

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie,
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein)**

**Unterschiede im Verteilungsmuster vaskulärer
Läsionen bei symptomatischer peripherer arterieller
Verschlusskrankheit und die Auswirkung auf die
Eignung zur endovaskulären Therapie**

Florian Gregor Max Arzt

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hans-Henning Eckstein
2. apl. Prof. Dr. Jochen Gaa

Die Dissertation wurde am 07.12.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2017 angenommen.

Teile dieser Dissertation wurden in folgender Publikation verwendet:

Differences in patterns of peripheral arterial occlusive disease and eligibility for endovascular treatment.

Zimmermann A., Arzt F., Wilgruber M., Schuster T., Wendorff H., Eckstein H.-H.,
Vasa 2012 November; 41(6):432-439

**In Dankbarkeit und Liebe
meiner Familie**

**In Gedenken an meinen Vater
Gunther Arzt**

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
1.1 Definition und Ätiologie der PAVK	12
1.2 Epidemiologie	14
1.3 Risikofaktoren und Pathophysiologie	17
1.3.1 Das Rauchen	18
1.3.2 Diabetes mellitus	19
1.3.3 Arterielle Hypertonie	19
1.3.4 Dyslipidämie	20
1.3.5 Alter	20
1.3.6 Sonstige Risikofaktoren	21
1.4 Klinik	22
1.5 Diagnostik	23
1.5.1 Anamnese	23
1.5.2 Klinische Untersuchung	24
1.5.3 Bestimmung des ABI	25
1.5.4 Bildgebung	26
1.6 Morphologische Klassifikation	30
1.7 Therapie	33
1.7.1 Konservative Therapie	33
1.7.1.1 Reduktion der Risikofaktoren	33
1.7.1.2 Konservative Therapie der IC	35
1.7.1.3 Konservative Therapie bei CLI	36
1.7.2 Endovaskuläre und chirurgische Therapie	36
2. Fragestellung und Ziel	38
3. Patienten und Methoden	40
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	40
3.2 MRA Bildgebung und Bildanalyse	41

3.3 Statistik	41
4. Ergebnisse	43
4.1 Demographische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs – IC und CLI im Vergleich.....	43
4.2 Charakterisierung der symptomatischen PAVK-Stadien bezogen auf die Lokalisation der Gefäßläsionen – IC und CLI im Vergleich	44
4.3 Verteilungsmuster unterschiedlicher TASC II-Grade der Gefäßläsionen im aortoiliakalen Gefäßsegment – IC und CLI im Vergleich	48
4.4 Verteilungsmuster und Komplexität der Gefäßläsionen im femoropoplitealen Gefäßsegment – IC und CLI im Vergleich.....	50
4.5 Verteilungsmuster und Komplexität der Gefäßläsionen im cruralen Gefäßsegment – IC und CLI im Vergleich.....	53
4.6 Anteil der nicht diagnostizierbaren MRA-Bilder.....	56
4.7 Nomogramm	57
4.8 Anteil der endovaskulär behandelbaren Läsionen	58
5. Diskussion.....	61
6. Zusammenfassung.....	69
7. Literaturverzeichnis	71
8. Danksagung.....	79
9. Curriculum Vitae.....	80

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Häufige Manifestationsformen der Arteriosklerose	13
Abbildung 2:	Überleben von Patienten mit PAVK	15
Abbildung 3:	Verlauf der PAVK über 5 Jahre.....	16
Abbildung 4:	Mittlere Prävalenz der symptomatischen PAVK in verschiedenen Altersgruppen	20
Abbildung 5:	Odds Ratio-Bereiche der Risikofaktoren für eine PAVK	21
Abbildung 6:	Beispiel einer MRA der unteren Extremität mit beidseitigem Verschluss der A. femoralis superficialis.....	28
Abbildung 7:	Algorithmus zur Diagnostik der PAVK	29
Abbildung 8:	Demographische und klinische Charakteristika symptomatischer, unterer Extremitäten	44
Abbildung 9:	Prozentuale Verteilung des Erkrankungstyps	46
Abbildung 10:	Prozentuale Verteilung der Gefäßläsions-Lokalisation	46
Abbildung 11:	Charakterisierung der symptomatischen PAVK-Stadien bezogen auf die Lokalisation der Gefäßläsionen: Odds Ratio-Werte der multivariaten Analyse.....	47
Abbildung 12:	Charakterisierung der symptomatischen PAVK-Stadien bezogen auf die Lokalisation der Gefäßläsionen: Odds Ratio-Werte der univariaten Analyse	47
Abbildung 13:	Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im aortoiliakalen Gefäßsegment: prozentuale Verteilung	49
Abbildung 14:	Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im aortoiliakalen Gefäßsegment: Odds Ratio-Werte der univariaten Analyse	49
Abbildung 15:	Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im aortoiliakalen Gefäßsegment: Odds Ratio-Werte der multivariaten Analyse.....	50

Abbildung 16: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im femoropoplitealen Gefäßsegment: prozentuale Verteilung	51
Abbildung 17: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im femoropoplitealen Gefäßsegment: Odds Ratio-Werte der univariaten Analyse	52
Abbildung 18: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im femoropoplitealen Gefäßsegment: Odds Ratio-Werte der multivariaten Analyse.....	52
Abbildung 19: Prozentuale Verteilung des cruralen, arteriellen Gefäßabstroms bezogen auf die symptomatischen Stadien der PAVK: x-Achse: Anzahl der durchlässigen Gefäße.....	54
Abbildung 20: Der crurale, arterielle Gefäßabstrom und der SVS Score bezogen auf die symptomatischen Stadien der PAVK: Odds Ratio-Werte der univariaten Analyse	54
Abbildung 21: Der crurale, arterielle Gefäßabstrom und der SVS Score bezogen auf die symptomatischen Stadien der PAVK: Odds Ratio-Werte der multivariaten Analyse.....	55
Abbildung 22: Anzahl der nicht diagnostizierbaren MRA-Bilder: Prozentuale Verteilung in den verschiedenen Gefäßsegmenten	56
Abbildung 23: Nomogramm: Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer CLI bei PAVK-Patienten mit unterschiedlichen TASC II-Läsionstypen und unterschiedlichen cruralen, arteriellen Gefäßabflüssen	57
Abbildung 24: Aortoiliakales Gefäßsegment: Prozentualer Anteil der potentiell für eine endovaskuläre Therapie geeigneten Extremitäten; Unterteilung in Extremitäten mit TASC A+B- und TASC A+B+C-Läsionen	59
Abbildung 25: Femoropopliteales Gefäßsegment: Prozentualer Anteil der potentiell für eine endovaskuläre Therapie geeigneten Extremitäten; Unterteilung in Extremitäten mit TASC A+B- und TASC A+B+C-Läsionen	59

Abbildung 26: Aortoiliakal und femoropopliteales Gefäßsegment: Prozentualer Anteil der potentiell für eine endovaskuläre Therapie geeigneten Extremitäten; Unterteilung in Extremitäten mit TASC A+B- und TASC A+B+C-Läsionen **60**

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ätiologie der PAVK	13
Tabelle 2:	Unterschiedliche Stadien der PAVK nach Fontaine und Rutherford	22
Tabelle 3:	Bedeutung der ABI-Werte.....	25
Tabelle 4:	TASC II-Klassifikation von vaskulären Stenosen / Okklusionen – aortoiliakales Segment	31
Tabelle 5:	TASC II-Klassifikation von vaskulären Stenosen / Okklusionen – femoropopliteales Segment	32
Tabelle 6:	Gewichtung der einzelnen Unterschenkelarterien (drei Gefäße) bezüglich ihres Stenosegrades.....	33
Tabelle 7:	Sekundärprävention bei PAVK und klinischer Nutzen	34
Tabelle 8:	Behandlungsempfehlungen laut TASC II.....	37
Tabelle 9:	Demographische und klinische Charakteristika symptomatischer, unterer Extremitäten	43
Tabelle 10:	Charakterisierung der symptomatischen PAVK-Stadien bezogen auf die Lokalisation der Gefäßläsionen.....	45
Tabelle 11:	Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im aortoiliakalen Gefäßsegment	48
Tabelle 12:	Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im femoropoplitealen Gefäßsegment.....	51
Tabelle 13:	Der crurale, arterielle Gefäßabstrom und der SVS Score bezogen auf die symptomatischen Stadien der PAVK	53
Tabelle 14:	Charakterisierung der Eignung für eine endovaskuläre Therapie..	58

