkürzungen: RS: Risikofaktor, Amp: Amputationszeitpunkt in Tagen nach Ultraschall-Therapie.

#### 5.3.1.4 Überleben

Von den 43 in die Studie eingeschlossenen Patienten sind im Beobachtungszeitraum 10 Patienten verstorben. Ein 81-jähriger männlicher Patient mit einem ABI von 0,53, Fontaine-Stadium IV und TASC C starb am Tag der Acolysis®-Therapie an Herz-Kreislaufversagen. Ein Patient, bei dem in der Eingangsuntersuchung ein ABI von 0,46, Fontaine-Stadium IV und TASC C diagnostiziert wurde verstarb, 2 Jahre und 4 Monate nach Acolysis®-Behandlung im Alter von 93 Jahren an einem Herzinfarkt.

Kreislaufversagen und septischer Schock knapp ein Jahr nach Therapie waren die Todesursachen eines 89-jährigen männlichen Patienten mit einem ABI von 0,4, Fontaine-Stadium III und TASC C.

Ein Patient verstarb 2 Jahre und 8 Monate nach dem Eingriff an einem Herzinfarkt, die Werte der Eingangsuntersuchung zeigten einen ABI von 0,28, Fontaine-Stadium IV und TASC C. Einem Schlaganfall erlag ein 75-jähriger männlicher Patient knapp 2 Jahre nach Behandlung. Er hatte einen ABI von 0,41, Fontaine-Stadium III und TASC C.

Ebenfalls einen Schlaganfall erlitt eine 89-jährige weibliche Patientin dreieinhalb Jahre nach der Acolysis®-Therapie. Ein männlicher 73-jähriger Patient wies bei der Eingangsuntersuchung einen ABI von 0,76, Fontaine-Stadium IV und TASC C auf. Er verstarb 1 Jahr und 3 Monate nach dem Eingriff an einem Herzinfarkt.

Zwei weibliche Patientinnen, beide Fontaine-Stadium IV, TASC C verstarben 4 Jahre und 5 Monate, bzw. 1 Jahr und 3 Monate nach Acolysis® an einem Schlaganfall.

Ein 72-jähriger männlicher Patient mit einem ABI von 1, Fontaine Stadium II, TASC D erlag nach einem Jahr und 9 Monaten einem Herzinfarkt.

**Tabelle 19:** Charakteristik der verstorbenen Patienten

Pat	Ge- schlecht	Alter	ABI	Fontaine- Stadium	TASC	Komplikation bei PTA	Grund des Versterbens	Monate nach Acolysis®
1	M	81	0,53	IV	C	Keine	Therapierefraktäres Kreislaufversagen mit konsekutivem Multiorganversagen	0
2	M	93	0,46	IV	C	Keine	Herzinfarkt	28
3	M	89	0,4	III	C	Keine	Kreislaufversagen, septischer Schock	12
4	M	82	0,28	IV	C	Keine	Herzinfarkt	32
5	M	75	0,41	III	B	Periphere Embolie	Schlaganfall	23
6	W	89	0,64	IV	D	Keine	Schlaganfall	42
7	M	73	0,76	IV	C	Periphere Embolie	Herzinfarkt	15
8	W	78	0,86	IV	C	Keine	Schlaganfall	53
9	M	72	1	III	D	Keine	Herzinfarkt	23
10	W	82	1,11	IV	C	Keine	Schlaganfall	15

**Tabelle 20:** Fontaine-Stadium, TASC, Risikofaktoren und Alter der verstorbenen Patienten

	Überlebende Patienten (n= 33)	Verstorbene Patienten (n= 10)
Fontaine I/II	18	0
Fontaine III/IV	15	10
TASC B	3	1
TASC C/D	20	9
Diabetes Mellitus	16	3
Hypertonie	27	9
Hyperlipidämie	16	1
Raucher	12	2
Übergewicht	19	0
Altersdurchschnitt (in Jahren)	67,1	81,4

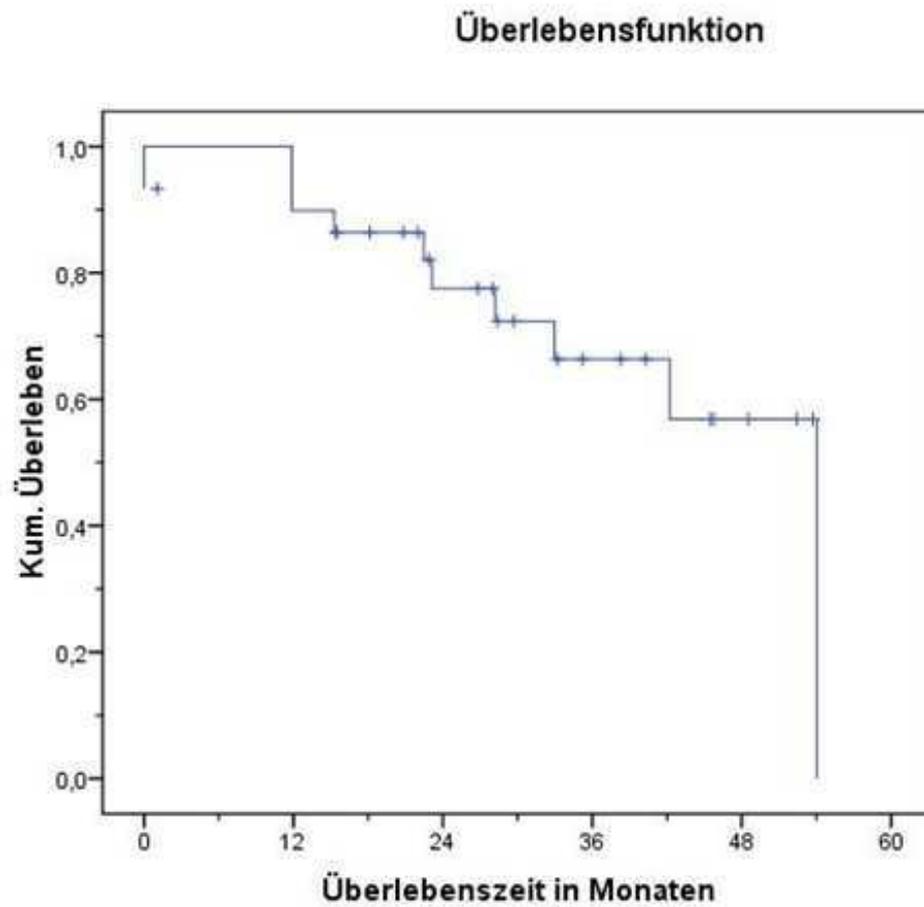
Die verstorbenen Patienten unterscheiden sich bezüglich des Fontaine-Stadiums und des Alters von den lebenden Patienten. So wurden 15 von 33 der lebenden Patienten und alle später verstorbenen Patienten bei Eingangsuntersuchung Fontaine III/ IV zugeteilt.

Der Altersdurchschnitt beträgt bei den lebenden Patienten 67,1 Jahre, bei den verstorbenen 81,4 Jahre.

### Kaplan-Meier Überlebenskurve

Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug im Gesamtkollektiv nach 1 Jahr 90%, nach 2 Jahren 77% nach 3 Jahren 67% und nach 4 Jahren 56%.

Die mittlere Überlebenszeit lag bei 28,4 Monaten (0 bis 54 Monate; Standardfehler: 2,804).



### **5.3.2 Spätergebnisse der Patienten mit vollständiger Nachuntersuchung**

Von den 43 Patienten, die mit Ultraschallanalyse behandelt wurden, konnten 19 klinisch und angiographisch nachuntersucht werden. Die Interventionen fanden alle in einem Zeitraum zwischen November 2003 und Januar 2007 statt.

Die Nachuntersuchungen begannen im Januar 2008 und endeten im Juli 2009. Die mittlere Nachbeobachtungszeit dieser Patienten lag bei 30,3 Monaten, Minimum 15,10 Monate, Maximum 53,5 Monate. Sie beinhaltete die Messung der Gehstrecke, des Blutdrucks, des Pulsstatus, der Dopplerverschlußdrücke, des ABI und eine Kontrollangiographie.

#### **5.3.2.1 Offenheit**

Der exakte Zeitpunkt der Restenosen oder des Verschlusses konnte aufgrund fehlender, regelmäßiger Kontrolluntersuchungen nicht dokumentiert werden. Die Restenosen oder Verschlüsse wurden somit erst zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung diagnostiziert.

Zum Vergleich wurden die vollständig nachuntersuchten Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt (s. auch Übersicht S.32). Gruppe 1 umfasst acht Patienten, bei denen die Acolysis®-Therapie erfolgreich war und keine weiteren Therapiemaßnahmen bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung vorgenommen wurden. Die zweite Gruppe beinhaltet 11 Patienten, bei denen trotz zunächst technisch erfolgreicher Acolyse® weitere Therapien vorgenommen werden mussten.

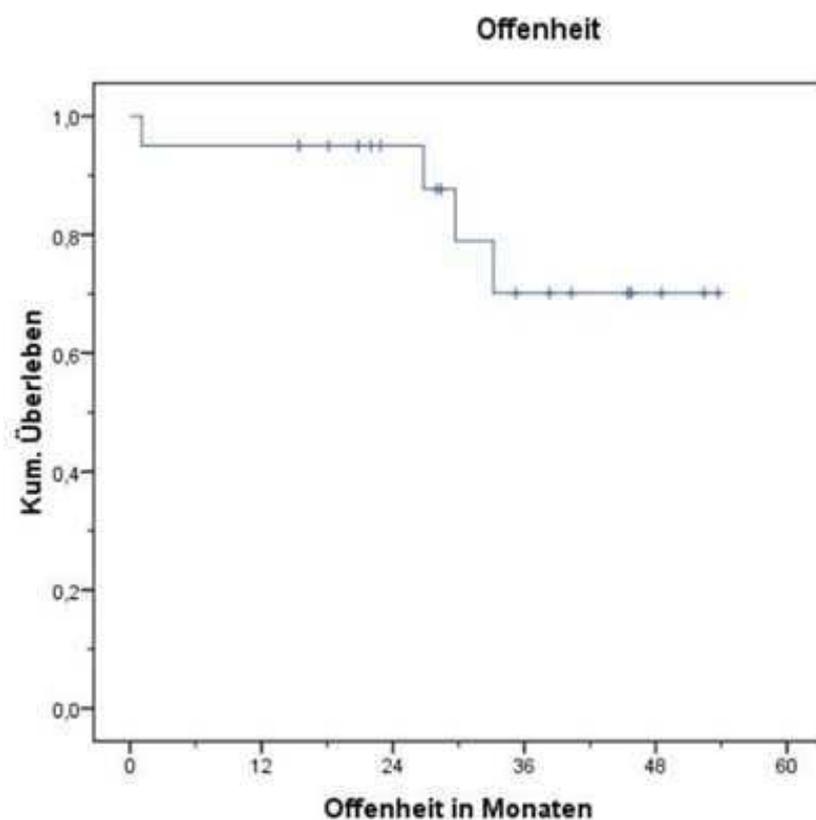
Die statistische Auswertung ergab für Gruppe 1 (n=8) eine maximale primäre Offenheit von 4,42 Jahren, eine minimale primäre Offenheit von 1,27 Jahren. Der Mittelwert liegt bei 2,61 Jahren.

In Gruppe 2 (n=11) lag die primär assistierte Offenheit bei einem Minimum von 1,32 Jahren und einem Maximum von 3,76 Jahren. Der Mittelwert beträgt 2,41 Jahre. Die sekundäre Offenheit in Gruppe 2 betrug minimal 0,09 Jahre, maximal 4,31 Jahre. Als Mittelwert wurden 2,79 Jahre errechnet.

**Tabelle 21:** Offenheit bei Patienten nach erfolgreicher Acolyse ohne weitere Maßnahmen (Gruppe 1) und mit weiteren Maßnahmen (Gruppe 2)

<b>Gruppe 1 (n=8)</b>	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Primäre Offenheit in Jahren	1,27	4,42	2,61	1,04

<b>Gruppe 2 (n=11)</b>	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Primär assistierte Offenheit in Jahren	1,32	3,76	2,42	1,06
Sekundäre Offenheit in Jahren	0,09	4,31	2,79	2,35



8 Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine primäre Offenheit. Bei 5 Patienten lag eine primär assistierte Offenheit vor. 2 Patienten wiesen eine sekundäre Offenheit der Gefäße auf. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung die behandelten Gefäße von 16 Patienten offen und bei 4 Patienten verschlossen.

**Tabelle 22:** Primäre, primär assistierte und sekundäre Offenheit

	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Primär offen</b>	8/19	42%
<b>Primär assistiert offen</b>	5/19	26%
<b>Sekundär offen</b>	2/19	11%
<b>Verschlossen</b>	4/19	21%

**Tabelle 23:** Primär assistierte Offenheit

<b>Patient</b>	<b>Re-Eingriff</b>		<b>Angiographie- ergebnis bei Nachuntersuchung</b>
	<b>Indikation</b>	<b>Art</b>	
1	Rezidivstenose	Acolysis+ Stent	Offen
2	Rezidivstenose	PTA+ Stent	Offen
3	Rezidivstenose	PTA	Offen
4	Rezidivstenose	PTA	Offen
5	Pseudorezidivstenose	PTA	Offen

### 5.3.2.2 Bildbeispiele

Alle folgenden Abbildungen sind im Rahmen der Behandlungen und Nachsorgeuntersuchungen des Patientenkollektivs dieser Studie am Klinikum Friedrichshafen GmbH, Abteilung Radiologie (Chefarzt Prof. Dr. med. K. Tesdal) entstanden.

**Abbildung 17 A-E:** 49-jähriger Patient. Diagnostik und Therapie November 2006 wegen ausgeprägter Claudicatio intermittens seit mehreren Monaten links, mit Gehstrecke unter 200m (Stadium 2b nach Fontaine). Die Abbildungen dieses Patienten demonstrieren wie das Acolysis®-System mit PTA kombiniert wird. Anhand dieses Patientenfalles werden später Abbildungen zum Verlauf und unterschiedliche Therapieoptionen bei Rezidivläsionen gezeigt.

**Abb. 17 A:** Digitale-Subtraktions-Angiographie (DSA) vor Therapie mit Darstellung eines etwa 10 cm langen, mäßig kalzifizierten und kollateralisierten, chronischen Verschlusses der distalen A. fem. superficialis des linken Beines.

**Abb. 17 B:** Nach erfolgreicher Drahtpassage des Verschlusses, Nativaufnahme mit Darstellung des Führungsdrahtes und der Spitze der Ultraschallsonde (3 Pfeile).

**Abb. 17 C:** DSA (Vergrößerungsaufnahme) nach mehrmaliger Passage des Verschlusses mit der Ultraschallsonde. Es findet sich ein dünnlumiger, unregelmäßig abgrenzbarer, „PTA-fähiger“ Kanal.



Abb. 17 A

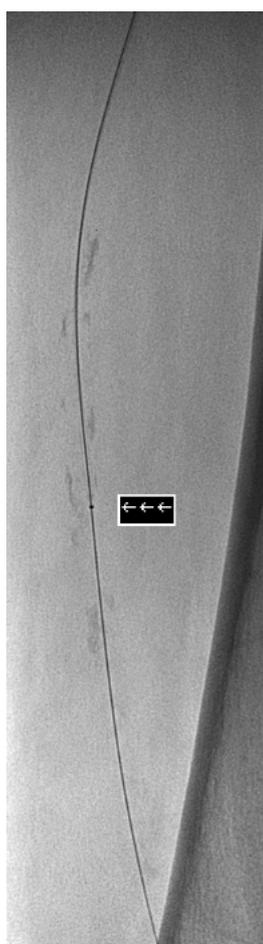


Abb. 17 B



Abb. 17 C

**Abb. 17 D:** Nativaufnahme mit Darstellung des Ballons (Durchmesser 5 mm, Länge 10 cm) im Bereich des vorbestehenden Verschlusses.

**Abb. 17 E:** DSA nach Acolysis® und PTA mit Darstellung einer erfolgreichen Rekanalisation mit kompletter Aufweitung des Lumens ohne hämodynamisch relevante Reststenosen. Der Patient war postinterventionell symptomfrei.