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ABI	Ankle-Brachial Index (Knöchel Arm Index)
ai	aortoiliakal
art.	arteriell
AS	asymptomatisch
ASS	Acetylsalicylsäure
ce MRA	kontrastmittelverstärkte Magnetresonanz Angiographie
CLI	chronisch kritische Beinischämie
CRP	C-reaktives Protein
crur	crural
CTA	computertomographische Angiographie
cv	kardiovaskulär
D	Diabetiker
DM	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
fem	femoropopliteal
FKDS	farbcodierte Duplexsonographie
HDL	High-Density-Lipoprotein
IC	Claudicatio Intermittens
IDL	Intermediate Density Lipoprotein

KHK	koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-density-Lipoprotein
MI	Myokardinfarkt
Min.	Minuten
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	nicht diagnostizierbar
NME	nicht merklich erkrankt
NI	Niereninsuffizienz
OR	Odds Ratio
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
SA	Standartabweichung
SVS	Society for Vascular Surgery
TASC	Trans-Atlantic Inter-Society Document on Management of Peripheral Arterial Disease (TASC I: 1. Auflage, TASC II: 2. Auflage)
V.a.	Verdacht auf
VLDL	very low density Lipoprotein
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation)

1. Einleitung

1.1 Definition und Ätiologie der PAVK

In der Literatur werden die arterielle (art.) Verschlusskrankheit und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) folgendermaßen definiert:

Laut dem *klinischen Wörterbuch Pschyrembel* handelt es sich bei der arteriellen Verschlusskrankheit „um eine Erkrankung, die durch stenosierende bzw. obliterierende Veränderungen an den Arterien verursacht wird und zu Durchblutungsstörungen mit Ischämie in versorgungsabhängigen Geweben oder Organen führt“ (Pschyrembel, 1998).

Die PAVK wird definiert als eine Erkrankung, die zu einer Durchblutungseinschränkung der Arterien führt, die die Extremitäten versorgen. In selteneren Fällen kann auch die Aorta betroffen sein. Ist die Einschränkung der Durchblutung graduell, so spricht man von einer Stenose, ist das Gefäß komplett verschlossen, so handelt es sich um eine Okklusion (H. Lawall et al., 2015).

Als Ursache kommen sämtliche Erkrankungen in Frage, die zu Veränderungen der art. Gefäßwände führen. Mit über 95% gilt die Arteriosklerose als Hauptursache der PAVK (H. Lawall et al., 2015). Dabei handelt es sich um eine systemische Erkrankung, die alle art. Gefäßregionen des Körpers betreffen kann. Häufig werden die zerebralen und kardialen Gefäße in Mitleidenschaft gezogen, weshalb die PAVK oft mit ischämischen Ereignissen in diesen beiden Systemen vergesellschaftet ist (Abbildung 1) (Hirsch et al., 2006; Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2009).

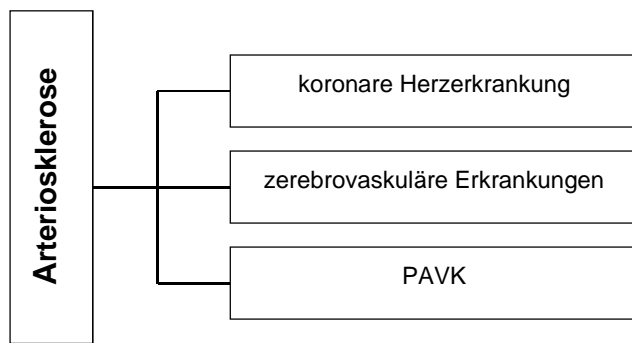


Abbildung 1: Häufige Manifestationsformen der Arteriosklerose

Seltenere Ursachen für eine PAVK sind in ca. 5% der Fälle Thromboembolien, Aneurysmen, Vaskulitiden, Traumata, das Entrapment-Syndrom, kongenitale Abnormitäten und die zystische Adventitiadegeneration (Tabelle 1) (Hirsch et al., 2006; H. Lawall et al., 2015).

Arteriosklerose	ca. 95%
Thromboembolien Aneurysmen Vaskulitiden Traumata Entrapment Syndrom Kongenitale Abnormitäten Zystische Adventitiadegeneration	ca. 5%

Tabelle 1: Ätiologie der PAVK

1.2 Epidemiologie

Betrachtet man asymptomatische und symptomatische Patienten mit der Diagnose PAVK, so ergibt sich laut Fachliteratur eine Gesamtprävalenz dieser Erkrankung von 3-10%, wobei sie im höheren Alter (≥ 70 Jahre) auf bis zu 20% ansteigt (Criqui et al., 1985; Selvin und Erlinger, 2004; Norgren et al., 2007; Ostchega et al., 2007). Frauen sind ab einem Alter von etwa 75 Jahren etwas häufiger betroffen als Männer (Diehm et al., 2004).

Um die Prävalenz asymptomatischer Patienten mit PAVK abschätzen zu können, bedient man sich üblicherweise der nichtinvasiven Messung des Knöchel-Arm-Indexes (engl. Ankle-Brachial-Index: ABI). Ein ABI von $< 0,9$ spricht dabei mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer mindestens 50%igen Gefäßstenose und wird als Grenzwert für die Diagnose PAVK herangezogen (H. Lawall et al., 2015).

Die meisten PAVK-Patienten sind asymptomatisch. So liegt das Verhältnis von asymptomatischen zu symptomatischen Patienten bei 4:1 (Fowkes et al., 1991; Norgren et al., 2007).

Das Hauptsymptom der PAVK, die Claudicatio intermittens (IC), zeigt eine Prävalenz von 3% unter den 40 jährigen PAVK-Patienten. Diese steigt bis zum Alter von 60 Jahren auf 6% an. Männer leiden dabei in der jüngeren Alterspopulation etwas häufiger an IC als Frauen. Im höheren Alter hingegen zeigen sich, bezogen auf die IC, lediglich geringe Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern. Insgesamt betrachtet, sind Frauen aber ab einem Alter von etwa 75 Jahren etwas häufiger von der PAVK betroffen als Männer (Diehm et al., 2004). Viele IC-Patienten haben auf Grund ihrer Beschwerden nie einen Arzt konsultiert. Die Angaben variieren hier zwischen 10% und 50% (Norgren et al., 2007; Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2009). Das Risiko für eine Amputation bei IC-Patienten beträgt ungefähr 1-3% innerhalb von 5 Jahren (Kannel et al., 1970; Norgren et al., 2007).

An der schwersten Ausprägung der PAVK, der chronischen kritischen Extremitätenischämie (CLI), leiden ca. 1-2% der PAVK-Patienten (Norgren et al., 2007). Innerhalb eines Jahres verlieren etwa 30% dieser Patienten ihre betroffene Extremität (Weitz et al., 1996; Hirsch et al., 2006).

Wie bereits aufgeführt, ist die PAVK aufgrund ihrer gemeinsamen arteriosklerotischen Ätiologie mit zerebralen und vor allem kardialen ischämischen

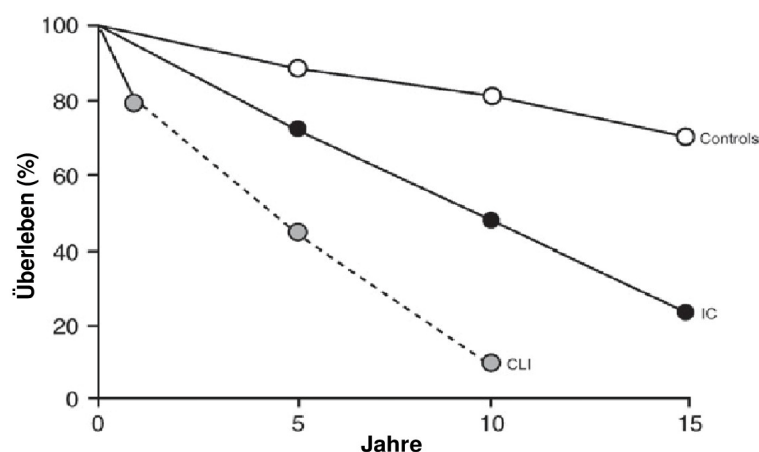
Ereignissen vergesellschaftet. So besteht bei 40-60% der PAVK-Patienten zusätzlich eine koronare Herzerkrankung (KHK) und/oder eine zerebrovaskuläre Erkrankung. Der Zusammenhang scheint dabei zwischen der KHK und der PAVK etwas stärker zu sein (Norgren et al., 2007).

Die Höhe des kardiovaskulären Risikos ist abhängig von der Schwere der PAVK und korreliert gut mit dem ABI. Dabei gibt es auch einen starken Zusammenhang zwischen ABI und der Mortalität. Je geringer der ABI, umso höher ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und die damit vergesellschaftete Mortalität (Fowkes et al., 1991; Fowkes et al., 2008).

Insgesamt liegt die Inzidenz bei PAVK-Patienten (ohne CLI) für nicht-tödliche Myokardinfarkte bei 2-3%. Das Risiko eine Angina Pectoris zu erleiden, ist 2-3 mal höher als bei einem gleichaltrigen Vergleichskollektiv ohne PAVK. Kardiovaskuläre Ereignisse stellen mit 75% bei PAVK-Patienten die häufigste Todesursache dar, 25% sind nicht-kardiovaskulären Ursprungs (Norgren et al., 2007).

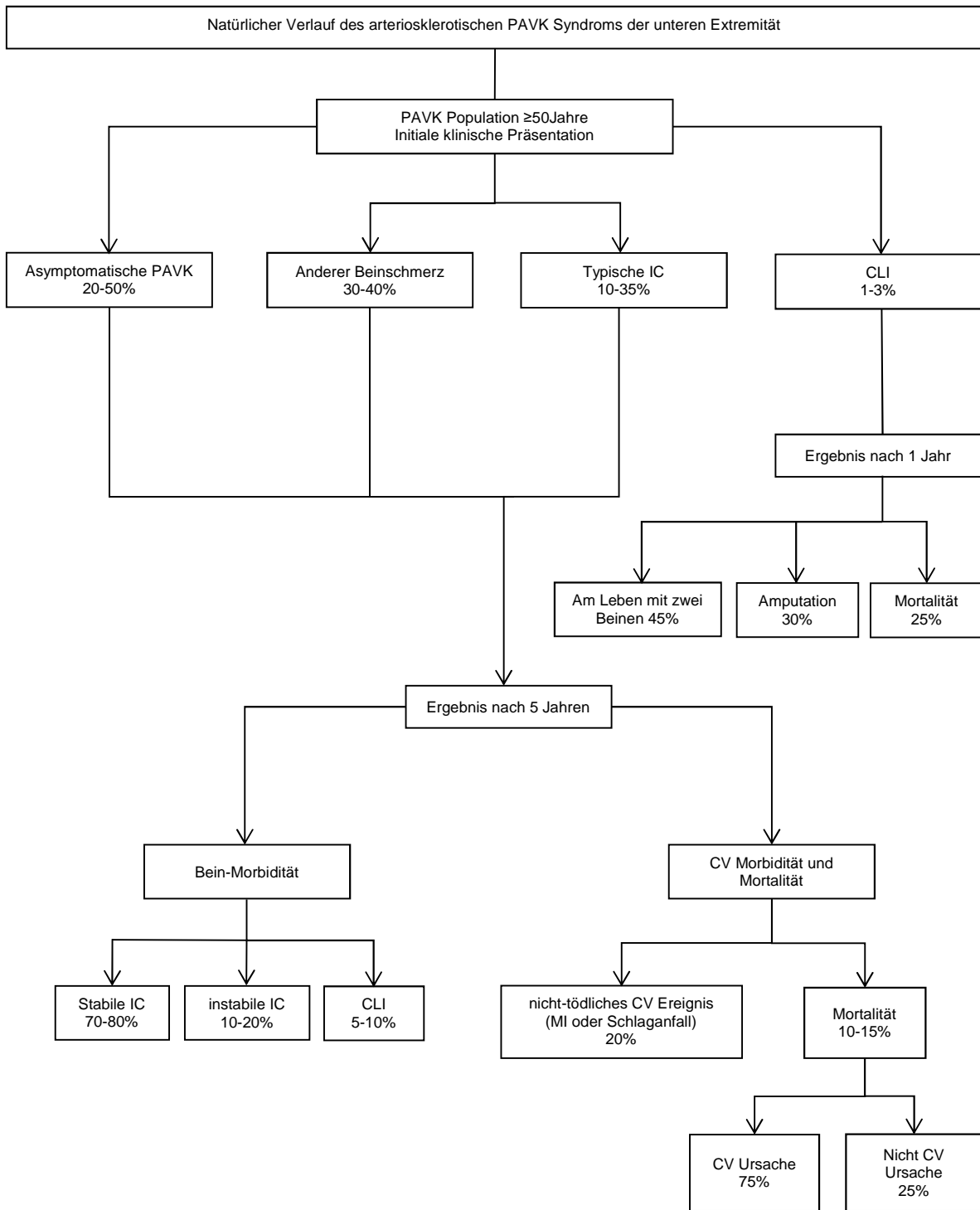
Innerhalb des ersten Jahres liegt die Mortalität bei asymptomatischer PAVK (detektiert durch den ABI) und Patienten mit IC bei ca. 15%. CLI-Patienten weisen eine Mortalität von ca. 25% auf. Je länger der Krankheitsverlauf ist, desto höher ist die Mortalität bei IC- und CLI-Patienten, wobei für CLI-Patienten nur wenige Langzeitdaten existieren (Abbildung 2) (Norgren et al., 2007).

Der durchschnittliche Verlauf der PAVK über fünf Jahre ist in Abbildung 3 anschaulich beschrieben.



IC: Claudicatio intermittens, CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 2: Überleben von Patienten mit PAVK (Norgren et al., 2007)



CLI: chronisch kritische Beinschämie; MI: Myokardinfarkt; CV: kardiovaskulär; IC: Claudicatio intermittens

Abbildung 3: Verlauf der PAVK über 5 Jahre (Weitz et al., 1996; Hirsch et al., 2006)

1.3 Risikofaktoren und Pathophysiologie

Die Arteriosklerose spielt bei der Entstehung der PAVK eine tragende Rolle.

Die Bezeichnung Arteriosklerose stellt einen Oberbegriff für mehrere Arterienerkrankungen dar, die häufig alle in eine gemeinsame Endstrecke mit Wandverdickung, Elastizitätsverlust und schließlich Lumeneinengung münden können. Zu nennen sind hier die Atherosklerose, Mönckeberg-Mediaverkalkung und Arteriolosklerose (Böcker und Heitz, 2012).

Die Atherosklerose ist die wichtigste Form und wird im deutschen Sprachgebrauch häufig mit der Arteriosklerose gleichgesetzt (Böcker und Heitz, 2012).

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) handelt es sich bei der Atherosklerose um eine „variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“ (Böcker und Heitz, 2012) übersetzt aus (World Health Organization, 1958). Dabei sind meist die elastischen, großen und mittelgroßen Arterien betroffen (Böcker und Heitz, 2012).

Pathophysiologisch läuft die Atherosklerose in mehreren Phasen ab:

Am Anfang steht eine endotheliale Dysfunktion, die durch Bluthochdruck, Nikotin, Immunmechanismen, hämodynamische Faktoren und Hyperlipidämie verursacht werden kann. Low-density-Lipoproteine (LDL) können dadurch in die Intima der geschädigten Gefäße gelangen und oxidiert werden. Dies stört die Stickstoffmonoxid-Bildung der Endothelzellen, wodurch eine Vasodilatation erschwert wird. Darüber hinaus kommt es zu einer Entzündungsreaktion. Monozyten werden durch Chemotaxis angezogen und wandeln sich in Makrophagen um. Neben diesem lokalen Prozess kommt es auch zu einer systemischen Antwort, die mit einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Plasma einhergeht. LDL wird in der Intima durch reaktive Sauerstoffspezies zu hoch oxidiertem LDL verändert, das dann über Scavenger-Rezeptoren in die Makrophagen aufgenommen wird. Dadurch entstehen sogenannte Schaumzellen. Eingewanderte Lymphozyten und die Makrophagen produzieren chemotaktische Stoffe und Entzündungsmediatoren, die die Einwanderung von glatten Muskelzellen und deren Proliferation begünstigt. Dabei spielt auch das Homozystein eine Rolle. Mit der Zeit entsteht eine fibröse Plaque. Diese wird zusehends instabil und kann rupturieren. Als Folge bildet sich ein Thrombus, der das Gefäß stenosieren oder komplett verschließen kann (Böcker und

Heitz, 2012). Gewisse Risikofaktoren begünstigen das Auftreten und die Progression der Atherosklerose und damit auch der PAVK (Böcker und Heitz, 2012). Hervorzuheben sind dabei das Rauchen, der Diabetes mellitus (DM), das Alter, die Hypertonie und Dyslipidämie (Norgren et al., 2007). Außerdem weisen weitere Faktoren einen wichtigen Zusammenhang mit der PAVK auf. Zu diesen zählen die chronische Niereninsuffizienz (NI), die Hyperhomocysteinämie und inflammatorische Marker (CRP, Fibrinogen) (Norgren et al., 2007).