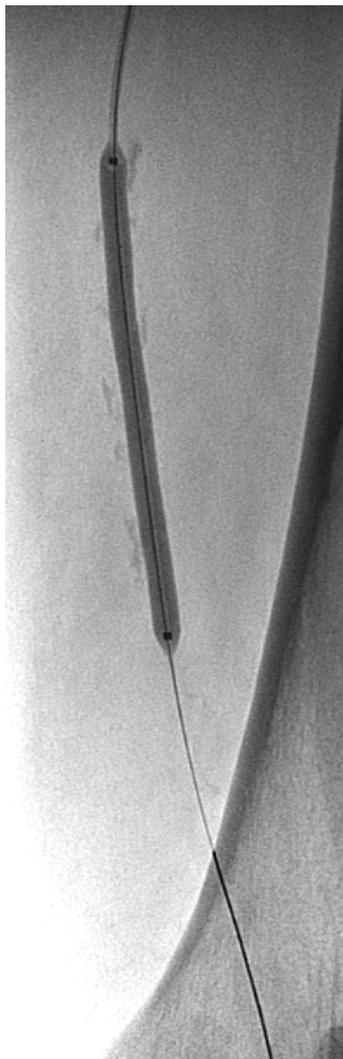


Abb. 17 D



Abb. 17 E

**Abbildung 18 A-H:** 58-jähriger Patient. Diagnostik und Therapie Januar 2005 wegen ausgeprägter Claudicatio intermittens seit mehreren Wochen rechts, mit Gehstrecke unter 100 m (Stadium 2b nach Fontaine). Der Fall zeigt den Verlauf über einem Zeitraum von etwa 7 Jahren.

**Abb. 18 A:** DSA vor Therapie mit Darstellung eines subakuten, nicht ganz frischen, etwa 7 cm langen Segmentverschlusses der A. poplitea infragenual (P3) sowie Stenosen und Verschlüsse im Bereich der Unterschenkelarterien.

**Abb. 18 B:** DSA nach mehrmaliger Passage des Verschlusses mit der Ultraschallsonde. Es findet sich ein dünnlumiger, unregelmäßig abgrenzbarer Kanal.

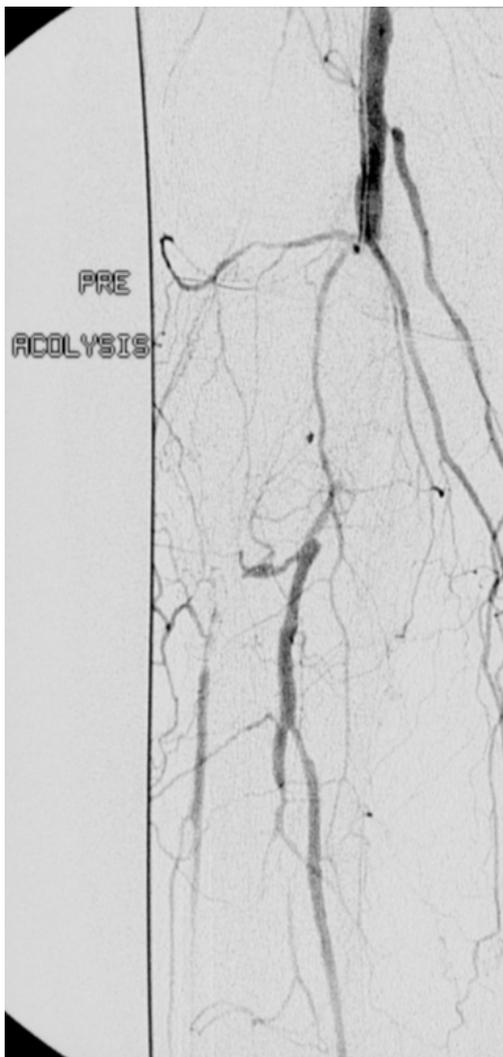


Abb. 18 A

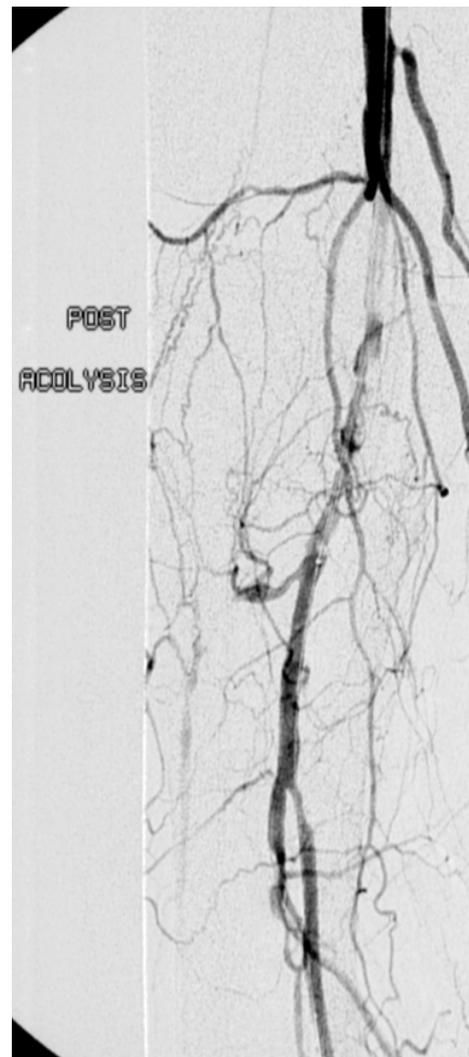


Abb. 18 B

**Abb. 18 C+D:** Nativaufnahmen der Ballons im Bereich der A. pop. 3 (5 mm) sowie im Bereich des Truncus tibiofibularis und der angrenzenden A. tib. posterior (4 mm).



Abb. 18 C



Abb. 18 D

**Abb. 18 E+F:** DSA nach Acolysis® und PTA mit Darstellung einer freien Durchgängigkeit der behandelten Läsionen sowie der A. tib. posterior bei 1-Gefäßversorgung. Der Patient war postinterventionell symptomfrei.

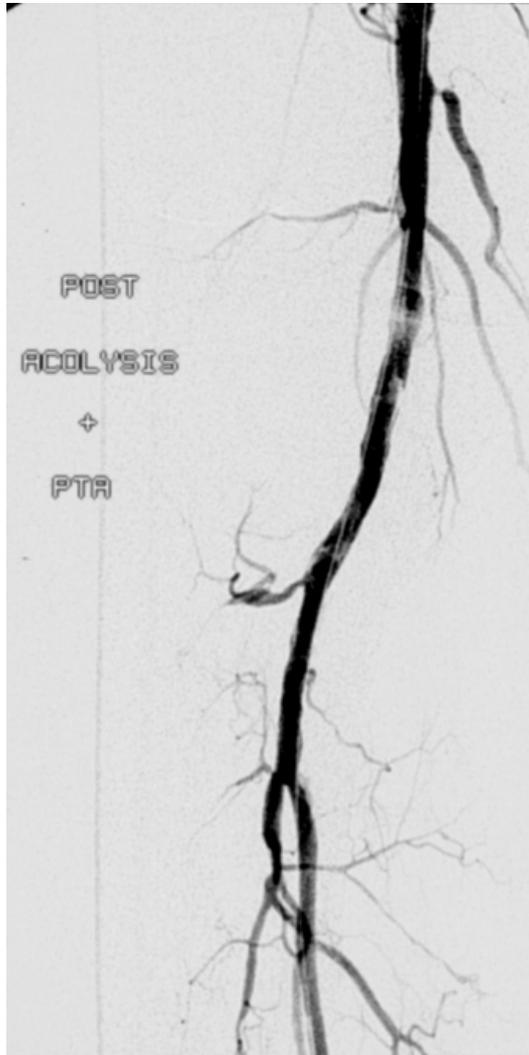


Abb. 18 E

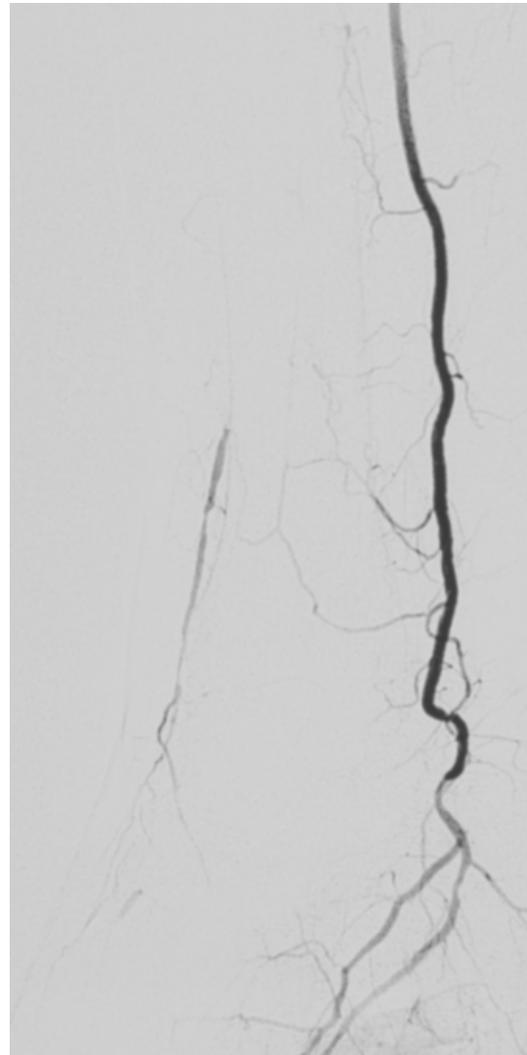


Abb. 18 F

**Abb. 18 G+H:** DSA (Abb. 18 G mit Hintergrund) etwa 5 Monate später mit Darstellung zweier hochgradiger Stenosen (Tandemstenose) im Bereich des vorbestehenden Verschlusses sowie fokaler Rezidivstenosen des Truncus tibiofibularis und im Abgangsbereich A. tib. posterior.

**Abb. 18 I:** DSA nach PTA mit sehr gutem Ergebnis ohne Reststenosen.



Abb. 18 G



Abb. 18 H

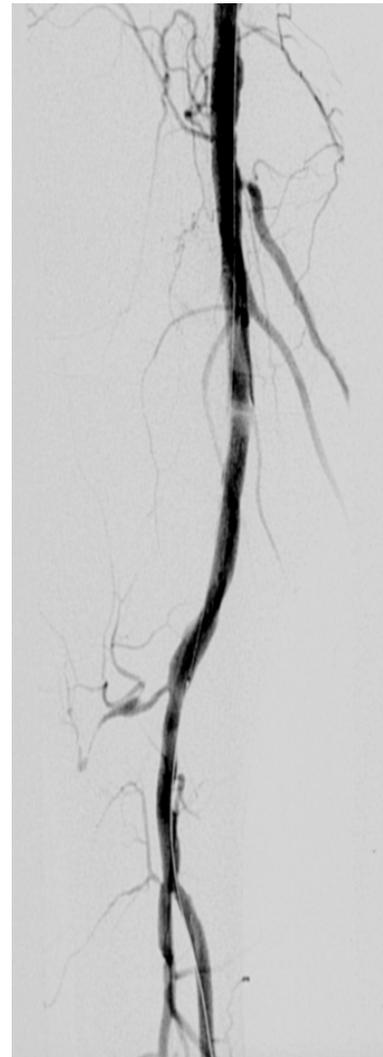


Abb. 18 I

**Abb. 18 J+K:** Kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie der Oberschenkelarterien beidseits (Abb. 18 J) und Unterschenkelarterien rechts (Abb. 18 K) etwa 3 Jahre später ohne Rezidivläsionen.

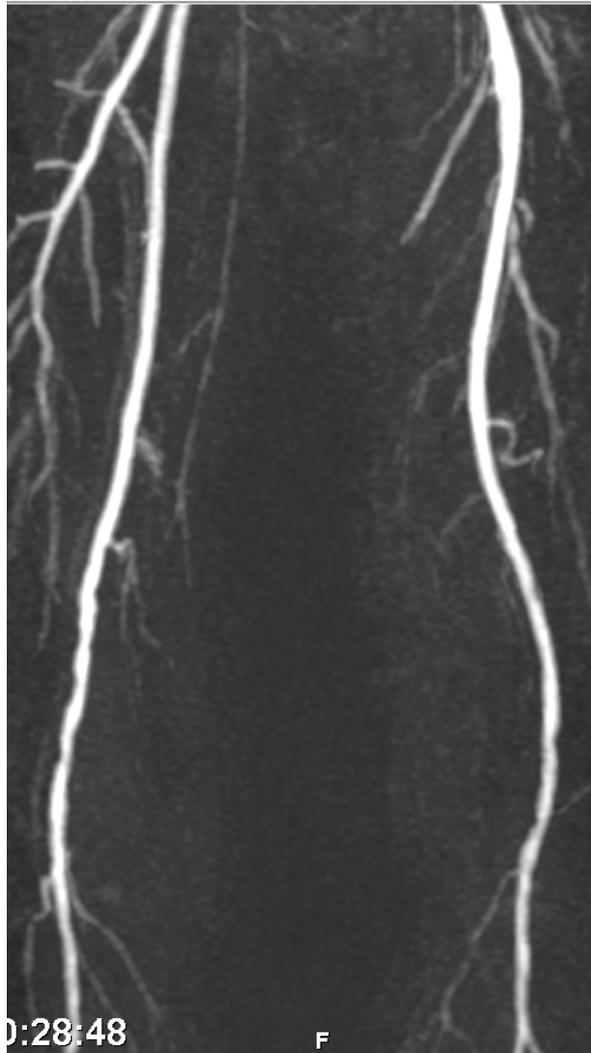


Abb. 18 J

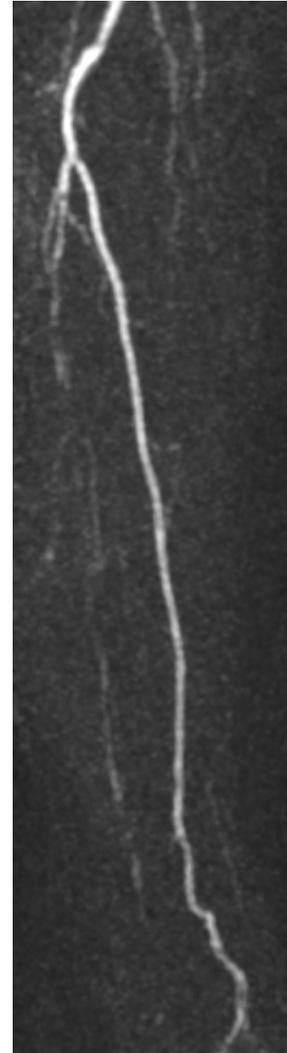


Abb. 18 K

**Abb. 18 L:** DSA etwa 7 Jahren nach Therapie der Rezidivstenose mit Darstellung einer hochgradigen, exzentrischen Stenose der A. poplitea proximal der vorbehandelten Läsion (Beispiel für ein Pseudorezidiv).

**Abb. 18 M:** DSA nach PTA und Stentangioplastie mit sehr gutem Ergebnis ohne Reststenosen.

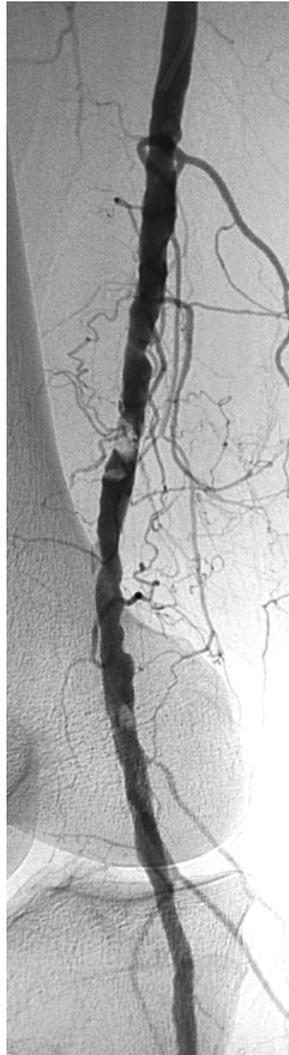


Abb. 18 L

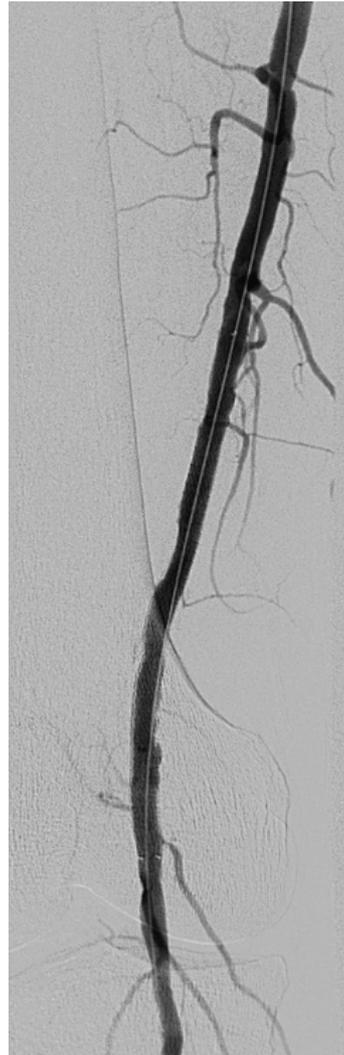


Abb. 18 M

**Abbildung 19 A-H:** 66-jähriger Patient. Diagnostik und Therapie Januar 2007 wegen Claudicatio intermittens seit mehreren Monaten rechts mit Gehstrecke über 200 m (Stadium 2a nach Fontaine). Der Fall zeigt die Notwendigkeit einer Stentimplantation bei schlechtem PTA Ergebnis. Des Weiteren zeigt der Fall den späteren Verlauf mit Beispiel einer Stentfraktur.

**Abb. 19 A-B:** Nativaufnahme (Abb. 19 A) vor Therapie mit Darstellung einer sehr stark kalzifizierten A. poplitea supragenua. DSA vor Therapie (Abb. 19 B) mit Darstellung eines chronischen etwa 12 cm langen Segmentverschlusses der A. poplitea supragenua (P3) mit nachgeschalteten Stenosen.



Abb. 19 A



Abb. 19 B

**Abb. 19 C-E:** DSA nach mehrmaliger Passage des Verschlusses mit der Ultraschallschleife (Abb. 19 C) mit Darstellung eines dünnlumigen, unregelmäßig abgrenzbaren Kanals. Abb. 19 D zeigt den Ballon im Bereich des Verschlusses und 19 E das Ergebnis (DSA) nach PTA. Es findet sich eine höhergradige, hämodynamisch relevante Reststenose.

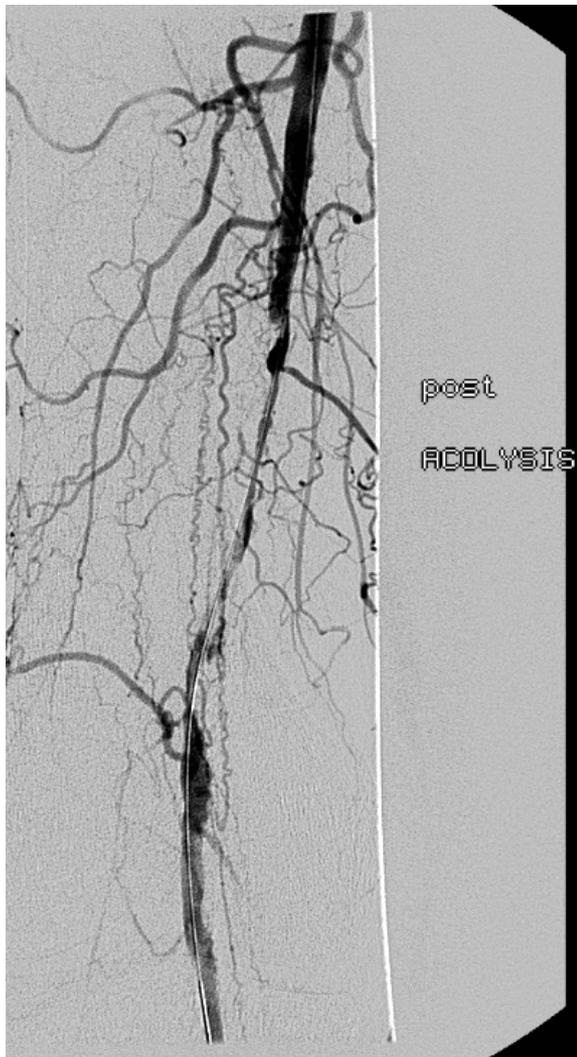


Abb. 19 C

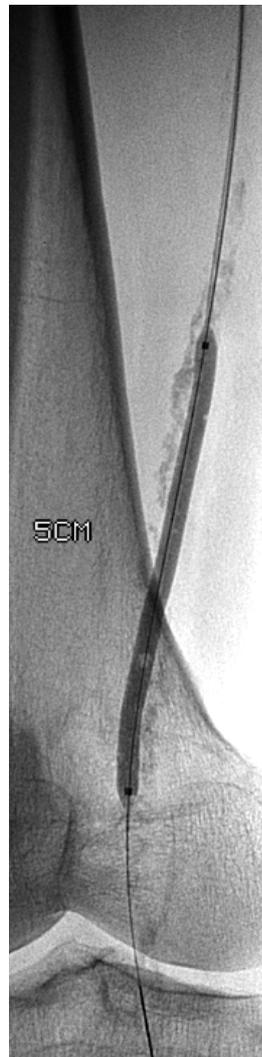


Abb. 19 D



Abb. 19 E

**Abb. 19 F:** DSA nach Acolysis, PTA und Stentimplantation mit Darstellung einer freien Durchgängigkeit einer freien Durchgängigkeit des vorbestehenden Verschlusses.

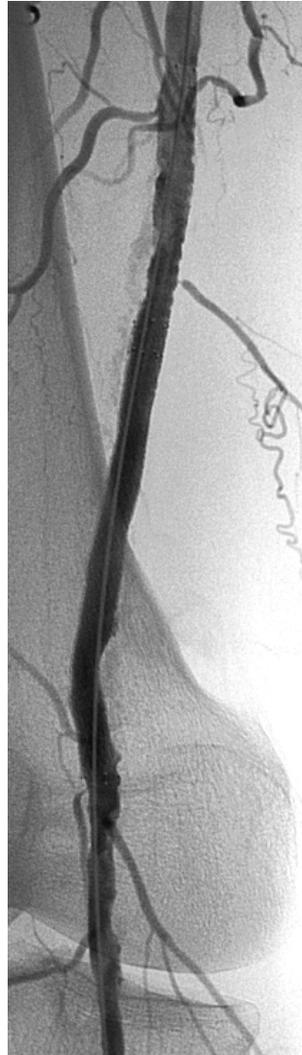


Abb. 19 F

**Abb. 19 G+H:** Verlauf nach etwa 15 Monaten mit Darstellung einer Stentfraktur. Abb. 19 H (DSA) zeigt ein durchgängiges, jedoch mittelgradig stenosiertes und teilweise dilatativ verändertes Lumen im Bereich der gestenteten A. poplitea.

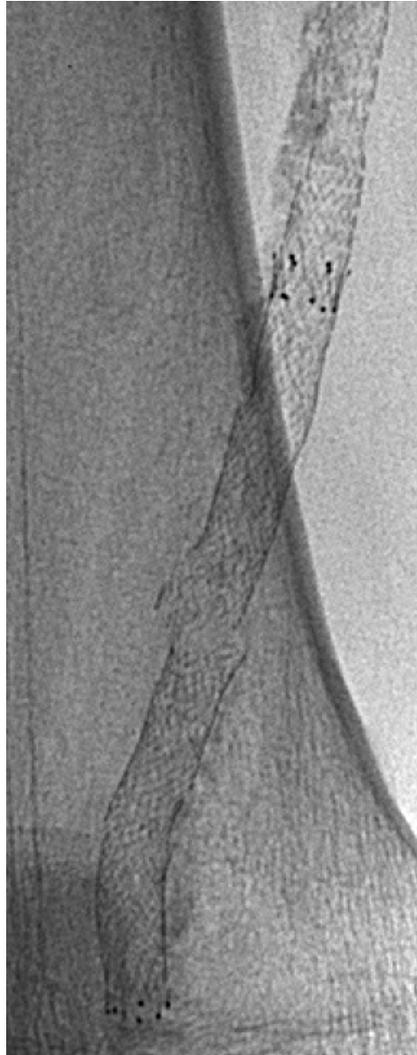


Abb. 19 G

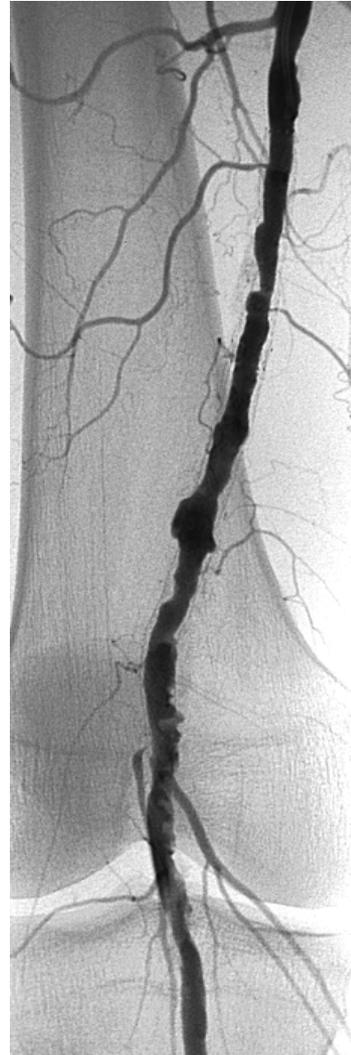


Abb. 19 H

**Abbildung 20 A-F:** 45-jähriger Patient mit akuter Ischämie des linken Beines. Diagnostik und Therapie Juli 2006. Der Fall zeigt, dass es notwendig sein kann, Acolysis® mit weiteren Behandlungsmethoden als PTA und Stentimplantation zu kombinieren.

**Abb. 20 A:** DSA nach erfolgloser operativer Thrombektomie und postoperativer Thrombolyse mit komplettem Verschluss der Ober- und Unterschenkelarterien auf Höhe proximaler Oberschenkelgabelung beginnend.

**Abb. 20 B:** DSA nach Acolysis® mit durchgängigen, jedoch hochgradig durch Restthromben stenosierten Ober- und Unterschenkelarterien.

**Abb. 20 C:** Freie Durchgängigkeit der Oberschenkelarterien nach perkutaner Aspirationstherombektomie (PAT). Die A. tib. post. zeigt ausgeprägte Spasmen und einer diffuser Stenose. Im Rahmen der nachgeschalteten Thrombolyse kam es zu einer Blutung in der Leiste, die operativ behandelt werden musste.

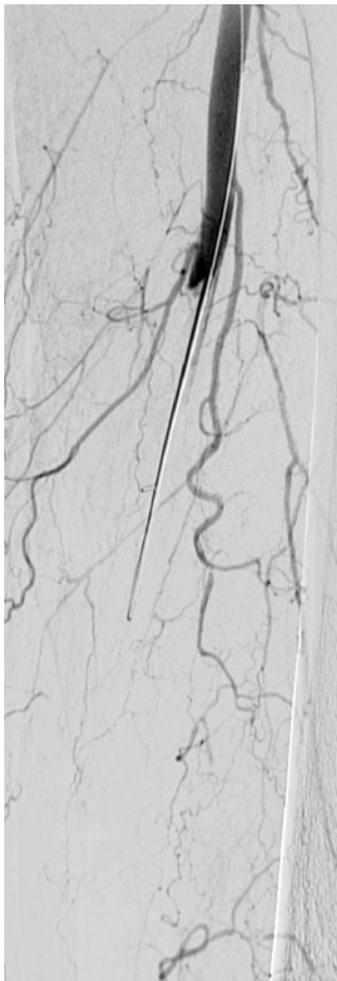


Abb. 20 A



Abb. 20 B

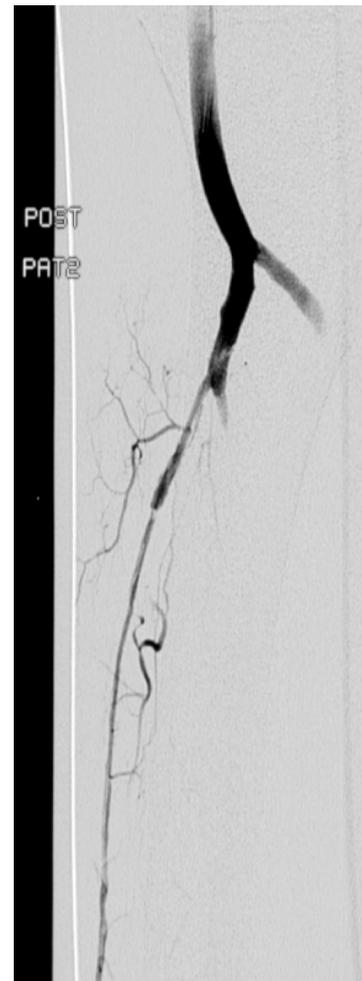


Abb. 20 C

**Abb. 20 D-F:** Angiographische Kontrolle (DSA) etwa 2 Jahre später mit Darstellung eines komplett verschlossenen, jedoch gut kollateralisierten A. poplitea mit guter Füllung der kräftigen A. tib. posterior. Die klinische Symptomatik zeigte sich als Claudicatio intermittens mit Gehstrecke über 200 m.

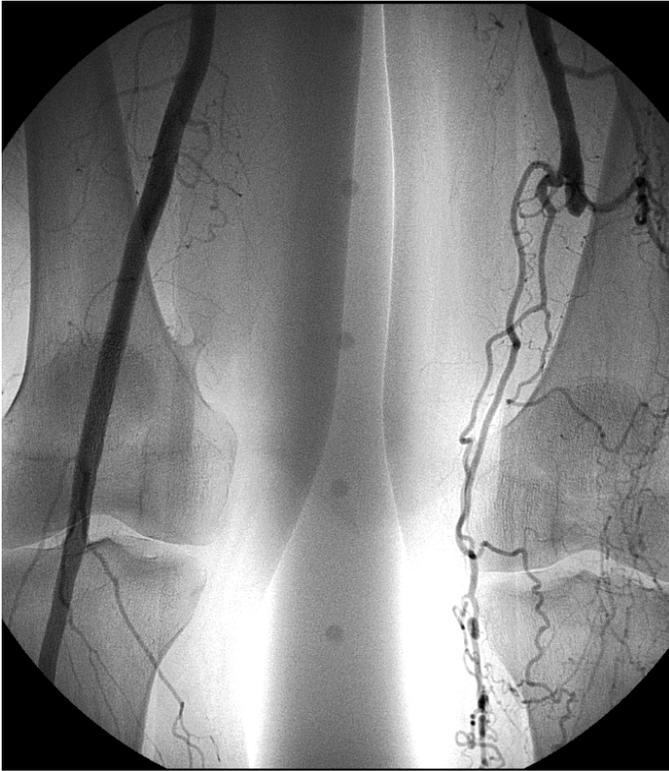


Abb. 20 D



Abb. 20 E



Abb. 20 F

**Abbildung 21 A-F:** Verlauf des Patienten unter Abbildung 17 A-E mit weiterer Diagnostik und Therapie ab Mai 2009 wegen rezidivierender Claudicatio intermittens. Der Fall zeigt unterschiedliche Therapieoptionen bei Rezidivläsionen.

**Abb. 21A-C:** Angiographische Kontrolle (DSA) Mai 2009 (etwa 2 1/2 Jahre nach Acolysis® und PTA – siehe Abb. 17) mit Darstellung hochgradiger, unregelmäßig abgrenzbarer Stenosen (Abb. 21 A) im Bereich des vorbestehenden Verschlusses. Nativaufnahme (Abb. 21 B) nach Stentimplantation. DSA (Abb. 21 C) zeigt ein sehr gutes Ergebnis nach Stentaufweitung auf 6 mm.