1.3.1 Das Rauchen

Bereits 1911 erkannte Erb et al. den Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der PAVK. Unter seinen IC-Patienten fanden sich 3-mal häufiger Raucher als Nicht-Raucher (Erb W.; Widmer et al., op. 1981). Die Basler Studie konnte hierbei eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Rauchen und der Entstehung einer PAVK feststellen (Widmer et al., op. 1981). Die PAVK tritt bei Rauchern verglichen mit Nicht-Rauchern im Schnitt 10 Jahre früher auf (Norgren et al., 2007). Starke Raucher haben laut der 2. Auflage des „*Trans-Atlantic Inter-Society Document on Management of Peripheral Arterial Disease*“ (TASC II) ein vierfach erhöhtes Risiko eine IC zu entwickeln. Wird mit dem Rauchen aufgehört, sinkt die Inzidenz und Progredienz einer PAVK (Willigendael et al., 2004; Norgren et al., 2007). In der deutschen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der PAVK wird das Rauchen als wichtigster Risikofaktor der PAVK angeführt (H. Lawall et al., 2015). Dabei besteht eine Assoziation zwischen der Anzahl der gerauchten Zigaretten, dem PAVK-Schweregrad, der Amputationsrate und der Mortalität (Hirsch et al., 1997).

1.3.2 Diabetes mellitus

Zahlreiche epidemiologische Studien haben eine starke Assoziation zwischen dem DM und der PAVK feststellen können (Diehm et al., 2004; Selvin und Erlinger, 2004). Dabei reicht bereits ein erhöhter Blutzuckerspiegel bzw. eine Insulinresistenz aus, um das Risiko für eine PAVK um ein Vielfaches zu steigern (Muntner et al., 2005). Jede Steigerung des HbA1c Wertes um ein 1%, erhöht das PAVK-Risiko um 28% (Adler et al., 2002). Der Krankheitsverlauf einer PAVK ist bei Diabetikern wesentlich aggressiver. Große Gefäße werden schon sehr früh in Mitleidenschaft gezogen. Außerdem kommt es zu einer symmetrischen Neuropathie. Letztere führt zu einer erhöhten Verletzungsanfälligkeit, die wiederum wegen der schlechten Durchblutungsverhältnisse zu schwerabheilenden Infektionen führt. Aus diesem Grund ist die Amputationsrate bei Diabetikern sehr hoch (American Diabetes Association, 2003; Norgren et al., 2007). Der Pathomechanismus für die Entstehung einer PAVK bei DM ist noch nicht gänzlich verstanden. Zusammenfassend führt ein DM zu Veränderungen in der arteriellen Funktion und Struktur, zu einem Anstieg vaskulärer Inflammationen und einer Störung des zellulären Milieus sowie zu Alterationen der Blutzellen und hämostatischer Faktoren (American Diabetes Association, 2003).

1.3.3 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist generell mit kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet. Mehrere epidemiologische Studien ermittelten ein 1,7-2-fach erhöhtes Risiko, bei hypertonen Blutdruckwerten eine PAVK zu entwickeln (Widmer et al., op. 1981; Selvin und Erlinger, 2004; Norgren et al., 2007; H. Lawall et al., 2015). Die Hypertonie verursacht primäre Endothelläsionen in arteriellen Gefäßen, die, neben anderen Faktoren, die Voraussetzungen für das Fortschreiten einer Atherosklerose bedeuten können (Böcker und Heitz, 2012).

1.3.4 Dyslipidämie

Laut TASC II-Dokument führt ein erhöhter Gesamtcholesterolspiegel im Blut von >7 mmol/l zu einer Verdopplung der Inzidenz der IC (Norgren et al., 2007). Senti et al. konnten ebenfalls einen Zusammenhang der Dyslipidämie mit der PAVK feststellen (Sentí et al., 1992). Andere Studien wiederum sahen hier keine Assoziation (Selvin und Erlinger, 2004; Norgren et al., 2007).

1.3.5 Alter

Im Alter steigt die Prävalenz der PAVK deutlich an (Selvin und Erlinger, 2004). Laut Cirqui et al. erhöht sich das Risiko ab einem Alter von >75 Jahren auf das 8-fache, eine PAVK zu entwickeln (Criqui et al., 1985). Das Alter stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar.

In Abbildung 4 ist die mittlere Prävalenz der symptomatischen PAVK in verschiedenen Altersgruppen dargestellt.

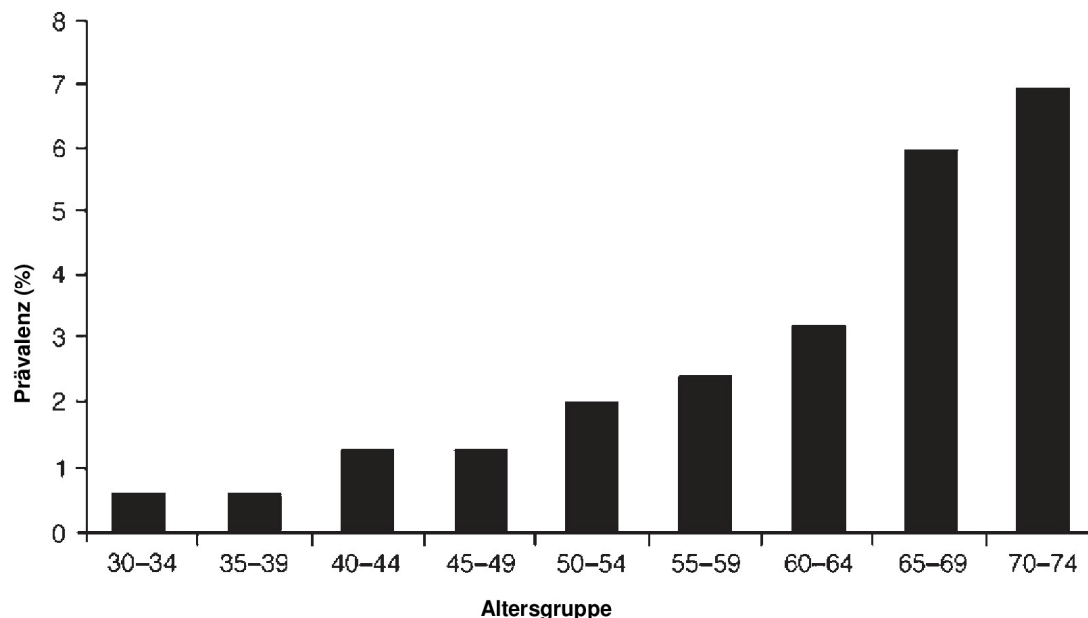


Abbildung 4: Mittlere Prävalenz der symptomatischen PAVK in verschiedenen Altersgruppen (Norgren et al., 2007)

1.3.6 Sonstige Risikofaktoren

In einigen Studien konnte eine erhöhte Prävalenz der PAVK in bestimmten ethnischen Gruppen festgestellt werden. So waren Afroamerikaner häufiger betroffen als Personen mit weißer Hautfarbe (Kullo et al., 2003; Selvin und Erlinger, 2004). In Bezug auf Geschlechtsunterschiede zeigte sich, dass in den jüngeren Altersgruppen eher eine Prädominanz der PAVK beim männlichen Geschlecht vorherrscht. Das Verhältnis männlich zu weiblich beträgt bei der IC 1:1 bis 2:1 und steigt für die CLI bis auf 3:1 an. In anderen Studien ergab sich jedoch ein ausgeglicheneres Verhältnis bei der PAVK bis hin zu einer leichten Dominanz des weiblichen Geschlechts (Norgren et al., 2007). Einige Studien zeigten, dass ein erhöhtes CRP ein Prädiktor für die Entwicklung einer symptomatischen PAVK sein könnte (Ridker et al., 2001; Norgren et al., 2007). Eine Hyperhomocysteinämie war vermehrt in der Population von Gefäßkranken vorhanden. Es konnte gezeigt werden, dass eine Hyperhomocysteinämie ein Risikofaktor für die PAVK sein könnte (Norgren et al., 2007). Auch eine chronische NI scheint mit der PAVK unabhängig assoziiert zu sein (O'Hare et al., 2004; Norgren et al., 2007). Abbildung 5 zeigt die Odds Ratio (OR)-Bereiche der Risikofaktoren für eine PAVK.