Abb. 21 A

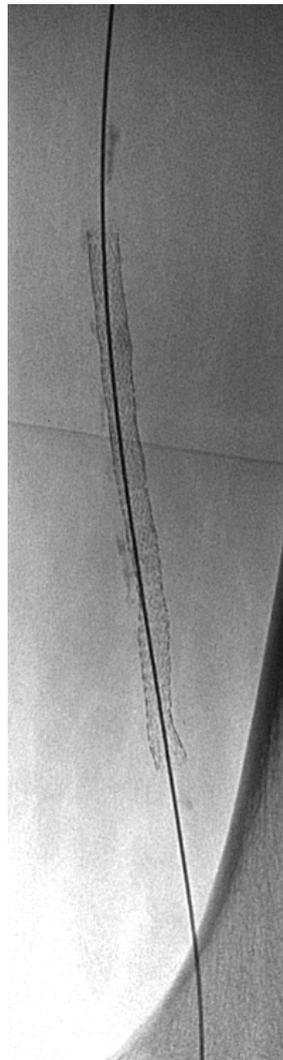


Abb. 21 B

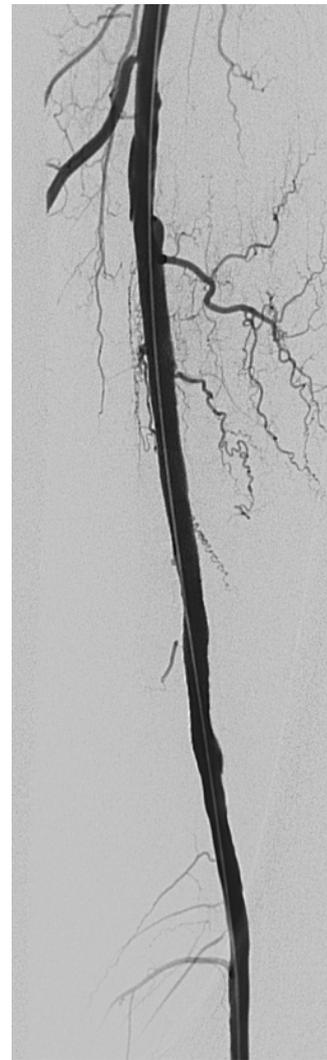


Abb. 21 C

**Abb. 21 D:** Angiographische Kontrolle (DSA) etwa 20 Monate später demonstriert hochgradige Instentstenosen.

**Abb. 21 E-F:** Nach Dilatation mit einem medikamentenbeschichteten Ballon (DEB) mit einer Länge von 12 cm und einem Durchmesser von 5 mm (Abb. 21 E) zeigt die Angiographie (DSA) ein sehr gutes Ergebnis ohne Reststenosen (Abb. 21 F).

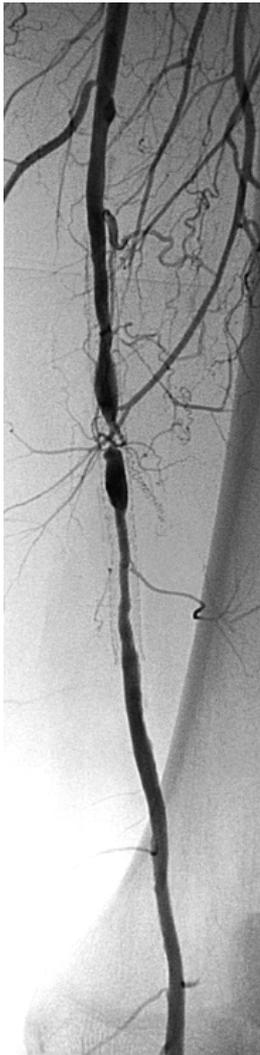


Abb. 21 D



Abb. 21 E

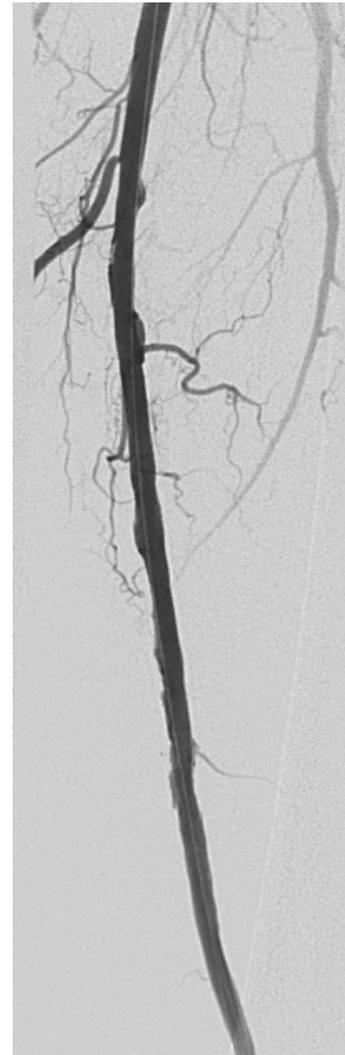


Abb. 21 F

### 5.3.2.3 Risikofaktoren

Die Gruppen mit bzw. ohne Zusatzmaßnahmen der klinisch und angiographisch Nachuntersuchten (n=19) wurden hinsichtlich der Risikofaktoren der Patienten miteinander verglichen.

In Gruppe 1 (ohne Zusatzmaßnahmen; n=8) trat Hypertonie als Risikofaktor 7-mal auf, 4 Patienten dieser Gruppe litten unter Diabetes mellitus, bei 5 Patienten wurde eine Hyperlipidämie diagnostiziert. Ebenfalls 5 Patienten hatten Übergewicht, und 4 Patienten gaben an zu rauchen.

In Gruppe 2 (mit Zusatzmaßnahmen; n=11) trat 9-mal Hypertonie als Risikofaktor auf. Acht Patienten litten unter Diabetes mellitus, bei 7 Patienten wurde Hyperlipidämie diagnostiziert, 2 Patienten rauchten, und 10 Patienten hatten bei der Eingangsuntersuchung Übergewicht.

Statistisch wurden die beiden Gruppen bezüglich der Risikofaktoren mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson verglichen.

**Tabelle 24:** Risikofaktoren Gruppe 1 (ohne Redo) und Gruppe 2 (mit Redo) der klinisch und angiographisch Nachuntersuchten

<b>Risiko- faktoren</b>	<b>Gruppe 1 (n=8 )</b>	<b>Gruppe2 (n=11)</b>	<b>Asymptotische Signifikanz ( p-Wert)</b>	<b>signifikant</b>
Hypertonie	7	9	0,660	Nein
Diabetes mellitus	4	8	0,423	Nein
Hyperlipidämie	5	7	0,888	Nein
Raucher	4	2	0,081	Nein
Übergewicht	5	10	0,178	Nein
Risikofaktoren insgesamt	25	46		

### 5.3.2.4 Vergleiche der behandelten Gefäßabschnitte

Bei den 19 klinisch und angiographisch nachuntersuchten Patienten waren insgesamt 31 Gefäße mit dem Acolysis®-System therapiert worden. In Gruppe 1 wurde die Arteria femoralis 6-mal behandelt, die Arteria poplitea 2-mal, der Truncus tibiofibularis 2-mal und die Arteria tibialis posterior einmal.

In Gruppe 2 wurde die Arteria femoralis 6-mal therapiert, die Arteria poplitea 9-mal. Die Arteria fibularis wurde 3-mal mit Ultraschall-Lyse behandelt. Der Truncus tibiofibularis, die Arteria tibialis anterior und die Arteria tibialis posterior wurden je 1-mal therapiert.

Zur statistischen Auswertung wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet.

**Tabelle 25:** Vergleich der behandelten Gefäße zwischen Gruppe 1 (ohne Redo) und Gruppe 2 (mit Redo) der klinisch und angiographisch Nachuntersuchten

Gefäß	Gruppe 1 (n=8 )	Gruppe 2 (n=11)	Asymptotische Signifikanz ( p-Wert)	signifikant
Arteria femoralis	6 (75%)	6 (54%)	0,279	Nein
Arteria poplitea	2 (25%)	9 (82%)	0,028	<b>Ja</b>
Truncus tibiofibularis	2 (25%)	1 (9%)	0,413	Nein
Arteria fibularis	0 (0%)	3 (27%)	0,089	Nein
Arteria tibialis anterior	0 (0%)	1 (9%)	0,353	Nein
Arteria tibialis posterior	1 (12,5%)	1 (9%)	0,413	Nein
Gefäße gesamt	11	21		

### 5.3.2.5 Vergleich des ABI bei Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung

Bei den 19 vollständig nachuntersuchten Patienten wurde bei Eingangsuntersuchung in Gruppe 1 bei 3 Patienten ein ABI unter 0,5 diagnostiziert, bei zwei Patienten lag der ABI zwischen 0,5 und 0,8. Bei weiteren zwei Patienten wurde ein ABI zwischen 0,8-1,0 festgestellt. 1 Patient wies einen normalen ABI-Wert auf.

In Gruppe 2 hatten 4 Patienten einen ABI von unter 0,5, bei 5 Patienten lag er zwischen 0,5 und 0,8. Bei einem Patienten war der ABI normal. Ein Patient wies einen ABI von 1,42 auf, was auf eine Mediasklerose hinweist und somit nicht verwertbar ist.

**Tabelle 26:** Änderung der ABI-Werte im Vergleich der Nachuntersuchung zur Eingangsuntersuchung bei 19 vollständig nachuntersuchten Patienten

Patient	Gruppe	ABI bei Eingangsuntersuchung	ABI bei Nachuntersuchung	Vergleich der ABI-Werte
1	1	0,84	1	Verbessert
2	1	1,06	0,93	Verbessert
3	1	0	1	Verbessert
4	1	0,93	0,85	Gleich
5	1	0,56	1,07	Verbessert
6	1	0,71	1	Verbessert
7	1	0,46	0,77	Verbessert
8	1	0,47	0,67	Verbessert
9	2	0,75	0,64	Verschlechtert
10	2	0,28	0,5	Verbessert
11	2	0,25	0,68	Verbessert
12	2	0	0,73	Verbessert
13	2	0	0,84	Verbessert
14	2	0,53	0,35	Verschlechtert
15	2	0,5	0,9	Verbessert
16	2	1,07	1,23	Verbessert
17	2	1,42	1,06	Nicht verwertbar
18	2	0,68	0,85	Verbessert
19	2	0,7	0,6	Gleich

In Gruppe 1 hat sich der ABI bei 7 von 8 Patienten verbessert, bei einem Patienten blieb er gleich.

In Gruppe 2 hat sich der ABI bei 7 von 11 Patienten verbessert, bei einem Patienten blieb er gleich, 2 Patienten zeigten eine Verschlechterung des ABI-Wertes bei der Nachuntersuchung.

Die statistische Auswertung ergibt einen p-Wert von 0,021. Es gibt also eine signifikante Verbesserung des ABI-Wertes.

**Tabelle 27:** Änderung des ABI im Vergleich der Nachuntersuchung zur Eingangsuntersuchung

<b>ABI</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Verbessert	14/19	73%
Verschlechtert (davon 2x in Gruppe 2)	2/19	11%
Gleich	2/19	11%
ABI Vergleich nicht verwertbar (Mediasklerose)	1/19	5%

Beide Patienten mit Verschlechterung des ABI im Verlauf stammen aus der Gruppe der Patienten, bei denen zusätzlich zur Acolysis® weitere Maßnahmen ergriffen werden mussten.

### **5.3.2.6 Vergleich der TASC-Klassifikation bei Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung**

Die angiographischen Kontrollaufnahmen während des Eingriffs wurden gemäß der TASC-Klassifikation bewertet, dabei zeigte sich, dass 2 Patienten der Gruppe 1 der TASC-Klassifikation B, 5 Patienten TASC C und 1 Patienten TASC D zugeteilt werden konnten. Bei den Patienten der Gruppe 2 lag 7-mal TASC C vor, 4-mal TASC D.

Die statistische Auswertung mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergab einen nicht signifikanten p-Wert von 0,243. Es gibt also keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der TASC-Klassifikation, d.h. der Morphologie des Verschlusses, und dem Erfolg beziehungsweise Misserfolg der primären Acolysis®-Behandlung.

**Tabelle 28:** Verteilung der TASC in Gruppe 1 und Gruppe 2

<b>TASC</b>	<b>Gruppe 1</b>	<b>Gruppe 2</b>
A	0	0
B	2/8	0
C	5/8	7/11
D	1/8	4/11

### 5.3.2.7 Vergleich der Fontaine Stadien bei Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung

Der statistische Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Fontaine-Stadiums ergab einen nicht signifikanten p-Wert von 0,218. Es besteht also auch hier kein signifikanter Zusammenhang zwischen Fontaine-Stadium und primär erfolgreicher Acolysisbehandlung bzw. erfolgloser primärer Behandlung.

**Tabelle 29:** Verteilung der Fontaine-Stadien in Gruppe 1 und Gruppe 2

<b>Fontaine-Stadium</b>	<b>Gruppe1</b>	<b>Gruppe2</b>
I	0	0
II	3/8	7/11
III	4/8	2/11
IV	1/8	2/11

**Tabelle 30:** Vergleich der Fontaine-Stadien zwischen Eingangsuntersuchung und Nachuntersuchung in beiden Gruppen

Fontaine-Stadium	Gruppe 1		Gruppe 2	
	Eingangsuntersuchung	Nachuntersuchung	Eingangsuntersuchung	Nachuntersuchung
I	0	3/8	0	4/11
II	3/8	3/8	7/11	6/11
III	4/8	2/8	2/11	1/11
IV	1/8	0/8	2/11	0

Bei einem Patienten der Gruppe 2 mit Fontaine Stadium III, TASC D, wurde als weitere Behandlungsmaßnahme ein Bypass gelegt.

Bis zum Ende des Untersuchungszeitraums ist kein Patient der Gruppe 2 verstorben oder musste sich einer Amputation unterziehen.

Der Vergleich des Fontaine-Stadiums bei Eingangsuntersuchung mit dem der Nachuntersuchung zeigt, dass sich bei 14 von 19 Patienten das Stadium verbessert hat, bei 4 Patienten wurde keine Änderung festgestellt. 1-mal trat eine Verschlechterung des Fontaine-Stadiums auf.

## 6. Diskussion

### 6.1 Studien mit Ultraschallangioplastie

Erste klinische Studien zur Ultraschallangioplastie aus den neunziger Jahren zeigten vielversprechende Ergebnisse. So stellten Rosenschein U et al. (56) 1991 in ihrer Studie interessante Vorteile der Rekanalisation peripherer Stenosen und Verschlüsse mittels Ultraschall-Katheters gegenüber der rein mechanischen Rekanalisation okkludierter Gefäße dar. In dieser Studie wurden 7 von 7 verschlossenen Gefäßen erfolgreich mit Ultraschall-Angioplastie eröffnet.

Zusätzlich wurden 6 Kontrollen ebenfalls von verschlossenen Arteriae femorales, ex vivo konventionell mechanisch mit einem Katheter rekanalisiert. Dabei zeigten die mit Ultraschall behandelten Gefäße ein größeres rekanalisiertes Lumen ( $5,9 \pm 1,8$  vs.  $1,7 \pm 0,4$  mm<sup>2</sup>). Die Analyse der Plaque-Teilchen ergab kleinere Durchmesser bei den mit Ultraschall behandelten Gefäßen (Ultraschallrekanalisation:  $0,2-30$  µm vs. Drahtrekanalisation:  $>100$  µm).

Komplikationen wurden in dieser Studie nicht beobachtet. Da kein follow up erhoben wurde, konnten keine Aussagen zu Offenheitsrate, Amputationsrate, Letalität gemacht werden. Zusammenfassend zeigt diese Studie folgende positive Effekte der Ultraschall-Lyse: Geringere Plaque-Debris und größeres rekanalisiertes Lumen, somit wird die nachfolgende PTA erleichtert, die dadurch mutmaßlich weniger Schaden an der Gefäßwand anrichtet. Weniger Schaden bedeutet auch einen geringeren Reiz für die glatten Muskelzellen zur Proliferation, wodurch geringere Restenoseraten resultieren könnten.

**Tabelle 31:** Ergebnisse der Studie von **Rosenschein U et al. (56)**

Anzahl der Patienten	6	
Anzahl der Läsionen	7 ( Verschluss der Arteria femoralis)	
Erfolgreich behandelte Läsionen	7	<b>100%</b>
Fontaine-Stadium	II- III	
Follow up	Kein	
Offenheit	Keine	
Komplikationen	Keine	
Amputationsrate	Keine	
Letalitätsrate	Keine	

Ebenfalls 1991 kamen Monteverde-Grether C et al. (57) zu dem Ergebnis, dass bei 26 von 32 Patienten eine Rekanalisation mit Ultraschall erreicht werden konnte, mit einer Residualstenose von weniger als 50%. 11 Patienten erhielten eine zusätzliche PTA.

Zwei Patienten mussten, trotz guter angiographischer Ergebnisse, amputiert werden, jedoch trug die Ultraschall-Behandlung zu einem niedrigeren Amputationslevel bei.

**Tabelle 32:** Ergebnisse der Studie von **Monteverde-Grether C et al. (57)**

Patienten	32	
Erfolgreich behandelte Läsionen/ Patienten	26 Patienten	<b>81%</b>
Fontaine-Stadium	10x II 14x III 8x IV	
Follow up	Nach 3 und 6 Monaten	
Offenheit	Keine	
Komplikationen	bezogen auf die Anzahl der Patienten: 4 akute Verschlüsse 4 Hämatome 2 Spasmen 1 Perforation	<b>34%</b>
Amputationsrate	2 von 32	<b>6%</b>
Letalität	2 ( nach 2 Wochen, nach 1 Monat)	<b>6%</b>

In dieser Studie wurden nach 3 und 6 Monaten Nachuntersuchungen durchgeführt. Bei 6 von 26 Patienten konnten nach 6 Monaten keine Anzeichen einer Restenose festgestellt werden.

Wie bei Rosenschein et al. kommt man hier ebenfalls zu dem Schluss, dass der Ultraschall eine nachfolgende PTA erleichtert, indem relativ viel Verschlussmaterial entfernt wird.

Im Jahr 1993 veröffentlichten Dobrinski G et al. (58) eine weitere Studie zu diesem Thema. In 9 Fällen konnte die Ultraschall-Angioplastie den Verschluss komplikationslos rekanalisieren, jedoch ist für ein gutes Ergebnis in den meisten Fällen eine zusätzliche PTA nötig, um Residualstenosen entgegen zu wirken und ausreichenden Flow zu gewähren.

Nachuntersuchungen der Patienten wurden hier nicht erhoben.

Dieser Bericht zeigte die gleichen Vorteile, wie sie bereits in den vorherigen Studien dargestellt wurden, mit der Betonung, dass zusätzliche Therapien wie PTA für zufrieden stellende Ergebnisse nötig sind.

**Tabelle 33:** Ergebnisse der Studie von **Dobrinski G et al. (58)**

Anzahl der Patienten	10	
Anzahl der Läsionen	10 Verschlüsse in Arteria femoralis	
Erfolgreich behandelte Läsionen/ Patienten	9	<b>90%</b>
Fontaine- Stadien	2x II 4x III 4x IV	
Follow up	Kein	
Offenheit	/	
Komplikationen	Keine	
Amputationsrate	/	
Letalitätsrate	/	

1999 gelang es Goyen M et al. (59) mit Einsatz des therapeutischen Ultraschalls zur Rekanalisation peripherer Gefäßverschlüsse in 8 von 8 Fällen komplikationslos einen schmalen Kanal innerhalb des Verschlusses zu schaffen, daraufhin wurde eine Aspirationstherombektomie durchgeführt. Bei 6/8 Patienten konnte so ein Therapieerfolg erzielt werden. 2/8 Patienten wurden aufgrund demaskierter Stenosen weiter mit PTA behandelt. Alle 8 Patienten zeigten bei den Kontrollduplexsonographie nach 4 Wochen gute Ergebnisse.

Wie bereits in den beiden obigen Studien wurden auch hier keine längerfristigen Follow up Daten erhoben.

**Tabelle 34:** Ergebnisse der Studie **Goyen M, Kröger K et al. (59)**

Anzahl der Patienten	8	
Anzahl der Läsionen	8 (subakute Gefäßverschlüsse, jünger als 4 Wochen)	
Erfolgreich behandelte Läsionen/ Patienten	8	<b>100%</b>
Follow up	Kein	
Offenheit	Keine	
Komplikationen	Keine	
Amputationsrate	Keine	
Letalitätsrate	Keine	

Goyen et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der intravaskuläre Ultraschall grundsätzlich erfolgsversprechend zur Rekanalisation peripherer Gefäßverschlüsse eingesetzt werden kann. Insbesondere stellt er möglicherweise eine Alternative bei fehlgeschlagener oder kontraindizierter Thrombolyse oder PAT dar.

Die in den 90er Jahren veröffentlichten Studien beschäftigten sich auch mit der Frage, ob die Ultraschalltherapie andere Methoden wie PTA, PAT ersetzen kann. Es hat sich gezeigt, dass gute Ergebnisse, d.h. ein ausreichend großes Kanallumen, nur zusammen mit PTA und Stent erzielt werden. Die Schaffung eines, wenn auch kleinen Lumens, gelingt jedoch mit Ultraschall unter schonenden Bedingungen für die Gefäßwand, auch bei Verschlüssen, bei denen eine rein mechanische Rekanalisation mittels Katheter nicht möglich war. Die Ultraschall-Lyse stellt also bei chronischen Verschlüssen keine stand alone-Therapie dar. Bei akuten thrombembolischen Verschlüssen kleinerer Gefäße kann Acolysis als alleinige Therapie eingesetzt werden.

Nachfolgend werden die Ergebnisse unserer Studie verglichen mit Studien, die sich mit der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mittels PTA und Stentangioplastie beschäftigen, um zu analysieren, ob es Unterschiede hinsichtlich primärer technischer Erfolgsraten, Komplikationen, und Offenheitsraten gibt.

Zu beachten ist hierbei, dass es sich bei unserem Patientenkollektiv zu 91% um TASC C und D Läsionen handelt, die traditionell nicht mit PTA therapiert werden. Die zum Vergleich herangezogenen folgenden Studien, beschäftigten sich mit kürzeren Gefäßläsionen mit konsekutiv typischer Indikation zur PTA.

## 6.2 Technischer Erfolg

Das Angiogramm der Gefäße zeigte nach Acolysis®, dass bei allen 43 Patienten erfolgreich ein dünnlumiger Kanal durch die Läsion geschaffen werden konnte. Wie schon im Kapitel Ergebnisse beschrieben, lag in unserer Studie der technische Erfolg der Acolysis®-Therapie bei **100%**.

Interventionelle Therapien zeigen hohe kurzfristige technische und klinische Erfolgsraten von bis zu **95%** (60). Bei der PTA spricht man von einer primären Erfolgsrate von **84%** (61).

In der Studie von Lagana D et al. (62) wurden 21 Aa. femorales superficiales einer perkutanen transluminalen Angioplastie unterzogen und falls notwendig zusätzlich mit einem Stent versorgt. Hier konnten alle 21 Gefäße primär erfolgreich behandelt werden, somit lag die primäre technische Erfolgsrate bei **100%**.

Norgren L et al. (63) veröffentlichten im Jahr 2007 eine Studie, bei der die primäre und sekundäre und frühe klinische Erfolgsrate bei PTA im femoropoplitealen bei **95%** lag.

Cejna M et al. (64) untersuchten 1999 in ihrer Studie, ob sich die Offenheitsraten bei mit PTA und primärer Stentimplantation behandelten femoropoplitealen Läsionen von nur mit PTA therapierten Läsionen unterscheiden. Dabei lag der primäre technische Erfolg bei PTA-Therapie bei **89%**, bei PTA mit primärer Stentimplantation bei **97%**.

Muradin GS et al. (65) kamen 2001 in einer Meta-Analyse aus 19 Studien mit 923 PTAs und 473 Stents in femoropoplitealen Arterien zu einer primäre technischen Erfolgsrate von **94%**

Somit ist die technische Erfolgsquote der vorliegenden Studie vergleichbar mit den Studien, die sich mit den konventionellen Therapiemethoden auseinandersetzen.

**Tabelle 35:** Technische Erfolgsrate neuerer Studien

<b>Autor</b>	<b>Läsionen</b>	<b>Therapiemethoden</b>	<b>Technische Erfolgsrate</b>
Lagana D et al. (62)	21 Verschlüsse der AFS	PTA+ Stent (falls notwendig)	100%
Norgren L et al. (63)	Femoropoplitealer Bereich	PTA	95%
Cejna M et al. (64)	Femoropopliteale Läsionen	PTA PTA+ Stent	89% 97%
Muradin GS et al. (65)	Femoropopliteale Läsionen	PTA+ Stent	94%
Conrad MF et al. (66)	Infrapopliteale Läsionen	PTA	95%

Die frühen Studien, die sich mit Ultraschallanalyse beschäftigen, umfassen eine relativ kleine Anzahl von Patienten, so dass die technische Erfolgsquote hierbei weniger aussagekräftig ist.

**Tabelle 36:** Technische Erfolgsrate älterer Studien

<b>Autor</b>	<b>Technisch erfolgreich behandelte Gefäße/ insgesamt behandelte Gefäße</b>	<b>technische Erfolgsquote</b>
Rosenschein U et al. (41)	7/7	100%
Monteverde-Grether C et al. (57)	26/32	81%
Dobrinski G et al. (58)	9/10	90%
Goyen M et al. (59)	8/8	100%

### 6.3 Prognosefaktoren

1994 brachten Hunink MGM et al. die Metaanalyse "Patency results of percutaneous and surgical revascularization for femoropopliteal arterial disease" (70) heraus, um die Offenheitsraten von PTA-Therapie und Bypass-Verfahren nach Behandlung einer pAVK im femoropoplitealen Gefäßabschnitt zu vergleichen und untersuchen. Da die Rollenverteilung zwischen PTA und Bypass-Operation bei femoropoplitealer Verschlußkrankheit kontrovers diskutiert wird.

Die Studie beinhaltete Daten von 7 PTA Studien und 10 Bypass Studien, die alle zwischen 1985 und 1993 in englischer Sprache veröffentlicht wurden. Es wurden Prognosen anhand von 5 Jahres-Offenheitsraten für PTA und Bypass-Operation aufgestellt und Prognosefaktoren erörtert, die den Krankheitsverlauf und damit die Offenheit beeinflussen. Angaben zu Komplikationen, technischem Erfolg, Letalität, Amputationsrate wurden nicht gemacht.

Die Autoren nutzten das Cox-Proportional-Hazards-Modell, welches ermöglicht, eine Kombination von prognostischen Faktoren ausfindig zu machen, die den Endzustand eines Patienten in optimaler Weise vorhersagt. Hier sind die Prognosefaktoren zum einen der Läsionstyp, Stenose oder Verschluss. Zum anderen die Indikation zur Behandlung, Claudicatio intermittens oder Kritische Ischämie. Das Ergebnis ihrer Metaanalyse stellten sie in folgender Tabelle vor: Logrank Hazard-rate Ratio der PTA, im Vergleich mit Bypass-Chirurgie.

**Tabelle 37:** Logrank Hazard-rate Ratio der PTA, im Vergleich mit Bypass-Chirurgie nach Hunink MGM et al. (70)

Hazard-Rate Ratio für Faktoren die das Ergebnis von PTA und Gefäßchirurgie beeinflussen	
	Hazard-Rate Ratio (95%CI)*
<b>PTA</b> Kritische Ischämie vs. Claudicatio Verschluss vs. Stenose	2.0 (1.2-3.3)+ 2.7 (1.3-5.6)+
<b>PTA</b> Sekundäre vs. Primäre	0.9 (0.7-1.2)
<b>Gefäßchirurgie: Venenbypass</b> Kritische Ischämie vs. Claudicatio Anastomose unterhalb dem Knie vs. Anastomose oberhalb dem Knie	1.9 (1.2-3.0)+ 1.0 (0.7-1.5)
<b>Gefäßchirurgie: PTFE- Bypass</b> Kritische Ischämie vs. Claudicatio Anastomose unterhalb dem Knie vs. Anastomose oberhalb dem Knie	2.6 (1.6-4.1)+ 1.5 (1.1-2.1)+
* Die Hazard- Rate Ratio für einen Faktor ist das Verhältnis von Misserfolgen pro Person. Jährliche Nachuntersuchungen (follow up) wurden von Patienten mit Risikofaktor mit Patienten ohne Risikofaktor verglichen. + Risikofaktor ist statistisch signifikant ( $p < 0.05$ )	

Matsi PJ et al. nannten in ihrer Studie Percutaneous Transluminal Angioplasty in Femoral Artery Occlusions: Primary and Long-Term Results in 107 Claudicant Patients Using Femoral and Popliteal Catheterization Techniques (67) aus dem Jahre 1995, als prognostische Faktoren, die negativen Einfluss auf die primäre Offenheit nach erfolgreicher Rekanalisation hatten, zum einen zurückgebliebenes weiches thrombotisches Material im rekanalisierten Gefäßsegment, zum anderen fokale Dissektionen in der behandelten Arterie. Eine Hazard-Ratio wurde nicht erhoben.

In der Metaanalyse von Muradin GS et al. (2001): Balloon Dilation and Stent Implantation for Treatment of Femoropopliteal Arterial Disease: Meta-Analysis (65) werden in der Einleitung als prognostische Faktoren, die Verlauf und Behandlung der pAVK beeinflussen, genannt: Läsionstyp (Stenose, Okklusion, Länge), Patientencharakteristik, Run Off, klinische Manifestation. Ansonsten wird nicht weiter auf prognostische Faktoren eingegangen.

In der Arbeit von Jämsen TS et al. (2002): Long-term Outcome of Patients with Claudication after Balloon Angioplasty of the Femoropopliteal Arteries (68) wird als einziger signifikanter Prognosefaktor die Länge des behandelten Gefäßes für die sekundäre Offenheit ( $p=0.002$ ) genannt.

Die Anzahl der erkrankten Gefäße war ein geringer aber nicht signifikanter ( $p=0.09$ ) prognostischer Faktor.

Andere Variablen, die getestet wurden, waren keine Prognosefaktoren für primäre oder sekundäre Offenheit. Dazu zählten: Geschlecht, Alter, Bluthochdruck, Art des Eingriffs, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit, Fontaine-Stadium, Rutherford Klassifikation, Run off, postoperative Medikation, Rauchen. Dazu veröffentlichten Jämsen TS et al. folgende Tabelle:

**Tabelle 38:** Jämsen TS et al. (68): Die Länge des behandelten Gefäßes als signifikanter Prognosefaktor

Determinanten von primären und sekundären Offenheiten				
Variable	p-Wert	Offenheitsraten*		
		1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre
Primäre Offenheit	0.002			
1-2 erkrankte Gefäße		55 (0.05)	37 (0.05)	20 (0.06)
3-7 erkrankte Gefäße		40 (0.04)	16 (0.04)	10 (0,04)
Sekundäre Offenheit	0.002			
Läsion < 10cm Länge		68 (0.05)	44 (0.05)	25 (0.06)
Läsion ≥ 10 cm Länge		48 (0.06)	32 (0.06)	18 (0.05)

\* in Prozent, Zahlen in Klammern sind die Standardfehler.

Als prognostischer Faktor für die Offenheitsrate nach PTA führten Cejna M et al. (1999) in ihrer Studie PTA versus Stent in der femoropoplitealen Strombahn (64) auf: kurzfristig das primär Ergebnis, welches von der elastischen Rückstellkraft der Gefäßwand abhängig ist. Für die langfristige Offenheit kamen Cejna et al. zu dem Ergebnis, dass das Ausmaß der myointimalen Hyperplasie und der Schrumpfungprozess der Gefäßwand verantwortlich sind. In unserer Arbeit wurden mögliche Faktoren für den weiteren Verlauf nach Acolyse® untersucht, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

#### *Ankle-Brachial-Index*

Patienten mit hohem Ankle-Brachial-Index bei Eingangsuntersuchung neigen eher zur Verschlechterung des ABI-Wertes nach dem Eingriff.

Patienten mit nicht ermittelbaren ABI aufgrund nicht messbarer Dopplerverschlussdrücke zeigen nach der Therapie gute Verbesserungen des ABI. Es lässt sich also eine Tendenz erkennen, dass Patienten mit schlechten präoperativen ABI-Werten mehr von der Therapie

profitieren, beziehungsweise die Methode effektiver bei Patienten mit hochgradiger verschlossenen Gefäßen ist.

Des Weiteren kann festgestellt werden, dass Raucher und weibliche Patienten ein tendenziell höheres Risiko zur Verschlechterung des ABI haben. Der Zusammenhang zwischen weiblichen Patienten und schlechteren Langzeitergebnissen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Hinweise bestehen, konnten jedoch noch nicht bewiesen werden (69).