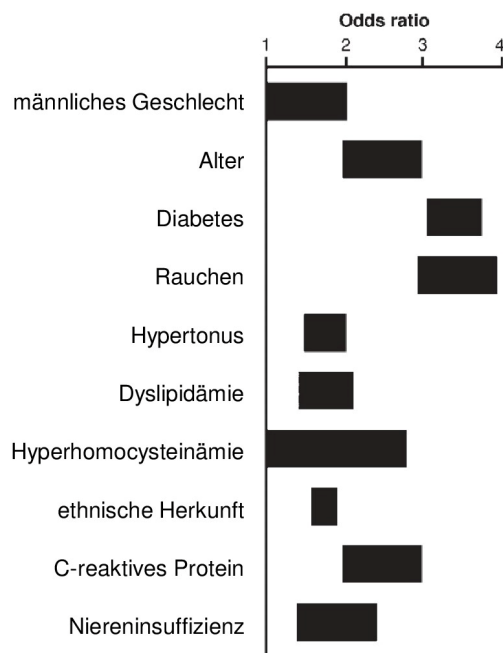


Abbildung 5: Odds Ratio-Bereiche der Risikofaktoren für eine PAVK (Norgren et al., 2007)

1.4 Klinik

Die klinische Präsentation der PAVK ist abhängig vom Grad der Durchblutungsstörung. Für die klinische Stadieneinteilung bedient man sich im europäischen Raum der Klassifikation nach Fontaine (Fontaine et al., 1954) und im angloamerikanischen Raum der Einteilung nach Rutherford (Rutherford et al., 1997) (Tabelle 2).

Fontaine-Stadien		Rutherford-Kategorien		
I	asymptomatisch	0	asymptomatisch	Claudicatio intermittens
IIa	Gehstrecke >200 Meter	1	mild	
IIb	Gehstrecke <200 Meter	2	moderat	
		3	schwer	
III	Ruheschmerzen	4	Ruheschmerzen	kritische Extremitätenischämie
IV	Gangrän	5	kleinflächige Nekrose	
		6	großflächige Nekrose	

Tabelle 2: Unterschiedliche Stadien der PAVK nach Fontaine und Rutherford (Fontaine et al., 1954; Rutherford et al., 1997)

1.5 Diagnostik

1.5.1 Anamnese

Die Erhebung der Anamnese ist einer der wichtigsten Elemente auf dem Weg zur Diagnose der PAVK.

Dabei liegt ein besonderes Augenmerk auf der Beschreibung der Beschwerden, die der Patient unter Belastung oder sogar in Ruhe angibt. Das „klassische Symptom“ der PAVK, die IC, ist definiert als Schmerzen, die unter Anstrengung typischerweise im Bereich der Wade aber auch im Gesäß und Oberschenkel auftreten können und in Ruhe innerhalb von wenigen Minuten wieder verschwinden (H. Lawall et al., 2015). Allerdings gilt es zu beachten, dass einige PAVK-Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen keine typische IC-Symptomatik aufweisen. Dies sind beispielsweise leistungseinschränkende Erkrankungen (KHK, pulmonale Erkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates etc.), die das Gehen erheblich erschweren oder gar verhindern oder solche Erkrankungen, die eine adäquate Schmerzempfindung unmöglich machen (z.B. diabetische Neuropathie). Der Patient kann aber auch wegen schlechter Kondition nicht in der Lage sein, sich bis zur Schmerzgrenze zu belasten. Um falsche Schlussfolgerungen zu vermeiden, sollten daher immer Gründe, die das Gehen beeinträchtigen oder eine IC verschleiern könnten, erfragt werden (Norgren et al., 2007). Für die klinische Einteilung der PAVK ist es wichtig, die noch schmerzfreie Gehstrecke sowie das Vorhandensein eines Ruheschmerzes zu ermitteln. Außerdem muss hinsichtlich invasiver Behandlungsoptionen die Beeinflussung der Lebensqualität des Patienten bekannt sein (Norgren et al., 2007). Ebenfalls von Interesse sind Erkrankungen, die auf eine PAVK hindeuten (KHK, cerebrovaskuläre Erkrankungen) sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren.

1.5.2 Klinische Untersuchung

Bei der Inspektion des Patienten sollte besonders auf chronische Wunden (Ulcus, Gangrän) der Beine und Füße geachtet werden, die auf eine CLI hinweisen können.

Sehr wichtig ist die Erhebung des Pulsstatus beider Beine. Eine Abschwächung oder ein Fehlen von Pulsen im Seitenvergleich kann auf eine arterielle Stenose oder Okklusion hindeuten (H. Lawall et al., 2015).

Zur Beurteilung der Hautdurchblutung als Hinweis auf eine PAVK hat sich die einfach durchzuführende Lagerungsprobe nach Ratschow bewährt:

Hierbei muss der auf dem Rücken liegende Patient die Beine in die Vertikale anheben und für 2-5 Minuten kreisende Bewegungen in den Sprunggelenken durchführen. Währenddessen achtet der Untersucher auf ein Abblassen der Zehen und Füße und auf das Auftreten einer Schmerzsymptomatik. Danach wird der Patient gebeten, sich aufzusetzen und die Beine herabhängen zu lassen. Jetzt werden Venenfüllung und Rötung der Extremität beurteilt. Ein Normalbefund liegt vor, wenn über längere Zeit mit angehobenen Beinen kreisende Bewegungen ohne Schmerzen oder sichtbares Abblassen der Extremität ausgeführt werden können. Nachdem sich der Patient aufgesetzt hat, tritt seitengleich nach ca. 5-10 Sekunden eine Rötung (reaktive Hyperämie) auf. Die Venen füllen sich innerhalb von 15 Sekunden. Ein pathologischer Befund liegt vor, wenn es beim Kreisen der Beine zu einem schnellen Abblassen der Beine kommt und ein ischämischer Muskelschmerz auftritt. Im Sitzen zeigt sich dann die Rötung verzögert (>10 Sekunden), auch die Venenfüllung findet langsamer statt (>15 Sekunden) (Seiderer et al., 2003).

Um eine fragliche IC-Symptomatik zu objektivieren und den Verlauf einer PAVK zu kontrollieren, eignet sich die Laufbandergometrie. Dabei wird zunächst der ABI im Ruhezustand bestimmt. Anschließend führt man einen Belastungstest unter standardisierten Bedingungen (12% Steigung, 3,2 km/h) auf einem Laufband durch. Gemessen werden die maximale schmerzfremde Gehstrecke, die Gehzeit und der ABI nach Anstrengung. Sinkt der Knöchelverschlussdruckindex nach Belastung um mehr als 20% ab, ist dies für eine PAVK beweisend (Rose, 2000; H. Lawall et al., 2015). Neben der Untersuchung der unteren Extremitäten ist es wichtig, auch das übrige kardiovaskuläre System im Ganzen palpatorisch und auskultatorisch zu beurteilen (Norgren et al., 2007; Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin, 2009).

1.5.3 Bestimmung des ABI

Der ABI bietet eine sensitive Methode, um eine PAVK zu diagnostizieren.

Zur Bestimmung des ABI muss der Patient vorher mindestens 10 Minuten geruht haben. Zum einen misst man den systolischen Knöchelarteriendruck jeweils für das rechte und linke Bein. Üblicherweise benutzt man dazu eine 10-12 cm breite Blutdruckmanschette, die über dem Knöchel angebracht wird, und eine 8-10 MHz Dopplersonde, mit deren Hilfe man den systolischen Blutdruck der A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis bestimmt. Zum anderen erhebt man den systolischen Blutdruck beider Armarterien nach der Riva Rocci-Methode (Norgren et al., 2007; H. Lawall et al., 2015).

Der ABI errechnet sich folgendermaßen (H. Lawall et al., 2015):

$$\frac{\text{niedrigster Knöchelarteriendruck}}{\text{mittlerer Arteriendruck}} = \text{ABI}$$

Heutzutage hat sich die Verwendung des niedrigsten Fußarteriendruckwertes zur Berechnung des ABI etabliert. In früheren Studien wurde der höhere Wert zur Berechnung herangezogen (H. Lawall et al., 2015).