#### *TASC- Klassifikation*

Bei der TASC-Klassifikation besteht die Tendenz, dass bei Läsionen, die morphologisch TASC C und D zugeordnet wurden, die primäre Behandlung noch nicht zum gewünschten Therapieziel führt, sondern weitere zusätzliche Behandlungsmaßnahmen dafür nötig und sinnvoll sind.

#### *Fontaine- Stadium*

Von 8 Patienten bei denen die primäre Acolysis-Behandlung zum Erfolg führte, zeigten 5 von 8 Patienten (62.5%) bei der Eingangsuntersuchung Fontaine-Stadium III/ IV. In der Gruppe der primär erfolglos behandelten Patienten gehörten nur 4 von 11 Patienten (36%) dem Fontaine-Stadium III/ IV an. Somit lässt sich die Tendenz erkennen, dass ein hohes Fontaine-Stadium nicht gegen die Durchführung einer Acolysis®-Therapie spricht. Bei den Patienten, die sich einem weiteren Eingriff (Gruppe 2) unterziehen mussten, hat sich dadurch bei 4 Patienten das Fontaine-Stadium von einem Extremitäten gefährdendes (=III/IV) in ein nicht gefährdendes Stadium (=I/II) verbessert. Dies zeigt, dass weitere Behandlungsmaßnahmen durchaus Sinn für den Erhalt der betroffenen Extremitäten machen.

#### *Behandeltes Gefäßsegment*

Auffallend war in unserer Untersuchung, dass bei Behandlung der A. poplitea signifikant mehr Redos notwendig waren (s. Tabelle 25). Dies steht in gewissem Widerspruch zu Hunink et al. (70), die den Erfolg einer PTA im Vergleich zur Bypass-Anlage im Verlauf untersuchten. Sie fanden keine Abhängigkeit von dem behandelten Gefäßsegment.

#### **6.4 Amputationen**

Bei zwei Patienten musste im weiteren Verlauf eine Amputation der betroffenen Extremität vorgenommen werden. Beide Patienten wurden bei der Eingangsuntersuchung TASC D zugeteilt und zeigten schlechte ABI Werte (0,3 und 0,35). Da es während der Acolysis®-Therapie zu keinen Komplikationen kam und der technische Erfolg beide Male als positiv zu bewerten war, kann davon ausgegangen werden, dass die Verbesserung der makroskopischen Perfusion nicht ausreichend war, um eine Abheilung zu erzielen.

#### **6.5 Überleben**

Vergleicht man das Durchschnittsalter der zum Zeitpunkt der Nachuntersuchungen verstorbenen Patienten mit den noch lebenden, fällt der hohe Altersdurchschnitt (81,4 Jahre) bei den Verstorbenen auf.

Alle verstorbenen Patienten litten unter Fontaine Stadium III/IV.

Der Vergleich der Risikofaktoren zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Lebenden und Verstorbenen.

#### **6.6 Offenheit**

Der exakte Zeitpunkt der Restenose oder des Verschlusses bei Patienten aus Gruppe 2 konnte aufgrund fehlender jährlicher Kontrolluntersuchungen nicht eindeutig dokumentiert werden. Restenosen oder Verschlüsse wurden somit erst zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung diagnostiziert. Somit kann kein direkter Vergleich mit anderen Studien, die sich auf PTA+ Stent ohne Acolysis® beschränkten, bezüglich der Ein-, Zwei- oder Drei-Jahresoffenheitsraten angestellt werden.

Jedoch sind diese unter Anbetracht der Zielsetzung bei Patienten, die unter kritischer Ischämie ( $ABI < 0,5$ ) leiden, zu vernachlässigen, da hier primär das amputationsfreie Überleben, Schmerzfreiheit, Abheilen von Ulzera und somit die Verbesserung der Lebensqualität dieser kardiovaskulären Hochrisikopatienten das Therapieziel darstellen. Die statistische Auswertung ergab für die Patienten, bei denen die primäre Acolysis®-Behandlung erfolgreich war, eine primäre Offenheit von 2,61 Jahren.

Bei den Patienten die einer Nachbehandlung unterzogen werden mussten, lag die primär assistierte Offenheit bei 2,41 Jahren. Die sekundäre Offenheit in Gruppe 2 betrug 2,79 Jahre. Bei 17 von 20 vollständig nachuntersuchten Patienten waren nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 30,35 Monaten die Gefäße offen. Davon bei 14 Patienten primär (auch assistiert) offen, bei 3 Patienten sekundär offen.

Cejna et al. (64) geben in ihrer Studie eine Einjahresoffenheitsrate von 72% an, dabei wurden 37 Patienten mit PTA behandelt. Im Vergleich dazu therapierten sie 33 Patienten mit PTA und Stent. Die 1 Jahres Offenheitsrate lag hier bei 60%. Es zeigte sich somit, dass sich weder klinisch noch angiographisch die Einjahresoffenheit nach zusätzlicher Stentimplantation nach PTA signifikant verbesserte. Dieses Ergebnis deckt sich weitestgehend mit den Zahlen von Vroegindeweij et al. Hier lag die Einjahresoffenheit nach alleiniger PTA bei 74% und bei Kombination von PTA und Stent bei 62% (71).

Diese beiden Autoren verwendeten ballonexpandierende Stents. In einer Metaanalyse von Kasapis et al. aus dem Jahre 2009 (72) wurde gezeigt, dass die Ergebnisse nach Verwendung selbstexpandierender Stents einen signifikanten Vorteil vor alleiniger PTA ergaben.

Die primären Offenheitsraten nach PTA und wenn nötig Stent bei 21 komplett verschlossenen Arteriae femorales superficiales werden in der Studie von Lagana D et al. (62) nach einem Jahr mit 69,2% nach 2 Jahren mit 72,2% angegeben. Die sekundäre Offenheit nach zwei Jahren liegt bei 81,8%.

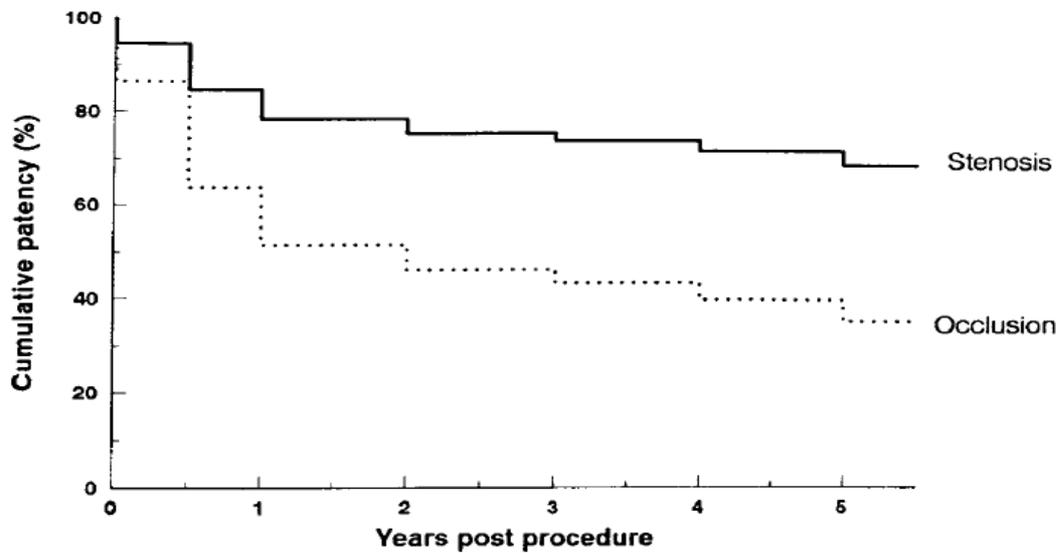
Muradin et al. (65) kamen zu dem Ergebnis, dass die langfristigen Offenheitsraten von mit Stents versorgten Gefäßen und mit PTA behandelten Gefäßen, bei Behandlungsindikation Claudicatio Intermittens, verursacht durch Stenose im femoropoplitealen Gefäßabschnitt, ähnlich waren.

Bei verschlossenen Arterien, oder bei Patienten mit manifestierter kritischer Ischämie zeigten die zusätzlich zur PTA mit Stent versorgten Gefäße eine bessere langfristige Offenheit.

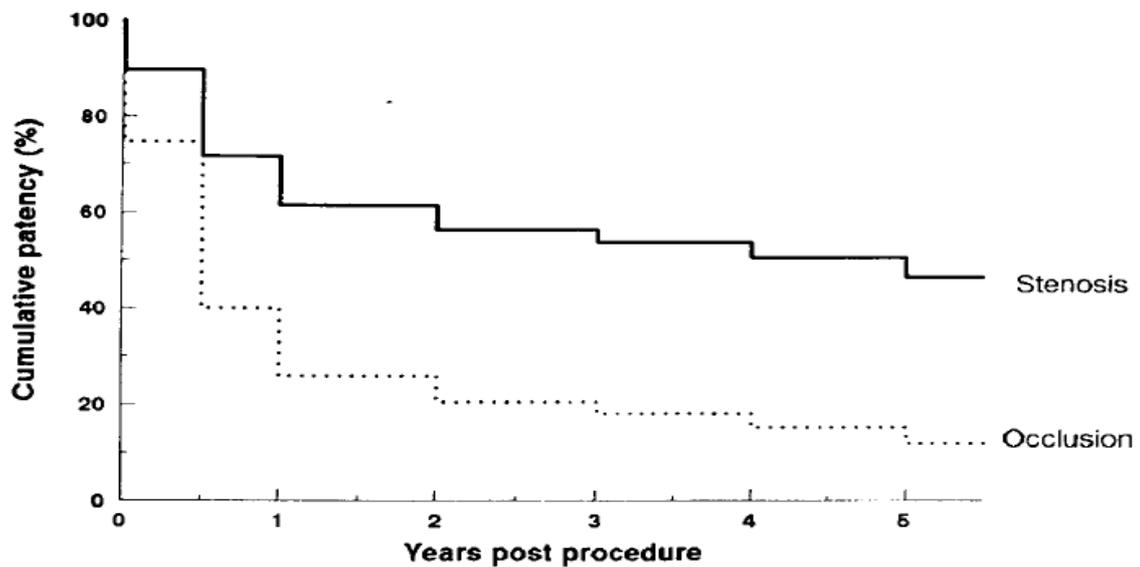
Bei Hunink MGM et al. (70) lag die Fünfjahresoffenheitsrate für PTA bei 45% (+/- 2%), für Venenbypass bei 73% (+/- 2 %) und für die Anlage eines PTFE-Bypasses bei 49 % (+/-3%).

Die folgenden, aus der Studie von Hunink et al. übernommenen Tabellen zeigen die primäre Offenheit nach PTA–Therapie von Stenosen und Verschlüssen femoropoplitealer Arterien.

**Tabelle 39:** Hunink MGM et al. (70): Primäre Offenheit nach PTA–Therapie von Stenosen und Verschlüssen femoropoplitealer Arterien. Indikation: **Claudicatio intermittens**



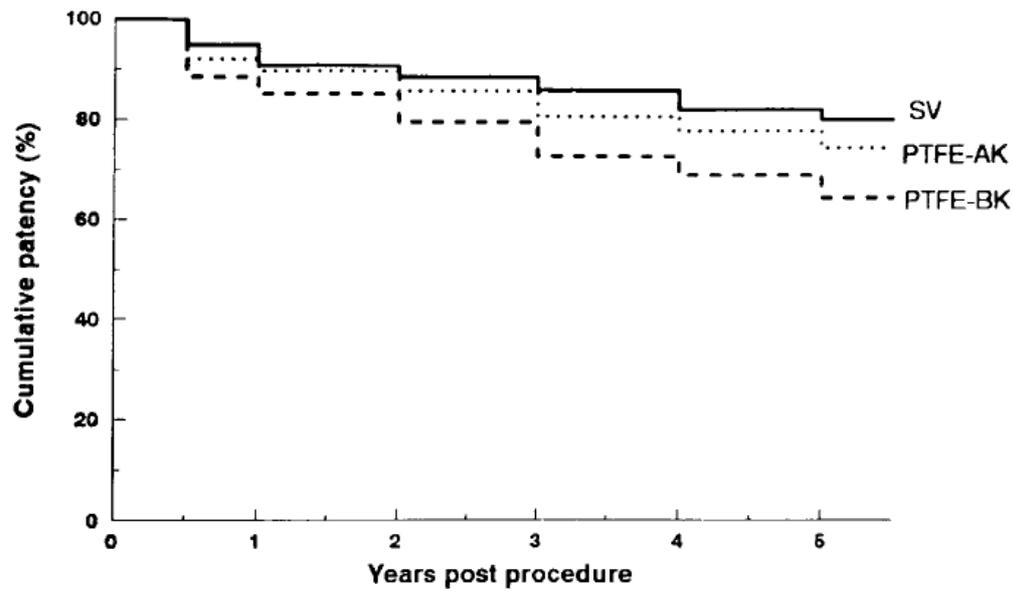
**Tabelle 40:** Hunink MGM et al. (70): Primäre Offenheit nach PTA–Therapie von Stenosen und Verschlüssen femoropoplitealer Arterien Indikation: **Kritische Ischämie**



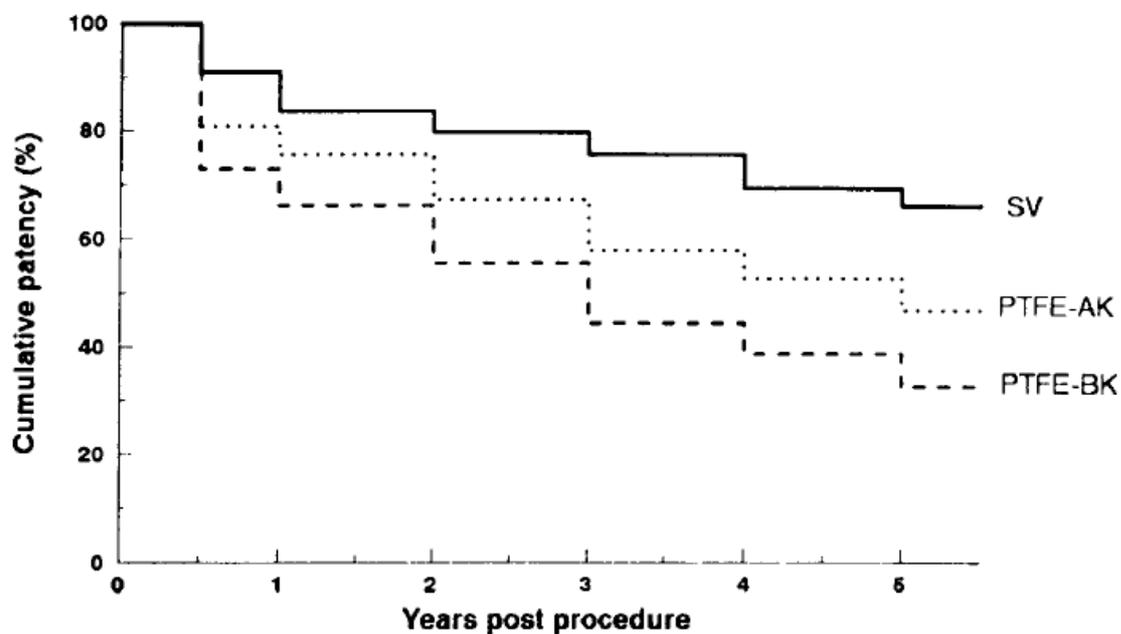
Diese ebenfalls von Hunink et al. 1994 veröffentlichte Kaplan Meier Kurven zeigen zum Vergleich die primäre Offenheit nach femoropoplitealer Bypasschirurgie.

Dabei wird unterschieden zwischen der Anlage eines Bypasses aus der Vena saphena und der Anlage eines PTFE-Bypasses oberhalb des Knies (AK) und unterhalb des Knies (BK).

**Tabelle 41:** Hunink MGM et al. (70): Primäre Offenheit nach femoropoplitealer Bypasschirurgie. Indikation: **Claudicatio intermittens**



**Tabelle 42:** Hunink MGM et al. (70): Primäre Offenheit nach femoropoplitealer Bypasschirurgie. Indikation: **Kritische Ischämie**



Zusammenfassend stellten Hunink MGM. et al. fest, dass PTA zu einer geringeren Offenheitsrate führt als die Anlage eines Venenbypasses. Aber unter gewissen Umständen bringt die PTA gleiche Ergebnisse bezüglich der Offenheit, wie ein PTFE-Bypass (siehe vorherige Tabellen). Bei der Entscheidungsfindung der Art der Therapie müssen jedoch die positiven Aspekte der PTA, wie niedrigere Morbidität und Mortalität, geringere Kosten und kürzerer Krankenhausaufenthalt berücksichtigt werden.