Mit einer Sensitivität von 95% und einer Spezifität von annähernd 100% detektiert der ABI-Test ab einem Wert von $\leq 0,9$ das Vorliegen einer PAVK (Norgren et al., 2007). In Tabelle 3 wird die Bedeutung verschiedener ABI-Werte illustriert.

ABI-Wert	Schweregrad der PAVK
>1,3	Falsch hohe Werte (V.a. Mediasklerose)
>0,9	Normalbefund
0,75 - 0,9	Leichte PAVK
0,5 - 0,75	Mittelschwere PAVK
<0,5	Schwere PAVK (kritische Ischämie)

ABI: Ankle-Brachial-Index (Knöchel-Arm-Index); PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; V.a.: Verdacht auf

Tabelle 3: Bedeutung der ABI-Werte (H. Lawall et al., 2015)

Es kann durchaus vorkommen, dass sich für den ABI falsch hohe Werte von $>1,3$ ergeben. Dies kommt zustande, da sich in manchen Fällen wegen einer Gefäßwandsklerose (Mediasklerose) die Beinarterien nur noch schwer oder gar nicht mehr komprimieren lassen. Das ist vor allem bei DM und NI der Fall (Norgren et al., 2007). Trifft dies zu, so muss man auf andere Methoden, wie die Zehenverschlussdruckmessung, die Doppler-Kurvenanalyse und die transkutanen O_2 -Messung ausweichen (Norgren et al., 2007).

Neben der Bedeutung für die Diagnose der PAVK ist der ABI auch ein wichtiger prognostischer Indikator für die kardiovaskuläre Mortalität. Je niedriger der ABI ($<0,9$), desto höher das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben (Diehm et al., 2006).

1.5.4 Bildgebung

Ziel der Bildgebung bei der PAVK ist es, Gefäßveränderungen zu visualisieren, um dann anhand der Morphologie die Indikation für eine interventionelle oder offen-chirurgische Therapie stellen zu können. Dabei stehen mehrere Verfahren zur Auswahl:

Als bildgebende Methode der ersten Wahl hat sich die farbcodierte Duplexsonographie (FKDS) der Gefäße in allen Bereichen der Gefäßchirurgie etabliert. Bezogen auf die PAVK nimmt sie eine wichtige Rolle bei der Diagnostik und Therapieplanung ein. Ein enormer Vorteil dieser Methode ist die fehlende Invasivität, universelle Verfügbarkeit, beliebige Wiederholbarkeit und Unschädlichkeit. Nachteilig ist die starke Abhängigkeit der Untersuchung von der Erfahrung der durchführenden Person (Collins et al., 2007; Schlager et al., 2007).

Als diagnostisches und zugleich therapeutisch einsetzbares Verfahren ist die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) bis heute der Goldstandard der Gefäßdarstellung. Diese invasive Methode birgt jedoch einige Gefahren in sich. So kann es zu Komplikationen wie Kontrastmittelunverträglichkeit, Hämatomen, Fisteln und Aneurysmen kommen. Deswegen wird die DSA im diagnostischen Bereich immer mehr durch nicht-invasive Verfahren verdrängt, die ebenfalls eine sehr hohe Genauigkeit aufweisen. Zu nennen sind hier die Duplexsonographie, die computertomographische Angiographie (CTA) und die Magnetresonanz-Angiographie (MRA). Den anderen Methoden überlegen ist die DSA durch ihre

Genauigkeit bei der Erkennung von In-Stent-Stenosen und durch die Kombinationsmöglichkeit von Diagnostik und Therapie (H. Lawall et al., 2015).

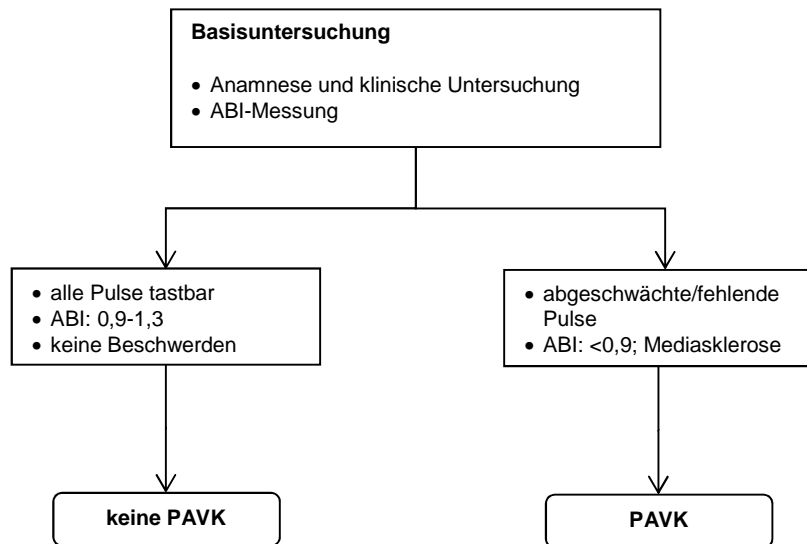
Bei der CTA handelt es sich um ein nicht-invasives Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität. Nachteilig sind jedoch die hohe Strahlenbelastung, die Nephrotoxizität des jodhaltigen Kontrastmittels sowie die Gefahr einer jodinduzierten Hyperthyreose durch letzteres. Weitere Nachteile sind die schlechte Beurteilbarkeit von kalzifizierten Stenosen dünner Gefäße und die teilweise aufwändige Bildbearbeitung. Zu den Vorteilen zählen eine sehr gute multiplanare und dreidimensionale Darstellung der Beinarterien und der umliegenden Strukturen. Die CTA stellt daher ein wichtiges Verfahren dar, um eine PAVK zu diagnostizieren und gefäßchirurgische Maßnahmen planen zu können (H. Lawall et al., 2015).

Ein weiteres nicht invasives Verfahren mit hoher Sensitivität und Spezifität ist die MRA. Sie kann mit den üblichen Magnetresonanztomographen unter Mithilfe von Oberflächenspulen und dreidimensionalen Gradientenechosequenzen sehr gute dreidimensionale Gefäßdarstellungen liefern (Collins et al., 2007). Die Beinarterien werden durch die sogenannte kontrastmittelverstärkte MRA (ceMRA) dargestellt, die dem Prinzip der DSA folgt. Dabei wird zuerst eine Nativaufnahme der drei Gefäßregionen der Beine (aortoiliacal, femoral, crural) hergestellt. Anschließend werden dieselben Aufnahmen mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel gemacht und voneinander subtrahiert. Die dadurch errechneten Bilder benötigen keine Nachbearbeitung. Insgesamt dauert diese Untersuchung etwa 30 Minuten (H. Lawall et al., 2015). Von großem Vorteil bei dieser Methode ist die schnelle Erzeugung sehr guter Bilder ohne Strahlenbelastung und ohne nephrotoxischem Kontrastmittel. Ein Nachteil dieses Verfahrens, wie bei der CTA auch, ist die schlechte Beurteilbarkeit kleinerer Gefäße. Kontraindikationen stellen Herzschrittmacher und magnetische Implantate dar. Durch die Applikation des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels besteht vor allem bei Diabetikern und Dialysepatienten das Risiko für eine nephrogene systemische Fibrose (H. Lawall et al., 2015). Wegen der genannten Vorteile der MRA ist sie inzwischen in vielen Kliniken zum Goldstandard geworden. Abbildung 6 zeigt beispielhaft ein MRA-Bild eines beidseitigen Verschlusses der A. femoralis superficialis. In Abbildung 7 ist der Algorithmus zur Diagnostik der PAVK dargestellt

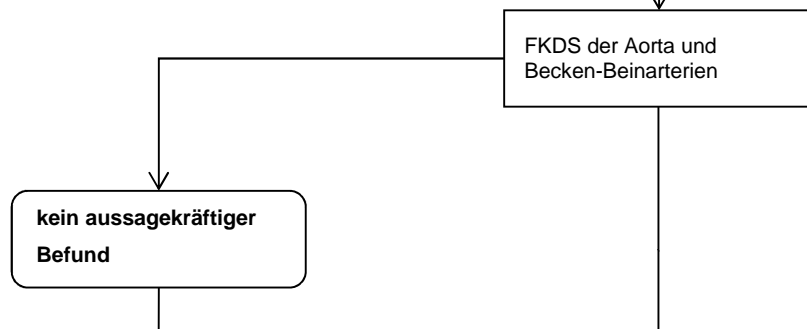


Abbildung 6: Beispiel einer MRA der unteren Extremität mit beidseitigem Verschluss der A. femoralis superficialis (Zimmermann, 2013)

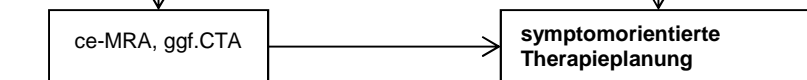
1. Schritt



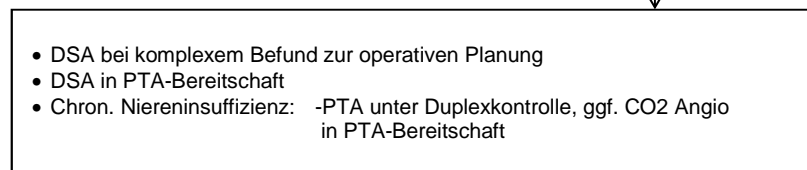
2. Schritt



3. Schritt



4. Schritt



ce-MRA: kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie; CTA: computertomographische Angiographie; FKDS: farbcodierte Duplex-Sonographie; PTA: perkutane transluminale Angioplastie

Abbildung 7: Algorithmus zur Diagnostik der PAVK (H. Lawall et al., 2015)

1.6 Morphologische Klassifikation

Die am weitesten verbreitete Einteilung zur Klassifikation von Gefäßläsionen der aortoiliakalen und femoropoplitealen Strombahn ist das „Transatlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease“ Dokument aus dem Jahre 2007 (TASC II) (erste Version TASC I aus dem Jahre 2000) (Norgren et al., 2007).

Im infrapoplitealen Bereich eignet sich die Einteilung des „Joint Council of the Society for Vascular Surgery“(SVS) und der „International Society for Cardiovascular Surgery Scoring System“ (Rutherford et al., 1997).

In der TASC II-Klassifikation werden die Läsionen (Stenosen und Okklusionen) anhand ihrer Länge, Anzahl und ihrer Lokalisation in unterschiedliche Schweregrade (A-D) eingeteilt, wobei A der leichteste und D der schwerste Grad ist (siehe Tabelle 4 und 5) (Rutherford et al., 1997; Norgren et al., 2007).

Die oben genannte Einteilung für den infrapoplitealen Bereich beschreibt durch Zahlenwerte den Stenosierungsgrad jeder einzelnen der drei Unterschenkelarterien. (Minimaler Wert: 0 = keine relevante Stenose, Maximaler Wert: 3 = kompletter Verschluss). Das Bewertungsergebnis wird folgendermaßen berechnet: Summe der Zahlenwerte aller drei Unterschenkelarterien plus 1. Als Ergebnis erhält man Werte zwischen 1 und 10 (1 = vollständiger 3-Gefäßabstrom, 10 = Verschluss aller Unterschenkelarterien) (siehe Tabelle 6) (Rutherford et al., 1997).

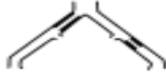
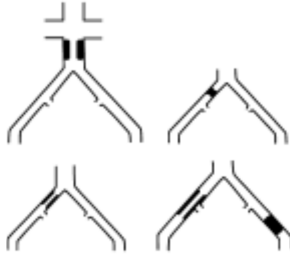


aortoiliakal	
TASC A	 <ul style="list-style-type: none"> • Ein- oder beidseitige Stenose der A. iliaca communis • Ein- oder beidseitige kurzstreckige (≤ 3 cm) Einzelstenose der A. iliaca externa
TASC B	 <ul style="list-style-type: none"> • Kurzstreckige (≤ 3 cm) Stenose der infrarenalen Aorta • Einseitiger Verschluss der A. iliaca communis • Einzelne oder Mehrfachstenose von insgesamt 3-10 cm unter Einbeziehung der A. iliaca externa, aber nicht bis in die A. femoralis communis reichend • Einseitiger Verschluss der A. iliaca externa ohne Einbeziehung der Abgänge der A. iliaca interna oder A. femoralis communis
TASC C	 <ul style="list-style-type: none"> • Bilateraler Verschluss der A. iliaca communis • Bilaterale Stenose der A. iliaca externa von 3-10 cm Länge aber nicht bis in die A. femoralis reichend • Unilaterale Stenose der A. iliaca externa, die bis in die A. femoralis communis reicht • Unilateraler Verschluss der A. iliaca externa, der die Abgänge der Aa. iliaca interna und/oder femoralis einbezieht • Stark verkalkter einseitiger Verschluss der A. iliaca externa mit oder ohne Beteiligung der Abgänge von A iliaca interna und/oder A. femoralis communis
TASC D	 <ul style="list-style-type: none"> • Infrarenaler, aortoiliakaler Verschluss • Diffuse behandlungsbedürftige Erkrankung der Aorta und beider Iliakalarterien • Diffuse multiple Stenosen der A. iliaca communis, A. iliaca externa und A. femoralis communis einer Seite • Unilateraler Verschluss der A. iliaca communis und A. iliaca externa • Bilateraler Verschluss der A. iliaca externa • Behandlungsbedürftige Iliakalarterienstenosen bei Pat. mit Bauchaorten-aneurysma, bei denen kein Endograft eingesetzt werden kann, oder andere Läsionen, bei denen eine offene aortale oder iliakale Operation erforderlich ist

Tabelle 4: TASC II-Klassifikation von vaskulären Stenosen / Okklusionen – aortoiliakeles Segment (Norgren et al., 2007)

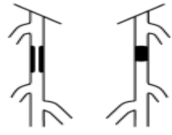
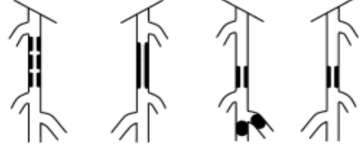

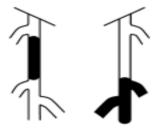
femoropopliteal	
TASC A	 <ul style="list-style-type: none"> • Singuläre Stenose ≤ 10 cm lang • Singuläre Okklusion ≤ 5 cm lang
TASC B	 <ul style="list-style-type: none"> • Multiple Läsionen (Stenosen oder Okklusionen) von jeweils ≤ 5 cm • Singuläre Stenose oder Okklusion ≤ 15 cm ohne Einbeziehung der infragenikulären Abschnitts der A. poplitea • Singuläre oder multiple Läsionen ohne durchgängige tibiale Gefäße zur Verbesserung des Einstroms in einen distalen Bypass • Stark verkalkte Okklusion ≤ 5 cm lang • Singuläre Poplitealstenose
TASC C	 <ul style="list-style-type: none"> • Multiple Stenosen oder Okklusionen von insgesamt >15 cm Länge mit oder ohne starker Verkalkung • Behandlungsbedürftige Rezidivstenosen oder –okklusionen nach zwei endovaskulären Interventionen
TASC D	 <ul style="list-style-type: none"> • Chronische Okklusionen der kompletten A. femoralis communis oder der A. femoralis superficialis (>20 cm, unter Beteiligung der A. poplitea) • Chronische Okklusionen der kompletten A. poplitea und der proximalen Trifurkationsgefäße

Tabelle 5: TASC II-Klassifikation von vaskulären Stenosen / Okklusionen – femoropopliteales Segment (Norgren et al., 2007)

pro Gefäß vergebene Punktzahl					
Ausmaß des Verschlusses	3	2.5	2	1	0
Hauptabstromgefäß	Gesamter Verlauf Verschluss	<1/2 Länge verschlossen, sichtbare Kollateralen	50% bis 99% größte Stenose	20% bis 49% größte Stenose	<20% größte Stenose

Tabelle 6: Gewichtung der einzelnen Unterschenkelarterien (drei Gefäße) bezüglich ihres Stenosegrades (Rutherford et al., 1997)

1.7 Therapie

Die Zielsetzung der Behandlung von PAVK-Patienten ist abhängig vom Erkrankungsstadium. Im Stadium I nach Fontaine ist das klare Ziel, eine Verschlechterung der Erkrankung durch Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren zu verhindern. Die Zielsetzung im Stadium der IC (Fontaine II a und b) ist es, die Symptome zu verbessern, die schmerzfreie Gehstrecke zu erweitern und die Mobilität zu erhalten, um die Lebensqualität des Patienten zu optimieren. Das Stadium der CLI (Fontaine III und IV) steht ganz im Zeichen der Vermeidung einer Amputation, der Abheilung von Ulcera, der Prävention bzw. Behandlung von Infektionen sowie der Schmerzbekämpfung (Hirsch et al., 2006; Norgren et al., 2007; H. Lawall et al., 2015).