Die Studie von Hunink MGM et al. zeigt die Zielsetzung und das mögliche Einsatzgebiet der Acolysis® auf, nämlich die Offenheitsrate nach PTA-Behandlung zu verbessern und sie den Ergebnissen der Bypasschirurgie anzunähern und gleichzeitig die Vorteile eines endovaskulären Eingriffs zu nutzen.

### 6.7 Rezidivstenosen

Eine Hauptproblematik bei langstreckigen Gefäßverschlüssen/-stenosen, wie sie in der vorliegenden Studie behandelt wurden, stellen Rezidivstenosen aufgrund der „Response to injury Theorie“ dar. Die Arteriosklerose ist eine chronische progrediente Erkrankung des arteriellen Gefäßsystems. Pseudorezidive im Rahmen dieser Erkrankung und Rezidive nach PTA und Stentsetzung entstehen auf nicht voraussagbare Weise im Rahmen der Progression der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (73, 74).

Seit 2009 wurden am Klinikum Friedrichshafen GmbH, Abteilung Radiologie (Chefarzt Prof. Dr. med. K. Tesdal) als neue Behandlungsmethoden zur Verringerung bzw. Vermeidung von Rezidivstenosen medikamentenbeschichtete Ballons bei PTA und medikamentenbeschichtete Stents eingesetzt. Sie sollen eine Neuentstehung einer Stenose auf zellulärer Ebene vermeiden. Medikamentenbeschichtete Ballons und Stents zeigen vielversprechende neue Perspektiven auf, um der Problematik der Rezidivstenosen entgegenzuwirken (siehe Abbildung 21 A-F).

### 6.8 Komplikationen

In unserer Studie lag die Komplikationsrate bei 14%. Es kam bei insgesamt 43 mit Ultraschall-Lyse behandelten Patienten in 6 Fällen zu Komplikationen. Bei einem Patienten wurde nach Behandlung ein Segmentverschluss des therapierten Gefäßes diagnostiziert. Viermal kam es zu einer peripheren Embolie und zweimal zu Nachblutungen. Bei fünf Patienten konnten die Komplikationen erfolgreich behandelt bzw. beseitigt werden. Ein Patient verstarb jedoch in Folge einer Komplikation.

Zu beachten ist nachfolgend, dass im Gegensatz zu unserer Studie, keiner der hier aufgeführten Autoren die Einteilung der Komplikationen nach Burke, et al. (30) benutzte. Goyen M et al. verzeichneten 1999 bei Behandlung von 8 subakuten Gefäßverschlüssen, die jünger als 4 Wochen waren, keinerlei Komplikationen. Dabei könnte jedoch die dort vorliegende Art der Verschlüsse eine Rolle spielen, da hier leichter ein Kanal zu schaffen war, als bei stark verkalkten Stenosen/Verschlüssen.

Dobrinski G et al. behandelten 1993 9 von 10 Verschlüssen der Arteria femoralis superficialis erfolgreich ohne Komplikationen. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten lässt sich hier nur eingeschränkt eine Aussage über die Wertigkeit der 0%igen Komplikationsrate machen.

Monteverde-Grether et al. therapierten im Jahr 1991 32 Patienten die unter pAVK litten mit Ultraschall, bei 11 Patienten wurde zusätzlich eine PTA durchgeführt. Sie gaben an, dass bei 4 Patienten akute Gefäßverschlüsse als Komplikation auftraten. Des Weiteren litten 4

Patienten an postoperativen Hämatomen, bei 2 Patienten wurden Spasmen als Komplikation angegeben. Einmal kam es zu einer intraoperativen Komplikation. Somit lag die Komplikationsrate dieser Studie mit 32 Patienten und 11 Komplikationen bei 34%.

In der vorliegenden Studie lag die Komplikationsrate bei 14%. Ein möglicher Grund für die höhere Komplikationsrate bei Monteverde-Grether könnte sein, dass der Prototyp eines Ultraschallgerätes verwendet wurde. Rosenschein et al. teilten in ihrem Bericht über Ultraschall-Angioplastie, der ebenfalls im Jahr 1991 erschien, mit, dass zu den derzeitigen Grenzen der Methode die aktuelle Technologie beiträgt, zum Beispiel bezogen auf die Flexibilität des Katheters.

In vorliegender Studie wurde kein Prototyp benutzt. Material und Technik der Ultraschall-Lyse-Einheiten hatten sich weiter entwickelt. Dies kann die in vorliegender Studie deutlich geringere Komplikationsrate erklären.

Nachfolgend werden die Komplikationen, die bei der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit mittels intravaskulärem Ultraschalls in unserem Patientenkollektiv auftraten, mit Komplikationen von Studien verglichen, die die konventionellen Methoden PTA, Stent, PAT zur pAVK-Therapie verwandten. Nach Literaturangaben von Norgren et al. (63) und Nasr MK et al. (69) liegt die Komplikationsrate interventioneller Therapien der Becken-Bein-Arterien (Arteria iliaca communis und externa, sowie Femoropoplitealarterien) zwischen 0,5 und 4%. Die Studie von Jämsen TS et al. (68) analysierte die PTA-Ergebnisse bei 218 femoralen und/ oder poplitealen Gefäßabschnitten von 173 Patienten. Davon litten 37 Patienten an Fontaine-Stadium II a und 181 an Fontaine-Stadium II b.

Als Komplikation traten 4 distale Embolien auf, 4 Hämatome an der Punktionsstelle auf, bei 3 Patienten wurden Pseudoaneurysmen als Komplikation angegeben.

Die im Vergleich zu unserer Studie hier geringe Komplikationsrate ist möglicherweise mit den niedrigen Fontaine-Stadien des Patientenkollektivs zu erklären. Des Weiteren wurde hier nur bei 2 Patienten zusätzlich ein Stent gesetzt, 6 Patienten erhielten nach PTA eine Atherektomie. Diese geringe Anzahl zusätzlicher Methoden kann ebenfalls zu der niedrigeren Komplikationsrate beigetragen haben.

Cejna M et al. (64) veröffentlichten in ihrer Studie folgende Komplikationen: 37 Patienten mit pAVK wurden nur mit PTA behandelt. Dabei kam es einmal zu peripherer Embolie, einmal zu einem Hämatom. Somit liegt die Komplikationsrate der PTA Patienten bei 5,4%. 33 anderen Patienten wurde nach PTA primär ein Stent gesetzt. Zwei Patienten erlitten dabei eine periphere Embolie, und 2 Patienten eine lokale Blutung bzw. ein Hämatom. Komplikationsrate hier: 12 %.

In der Studie von Lagana D et al. (62) wurden 21 Patienten mit kompletten chronischen Verschlüssen der Arteria femoralis superficialis mit PTA und wenn nötig zusätzlich mit Stent therapiert. Bei zwei Patienten kam es zu einer distalen Embolie. Somit liegt die Komplikationsrate bei 9,5 %.

Matsi et al. (69) therapierten 410 Verschlüsse mittels PTA. Die Komplikationsrate lag hier bei 10,5%. Des Weiteren zeigten sie interessanter Weise, dass die Komplikationsrate vom Grad der Stenose abhängt und nicht vom Ort des Verschlusses.

**Tabelle 43:** Übersicht verschiedener Studien bezüglich der Komplikationsrate

<b>Autor (Jahr)</b>	<b>Methode</b>	<b>Patienten/ Läsionen</b>	<b>Komplikationen</b>	<b>Kompl.-Rate</b>
Goyen M et al. (59)	Ultraschall+ PAT+ PTA wenn nötig	8 Patienten 8 Läsionen	0	0%
Dobrinski G et al. (58)	Ultraschall+ PTA wenn nötig	10 Patienten 10 Läsionen	0	0%
Monteverde-Grether C et al. (57)	Ultraschall+ PTA wenn nötig	31 Patienten	11	34%
Jämsen T-S et al. (68)	PTA+ Stent/ Atherektomie wenn nötig	173 Patienten 218 Gefäße	11	6,3%
Cejna M et al. (64)	PTA PTA+ primärer Stent	37 Patienten 33 Patienten	2 4	5,4% 12%
Lagana D et al. (62)	PTA+ Stent wenn nötig	21 Patienten	2	9,5%
Matsi P-J et al. (67)	PTA	295 Patienten 410 Eingriffe		10,5%
Eigene Daten	Ultraschall+ PTA+ Stent+ Lyse+ PAT wenn nötig	43 Patienten 79 Gefäße	6	14%

Im Vergleich zu anderen Studien und zu Studien mit konventioneller PTA Therapie ist bei vorliegender Studie die Komplikationsrate etwas höher. Allerdings treten die Komplikationen nicht während des Acolysis®-Phase auf, sondern bei nachfolgender PTA und/oder Stentimplantation. Davon ausgenommen sind allerdings die Hämatome, die durch den Zugang zum Gefäßsystem entstanden. Aufgrund der für die Acolyse notwendigen größeren 7F Schleuse (im Vergleich dazu: PTA: 4F Schleuse) ist ein erhöhtes Risiko einer Komplikation (z. B. Hämatom, Nachblutung) im Bereich der Punktionsstelle im Rahmen der Ultraschall

unterstützten PTA gegeben. Ein weiterer Grund für die bei unserer Untersuchung im Vergleich zur alleinigen PTA, höheren Komplikationsrate könnte die Zusammensetzung des Patientenkollektivs sein. Bei dem überwiegenden Teil der 43 Patienten wurde ein TASC C (53%) oder TASC D (37%) diagnostiziert.

Bei Monteverde-Grether et al. mit noch höherer Komplikationsrate war der TASC ähnlich verteilt, 44% TASC C, 25% TASC D.

In der vorliegenden Arbeit lässt sich allerdings kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen TASC-Klassifikation und Komplikationen erkennen, wobei auch hier die geringe Patientenzahl beachtet werden muss. So tritt von den 23 Patienten mit TASC C bei 4 Patienten (17,4%) eine Komplikation auf. Von 16 Patienten mit TASC D tritt bei 2 Patienten (12,5%) eine Komplikation ein.

Auch das in der Komplikationsgruppe relativ hohe Durchschnittsalter von 74,6 Jahren (im Vergleich: Durchschnittsalter des gesamten Patientenkollektivs: 70,8 Jahre) könnte im Zusammenhang mit den Komplikationen stehen.

Die Analyse der Risikofaktoren bei Patienten bei denen eine Komplikation vorlag ergab, dass 3 von 6 Patienten unter einem Diabetes mellitus leiden, 1 von 6 Hyperlipidämie, 2 von 6 rauchen und 5 von 6 unter Bluthochdruck leiden. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor Hypertonie und Komplikation. So wiesen 5 von den 6 Patienten, bei denen es zu Komplikationen kam, als Allgemeinerkrankung eine Hypertonie auf. Periphere Embolie war bei 4 Patienten der Grund der Komplikation, davon litten 3 Patienten an Hypertonie.

Komplikationen traten bei 4 weiblichen und 2 männlichen Patienten auf. Werden innerhalb einer Sitzung mehrere Gefäße behandelt, muss mit einer erhöhten Komplikationsrate gerechnet werden.

Von 43 Patienten, wurde bei 31 zusätzlich zur Acolysis-Therapie mit nachfolgender PTA, nur eine weitere Therapie (Lyse oder PAT) durchgeführt. Dabei trat bei 3 (9,7%) Patienten eine Komplikation auf. 12 Patienten erhielten neben der Acolysis-Behandlung noch 2 bzw. 3 zusätzliche Therapien (PTA+ Stent, PTA+PAT, PTA+ PAT+ Lyse). Dabei kam es bei 3 Patienten zu Komplikationen. Die Gefahr einer möglichen Komplikation nimmt somit mit der Anzahl der additiven Behandlungsmaßnahmen neben der Acolysis® zu.

### **6.9 Schwachpunkte der Studie**

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Ziel der vorliegenden Studie war es vornehmlich, die Frage zu beantworten, ob die Acolysis®-Therapie in Kombination mit den konventionellen Methoden der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bessere Ergebnisse und Langzeiterfolge liefert als die konventionellen Methoden allein. Dabei ist ein Schwachpunkt dieser Studie die geringe Anzahl der letztendlich vollständig nachuntersuchten Patienten. So fielen von den ursprünglich 43 Patienten, 24 durch Tod, Amputation, Bypass, Bettlägerigkeit oder fehlenden Interesses an einer Nachuntersuchung aufgrund von Beschwerdefreiheit aus. In Anbetracht der Ausprägung des Krankheitsbildes, der Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und des Alters des Patientenkollektivs ist eine derartige Ausfallquote jedoch nicht verwunderlich. Durch die geringe Patientenzahl haben sich bei der statistischen Auswertung deshalb wenig signifikante Ergebnisse ergeben, jedoch sind eindeutig Tendenzen sichtbar geworden.

Ein weiterer Schwachpunkt dieser Studie sind nicht regelmäßig durchgeführte jährliche Kontrollangiographien. So können keine Aussagen über die Ein-, Zwei- oder Drei-Jahres Offenheitsraten gemacht werden und dementsprechend kein Vergleich mit anderen Studien bezüglich der Offenheitsraten angestellt werden kann.

## 7. Zusammenfassung

Zu den heute gängigen endovaskulären Therapiemaßnahmen der pAVK zählen die perkutane transluminale Angioplastie (PTA), das Setzen von Stents, die Thrombolyse und die perkutane Aspirationsthrombektomie (PAT). Daneben wurde in den 1980er Jahren eine Methode entwickelt, die ein Lumen mittels Ultraschall-Katheter durch das eingeengte beziehungsweise verschlossene Gefäß schafft, um eine nachfolgende PTA zu ermöglichen oder zu erleichtern.

Die Acolysis®-Therapie stellt keine stand-alone-Therapie bei pAVK dar. Sie wurde in vorliegender Studie immer mit additiven Verfahren wie PTA kombiniert. Ziel dieser Studie war es, die Ergebnisse eines Patientenkollektivs darzustellen, welches mit Ultraschall-Lyse (Acolysis®-System) in Kombination mit anschließender PTA behandelt wurde, und zu untersuchen, ob und welche Vorteile hinsichtlich Therapieerfolg, Komplikationen, Offenheit, Extremitätenerhalt und Überleben sich für den Patienten daraus ergeben. Die aus der Untersuchung gewonnenen Daten wurden mit Ergebnissen aus der Literatur verglichen.

Die Studie beinhaltet Daten von 43 Patienten, die unter peripherer arterieller Verschlusskrankheit litten. Der Behandlungszeitraum erstreckte sich von November 2003 bis Juli 2009. Nach der Eingangsuntersuchung, die eine ausführliche Anamnese, die Erhebung des ABI, des Pulsstatus, der Gehstrecke beinhaltete, wurde bei jedem Patienten eine Ultraschall-Lyse durchgeführt und je nach Indikation mit PTA, Stentimplantation, medikamentöser Lyse oder PAT kombiniert. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30,3 Monaten wurden in einer Nachuntersuchung die Parameter der Eingangsuntersuchung und verglichen.

Die Ultraschall-Lyse wurde mit dem Acolysis®-System der Firma Vascular Solutions durchgeführt. Die Ultraschallsonde schafft ein Lumen im Sinne eines Arbeitskanals für die anschließende PTA welches daraufhin in allen Fällen mittels PTA erweitert wurde und dann je nach Indikation mit einem Stent versorgt wurde.

Die primäre technische Erfolgsrate lag bei 100%. Bei 14% kam es zu Komplikationen. Die Werte des Ankle-Brachial-Index verbesserten sich signifikant ( $p=0,03$ ). Bei 62% war eine Verbesserung des Fontaine-Stadiums zu beobachten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit betrug im Gesamtkollektiv nach 12 Monaten 90%. Von 43 behandelten Patienten mussten bei 2 Patienten (4,5%) nach 9 beziehungsweise 28 Tagen nach Intervention Amputationen vorgenommen werden. Dabei sind die Amputationen auf den schlechten Primärzustand der Extremität zurückzuführen und nicht auf die angewandte Therapiemaßnahme. Es wurde kein

signifikanter Zusammenhang zwischen TASC-Klassifikation und dem Erfolg beziehungsweise Misserfolg der primären Acolysis®-Behandlung festgestellt ( $p=0,243$ ).

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Fontaine-Stadium und primär erfolgreicher Acolysis®-Behandlung bzw. Fontaine-Stadium und Acolysis®-Behandlung mit anschließendem Re-Eingriff ( $p=0,218$ ). Ob die A. poplitea schwieriger zu behandeln ist als andere Gefäßabschnitte (erhöhte Redo-Rate) müssen weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven zeigen.

Die statistische Auswertung ergab eine primäre Offenheit von 2,61 Jahren. Bei den Patienten, die einer Nachbehandlung unterzogen werden mussten, lag die primär assistierte Offenheit bei 2,41 Jahren. Die sekundäre Offenheit betrug 2,79 Jahre.

Die Acolysis®-Therapie ist eine minimal- invasive und schonende Methode, die auch öfter im gleichen Gefäßabschnitt wiederholt werden kann. Sie bereitet den verschlossenen Gefäßabschnitt für die nachfolgende PTA mit oder ohne Stenteinlage vor, indem ein Arbeitskanal geschaffen wird und so das bei alleiniger PTA/Stenteinlage gegebene periphere Embolierisiko senkt. Es konnten auch lange (10-15cm) Verschlüsse erfolgreich behandelt werden. Einen hohen Stellenwert nimmt dies bei Patienten ein, die auf Grund ihres Alters, Gesundheitszustandes oder ihrer Risikofaktoren für einen operativen Eingriff nicht gut geeignet sind. So kann die Acolysis®-Therapie helfen, die Lebensqualität dieser Patienten im Sinne von Extremitätenerhalt oder zumindest einem niedrigeren Amputationslevel, Abheilen von Ulzera, Schmerzminderung und Erhöhung der Gehstrecke, zu verbessern.

## 8. Literaturverzeichnis

1. *Renz-Polster H, Krutzig S. (2008)*

Basislehrbuch Innere Medizin. Urban Fischer S.214.

2. *Mörl H, Menges HW. (2000)*

Gefäßkrankheiten in der Praxis. Thieme-Verlag S.224.

3. *Cissarek T, Kröger K, Santosa F et al. (2009)*

Gefäßmedizin Therapie und Praxis. ABW Wissenschaftsverlag S.137.

4. *Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G et al. (2007)*

The association of the ankle-brachial-index with incident coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. 1987-2001 BMC. Cardiovascular Disorders (2007).

5. *Diehm C, Trampisch HJ. (2009)*

AWMF online-S3-Leitlinie Angiologie: Periphere arterielle Verschlusskrankheit. S.5.

6. *Mörl H, Menges HW. (2000)*

Gefäßkrankheiten in der Praxis. Thieme-Verlag S.5.

7. *Kreuzer J, Tiefenbacher C. (2003)*

Atherosklerose. Thieme-Verlag S.28.

8. *Kreuzer J, Tiefenbacher C. (2003)*

Atherosklerose. Thieme-Verlag S.40.

9. *Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H. (2008)*

Pathologie. Urban und Fischer Verlag S.500.

**10.** *Kreuzer J, Tiefenbacher C. (2003)*

Atherosklerose. Thieme-Verlag S.42.

**11.** *Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H. (2008)*

Pathologie. Urban und Fischer Verlag S.506.

**12.** *Mörl H, Menges HW. (2000)*

Gefäßkrankheiten in der Praxis. Thieme-Verlag S.13.

**13.** *Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H. (2008)*

Pathologie. Urban und Fischer Verlag S.498.

**14.** *Rosenkranz S, Schneider CA, Erdmann E. (2006)*

Prävention atherosklerotischer Erkrankungen. Thieme Verlag S.10.

**15.** *Jude EB, Chalmers N, Oyibo SO et al. (2001)*

AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and non diabetic patients. Diabetes care 2001;24:1433-37.

**16.** *Rosenkranz S, Schneider CA, Erdmann E. (2006)*

Prävention atherosklerotischer Erkrankungen. Thieme Verlag S.7-8.

**17.** *Frömke J. (2006)*

Standartoperationen der Gefäßchirurgie, Steinkopf Verlag Darmstadt S.18.

**18.** *Rosenkranz S, Schneider CA, Erdmann E. (2006)*

Prävention atherosklerotischer Erkrankungen. Thieme Verlag S.14.

**19.** *Frömke J. (2006)*

Standartoperationen der Gefäßchirurgie. Steinkopf Verlag Darmstadt S.19.

**20.** *Kreuzer J, Tiefenbacher C. (2003)*

Atherosklerose. Thieme-Verlag S.10.

**21.** *Norgren L, Hiatt W, Dormandy J et al. (2007)*

Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Endovasc Surg*,2007;33:1-75.

**22.** *TASC (2000)*

Management of peripheral arterial disease (PAD). Trans-Atlantic Niner-Society Consensus (TASC). *Int Angiol* 2000;19:1-304.

**23.** *Norgren L, Hiatt W, Dormandy J et al. (2007)*

Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Endovasc Surg* 2007; 33:1-75.

**24.** *Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2010)*

Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. Springer Medizin Verlag Heidelberg S.91.

**25.** *Schulte KL, Huppert P, Tacke J. (2009)*

Interventionelle Therapie der PAVK. AWMF online- S3-Leitlinie Angiologie: Periphere arterielle Verschlusskrankheit. S.36.

**26.** *Hunink MGM et al. (1995)*

Revascularisation for femoropopliteal disease. A decision and cost- effectiveness analysis. *JAMA* 1995;274:165-171.

**27.** *Cissarek T, Kröger K, Santosa F et al. (2009)*

Gefäßmedizin Therapie und Praxis. ABW Wissenschaftsverlag S.139.

**28.** *Cronenwett JL, Johnston KF, Cambria RP et al. (2010)*

*Rutherford's Vascular Surgery*, Saunders Elsevier 2010;2:1707.

**29.** *Cronenwett JL, Johnston KF, Cambria RP et al. (2010)*

*Rutherford's Vascular Surgery*, Saunders Elsevier 2010;2:1706.

**30.** *Burke DR, Lewis CA, Cardella J-F. (2003)*

Guidelines for PTA .Standards of Practice Committee of the Society of Cardiovascular and Interventional Radiology: Society of Interventional Radiology (SIR) reporting standards: stratification of complications on the basis of outcome JVIR 2003;14:209-217.

**31.** *Rieger H, Schoop W. (1998)*

Klinische Angiologie. Springer Verlag S.406.

**32.** *Pschyrembel. (2004)*

Klinisches Wörterbuch. De Gruyter. S.157.

**33.** *Schumacher M, Schulgen G. (2007)*

Methodik klinischer Studien. Springer, Heidelberg.

**34.** *Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2009)*

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), <http://www.awmf-online.de>, <http://leitlinien.net> (Stand 27.04. 2009).

**35.** *Diehm C, Allenberg JR, Haberl R et al. (2007)*

High All-Cause Mortality in Patients with Peripheral Arterial Disease in Primary Care: Five-Year Results of the getABI Study. Circulation 2007;116.

**36.** *Darius H, Trampisch H, Pittrow D et al. (2008)*

Vergleich zweier Koronaräquivalente: Risikoerhöhung unter Diabetes mellitus und Peripherer Arterieller Verschlusskrankheit. DMW,2008;45:2317-22.

**37.** *Luther B. (2007)*

Kompaktwissen Gefäßchirurgie. Differenzierte Diagnostik und Therapie. Springer Verlag S. 195-197, 239-243.

**38.** *Gaul GB. (1999)*

Ultrasound and Thrombolysis. Thromb Haemost 1999;82:157-9.

**39.** *Brosh D, Miller HI, Herz I et al. (1998)*

Ultrasound angioplasty: an update review. International Journal of Cardiovascular Interventions 1998;1:1-18.

**40.** *Steffen W, Siegel RJ. (1993)*

Ultrasound Angioplasty- A Review. Journal of Interventional Cardiology 1993;6:77-88.

**41.** *Rosenschein U, Rozenszajn LA, Kraus L et al.(1991)*

Ultrasonic Angioplasty in totally occluded peripheral arteries. Initial clinical, histological and angiographic results. Circulation 1991;83:1976-1986.

**42.** *www.vascularolutions.com (2008)*

Peripheral Acolysis Probe IFU. Gebrauchsanweisung S.7.

**43.** *Norgren L, Hiatt W, Dormandy J et al.(2007)*

Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Endovasc Surg 2007;33:1-75.

**44.** *Reiser M, Kuhn FP, Debus J. (2006)*

Radiologie, Thieme Verlag, S.393.

**45.** *Mörl H, Menges HW. (2000)*

Gefäßkrankheiten in der Praxis. Thieme-Verlag S.277.

**46.** *Reiser M, Kuhn FP, Debus J. (2006)*

Radiologie. Thieme Verlag S.427.

**47.** *Roth FJ, Sommer B, Grün B et al. (1993)*

Der Oberschenkelarterienverschluß. Steinkopff-Verlag S.153.

**48.** *Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie (2010)*

Leitlinien zu Diagnostik und Therapie in der Gefäßchirurgie. Springer-Verlag S.115.

**49.** *Rieger H, Schoop W. (1998)*

Klinische Angiologie. Springer Verlag S.307.

**50.** *Rieger H, Schoop W. (1998)*

Klinische Angiologie. Springer Verlag S.308.

**51.** *Rieger H, Schoop W. (1998)*

Klinische Angiologie. Springer Verlag S.335.

**52.** *Cissarek T, Kröger K, Santosa F et al. (2009)*

Gefäßmedizin Therapie und Praxis. ABW Wissenschaftsverlag S.213.

**53.** *Reiser M, Kuhn FP, Debus J. (2006)*

Radiologie. Thieme Verlag S.431-432.

**54.** *Schulte KL, Huppert P, Tacke J. (2009)*

Interventionelle Therapie der PAVK. AWMF online- S3-Leitlinie Angiologie: Periphere arterielle Verschlusskrankheit S.44.

**55.** *Rieger H, Schoop W. (1998)*

Klinische Angiologie. Springer Verlag S.346-348.

**56.** *Rosenschein U, Rozenszajn LA, Kraus L et al. (1991)*

Ultrasonic Angioplasty in totally occluded peripheral arteries. Initial clinical, histological and angiographic results. *Circulation* 1991;83:1976-1986.

**57.** *Monteverde-Grether C, Valez y Tello de Meneses M, Nava- Lopez G. (1991)*

Percutaneous transluminal ultrasonic angioplasty: preliminary clinical report *Archivos de Investigation medica (Mexico)* 1991;22:2.

**58.** *Dobrinski G, Brisset G, Philippe F et al. (1993)*

Effects of Ultrasound energy on total peripheral artery occlusions: initial angiographic and angioscopic results. *Journal of Interventional Cardiology* 1993;6:157-163.

**59.** *Goyen M, Kröger K, Massalha K et al. (1999)*

Einsatz des therapeutischen Ultraschalls zur Rekanalisation peripherer Gefäßverschlüsse. Röntgenpraxis 1999;52:74-77.

**60.** *Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2009)*

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), <http://www.awmf-online.de>, <http://leitlinien.net> (Stand 27.04. 2009).

**61.** *Gröchenig E. (2002)*

Gefäßmedizin. ABW Wissenschaftsverlag (2002) S.79.

**62.** *Lagana D, Carrafiello G, Dizonno M, Caronno et al. (2008)*

Percutaneous treatment of complete chronic occlusions of the superficial femoral artery. Radiol Med 2008;113:567-77.

**63.** *Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M et al. (2008)*

Studie: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Endovasc Surg 2007;33:1-75.

**64.** *Cejna M, Schoder M, Lammer J. (1999)*

PTA versus Stent in der femoropoplitealen Strombahn. Radiologe 1999;39:144–150.

**65.** *Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T, Hunink MG. (2001)*

Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease: meta-analysis. Radiology 2001;221:137-45.

**66.** *Conrad MF, Kang J, Cambria RP et al. (2009)*

Infrapopliteal balloon angioplasty for the treatment of chronic occlusive disease. J Vasc Surg 2009;50:799-805.

**67.** *Matsi PJ, Manninen HI. (1998)*

Complications of lower-limb percutaneous transluminal angioplasty: a prospective analysis of 410 procedures on 295 consecutive patients. Cardiovasc Intervent Radiol 1998;21:361-66.

**68.** *Jämsen TS, Manninen, MD, Jaakkola PA et al. (2002)*

Long-term Outcome of Patients with Claudication after Balloon Angioplasty of the Femoropopliteal Arteries. *Radiology* 2002;225:345–352.

**69.** *Nasr MK, McCarthy RJ, Hardman J. (2002)*

The increasing role of percutaneous transluminal angioplasty in the primary management of critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:398-403.

**70.** *Hunink MGM, Wong JB, Donaldson MC, Meyerovitz MF et al. (1994)*

Patency Results of Percutaneous and Surgical Revascularization for Femoropopliteal Arterial Disease *Med Decis Making* 1994;14:71.

**71.** *Vroegindeweij D, Vos LD, Tielbeek AV et al. (1997)*

Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: a comparative randomized study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1997;20:420–425.

**72.** *Kasapis C, Henke PK et al.(2009)*

Routine stent implantation vs. percutaneous transluminal angioplasty in femoropopliteal artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Heart Journal* 2009;30:44-55.

**73.** *Schilinger M, MD, Exner M,MD, Melbusch W, MD et al. (2003)*

Endovascular Revascularisation below the knee: 6 month Results and predictive value of c-reactive protein level. *Radiology* 2003;227:419-425.

**74.** *Schwartz L, L'Allier PL, Tardif JC et al. (2004)*

Anti-inflammatory effects of the v-protectant AGI-1067 in the canadian restenosis trial (CART-1). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:253.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

<b>A.</b>	Arteria
<b>ABI</b>	Ankle Brachial Index
<b>Ae.</b>	Arteriae
<b>ARIC-Studie</b>	Atherosclerosis Risk In Communities
<b>BMI</b>	Body Mass Index
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>ca.</b>	zirka
<b>DP</b>	Deckplatte
<b>getABI Studie</b>	german epidemiological trial of Ankle Brachial Index
<b>GI</b>	Gefäßintima
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein
<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>PACS</b>	Picture Archiving And Communication System
<b>PAT</b>	Perkutane Aspirations Thromboembolektomie
<b>pAVK</b>	periphere Arterielle Verschluss-Krankheit
<b>PTA</b>	Perkutane Transluminale Angioplastie
<b>REM</b>	Raster Elektronen Mikroskop
<b>rt-PA</b>	rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator
<b>TASC</b>	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease.
<b>TEA</b>	Thrombendarteriektomie

## 10. Anhang

### 10.1 Danksagung

Herrn **PD Dr. Peter Vogel** danke ich für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas und für seine hervorragende Betreuung, Hilfsbereitschaft und Geduld, die ich sicherlich bis zum äußersten strapaziert habe. Seine herzliche und menschliche Art half mir, die vorliegende Arbeit zu verfassen.

Herrn **Prof. Dr. Kaare Tesdal** danke für die freundliche Unterstützung und für die vielen Stunden die er geopfert hat um mit mir die Angiographien am PACS auszuwerten, und Verbesserungen an der Arbeit vorzunehmen.

## 10.2 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name	Hagn
Vorname	Christoph
Geburtstag	09.09.1980
Geburtsort	Kelheim
Anschrift	Friedhofstr.3, 93342 Saal a. d. Donau
Telefon	0944181936
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

### Schulische Bildung:

1987-1991	Grundschule Saal a. d. Donau
1991-2001	Johannes-Nepomuk-Gymnasium Rohr, Abschluss: Abitur

### Grundwehrdienst:

01.07.2001-31.03.2002	4./ Gebirgspionierbataillon 8, Karfreitkaserne Brannenburg bei Rosenheim. Soldat im Skizug
-----------------------	---

### Studium:

01.09.2002-30.06.2006	Semmelweis-Universität-Budapest: Studienfach Humanmedizin. Abschluss: Physikum Humanmedizin
15.10.2005-15.06.2011:	Universität-Regensburg: Studienfach Zahnmedizin. Abschluss: Staatsexamen im Fach Zahnmedizin. Approbation

### Arbeit:

02.11.2011:	Assistenz Zahnarzt in Zahnarztpraxis Dr. Armin Schuster in Altenstadt an der Waldnaab
-------------	--