Als Behandlungsmethoden stehen, neben der konservativen Therapie, endovaskuläre und chirurgische Verfahren zur Verfügung. Diese werden dem Stadium und Patientenwunsch entsprechend eingesetzt (Norgren et al., 2007).

1.7.1 Konservative Therapie

1.7.1.1 Reduktion der Risikofaktoren

In allen Stadien der PAVK ist die Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren im Sinne einer Sekundärprophylaxe obligat. Dies bedeutet absolute Nikotinkarenz, eine Reduktion von Übergewicht, die Behandlung einer Hypercholesterinämie, eines DM und einer Hypertonie (Ouriel, 2001; Hirsch et al., 2006; Norgren et al., 2007). Die

Möglichkeiten zur medikamentösen Therapie arteriosklerotischer Risikofaktoren werden in Tabelle 7 aufgeführt.

Therapie	Wirkstoff	Effekt auf die Morbidität und Mortalität	Effekt auf die PAVK	Effekt auf die Gehleistung	Effekt auf den ABI
Nikotinstopp		Reduktion kardiovaskulärer Mortalität			
Cholesterin-Senkung (Ziel: LDL-Cholesterin <100mg/dl)	Statin	12% Reduktion der Gesamtsterblichkeit	38% Reduktion der Inzidenz der IC	63% Steigerung der schmerzfreen Gehstrecke nach 1-jähriger Behandlung	
	Simvastatin	17% Reduktion der vaskulären Mortalität			
	Atorvastatin	24% Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen Reduktion nicht tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse			
Blutdruck-senkung (Ziel: <140/90mmHg, bei DM /NI: <130/80mmHg)	β-Blocker	53% Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse		24% Verbesserung der schmerzfreen Gehstrecke 17,5% Verbesserung der maximalen Gehstrecke	Anstieg des ABI von 0,59 auf 0,64
	ACE-Hemmer	22% Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse			
Diabetes-therapie (Ziel: HbA1c <7%)		17% Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse	25% Reduktion einer Major-amputation		
Plättchen-hemmung	ASS	23% kardiovaskuläre Risikoreduktion	54% Reduktion peripherer Revaskularisation		
	Clopidogrel	24% Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse			

DM=Diabetes mellitus, NI=Niereninsuffizienz, ASS=Acetylsalicylsäure, LDL=Low-Density-Lipoprotein

Tabelle 7: Sekundärprävention bei PAVK und klinischer Nutzen (Adler et al., 2002; Chobanian, 2003; Kjeldsen, 2004; Bendermacher et al., 2005; Hirsch et al., 2006; Norgren et al., 2007; Rydén et al., 2007; H. Lawall et al., 2015)

1.7.1.2 Konservative Therapie der IC

Im Stadium der IC (Fontaine II) soll laut Leitlinien zunächst durch Gehtraining versucht werden, die Symptome der PAVK zu bekämpfen. Dabei ist die Leistungsfähigkeit der oft multimorbiden Patienten zu berücksichtigen. Nicht selten ist ein Gehtraining wegen kardiologischen, pulmonalen, orthopädischen und/oder neurologischen Defiziten nur eingeschränkt oder überhaupt nicht möglich (Hiatt, 2001; Steinacker J, 2002; H. Lawall et al., 2015). Hierbei eignet sich am besten ein überwachtes, strukturiertes Gehtraining über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (H. Lawall et al., 2015) sowie ein eigenständiges, tägliches Intervalltraining, welches bis zum Belastungsschmerz durchgeführt werden sollte (Gardner et al., 2001). In Studien konnte der Nutzen des Gefäßtrainings belegt werden, der sich in einer Steigerung der Gehleistung und einer Schmerzlinderung zeigte (Hiatt et al., 1994). Dabei kann das Gehtraining ebenso effektiv sein, wie eine Gefäßintervention. Studien zeigten, dass das Langzeitergebnis von alleinigen Gefäßinterventionen im Vergleich zum Gehtraining nicht besser ist (Schulte K., 2004).

Eine medikamentöse Therapie der IC-Beschwerden mit vasoaktiven Substanzen sollte erst bei einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, einer Gehstrecke unter 200 m und, wenn ein Gehtraining nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden kann, erfolgen (H. Lawall et al., 2015)

Treffen diese Kriterien zu, so sind die Medikamente Cilostazol und Naftidrofuryl die Therapie der Wahl. Ein Gehstrecken verbessernder Effekt ist bei Cilostazol für eine Behandlung von 6 Monaten und bei Naftidrofuryl von 12 Monaten nachgewiesen (Boccalon et al., 2001; Regensteiner et al., 2002; Hiatt, 2005; Robless et al., 2008). Tritt nach 3 Monaten keine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke ein, sollte die medikamentöse Therapie eingestellt werden. Ansonsten ist sie für insgesamt 6-12 Monate fortzuführen (H. Lawall et al., 2015).

Bei dem Wirkstoff Cilostazol handelt es sich um einen Phosphodiesterase-III-Inhibitor, der vasodilatatorisch, metabolisch und Thrombozyten hemmend wirkt (Hiatt, 2001; Hirsch et al., 2006; Norgren et al., 2007).

Naftidrofuryl ist ein 5-Hydroxytryptamine Typ 2 Antagonist, dessen Wirkung in der Optimierung des Muskelstoffwechsels und in der Hemmung der Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation bestehen soll (Hiatt, 2001; Hirsch et al., 2006; Norgren et al., 2007).

1.7.1.3 Konservative Therapie bei CLI

Die primäre Behandlungsstrategie bei der CLI stellen Maßnahmen zur Revaskularisation dar.

Die konservative Therapie soll durch eine Optimierung der Rahmenbedingungen die revaskularisierenden Maßnahmen unterstützen. Hier hat die Schmerzbekämpfung, die antibiotische Infektionsbehandlung sowie die Optimierung der kardialen und pulmonalen Situation einen hohen Stellenwert (Norgren et al., 2007; H. Lawall et al., 2015). Nach Ausschöpfung aller interventioneller oder chirurgischer Revaskularisationsmaßnahmen kann die medikamentöse Behandlung mit Prostaglandinen indiziert sein (Hirsch et al., 2006; Rydén et al., 2007). Diese stellt allerdings keine Behandlungsalternative zur Revaskularisation dar (H. Lawall et al., 2015). Dennoch konnte gezeigt werden, dass durch Gabe von Prostaglandinen in bestimmten Fällen die Amputationsrate gesenkt und die Abheilung von Ulcera verbessert werden kann (Stiegler et al., 1992; Loosemore et al., 1994; Creutzig et al., 2004).

1.7.2 Endovaskuläre und chirurgische Therapie

Bevor die Indikation zu einer invasiven Therapie gestellt wird, muss der individuelle Patientenwille eruiert werden (H. Lawall et al., 2015). Danach sollte ein interdisziplinärer Konsens unter Abwägung von Nutzen und Risiko vorausgehen (Jämsén et al., 2003; Kudo et al., 2006; H. Lawall et al., 2015). Im Stadium II nach Fontaine kann, unter Berücksichtigung des Grades der Lebens Einschränkung, bereits ein invasives Verfahren zur Revaskularisierung angewandt werden. Im Stadium III und IV sollte dies in jeden Fall stattfinden (Norgren et al., 2007). Grundsätzlich gibt es zwei Verfahren zur invasiven Therapie: den endovaskulären und offen-chirurgischen Therapieansatz. Beide Verfahren können sowohl konkurrierend, als auch komplementär im Rahmen von Hybrideingriffen eingesetzt werden. Das TASC II- Dokument empfiehlt für TASC A-Läsionen eine primär endovaskuläre Therapie und für TASC D-Läsionen eine primär chirurgische Revaskularisation. Auf Grundlage von Berichten und Expertenmeinungen schlägt das TASC II-Dokument für TASC B-Läsionen eine bevorzugt endovaskuläre- und für

TASC C-Läsionen eine bevorzugt offen-chirurgische Therapie vor (Tabelle 8). Dies entspricht dem schlechtesten Empfehlungsniveau C (Norgren et al., 2007).

TASC A-Läsionen	primär endovaskulär
TASC B-Läsionen	bevorzugt endovaskulär
TASC C-Läsionen	bevorzugt chirurgisch
TASC D-Läsionen	primär chirurgische

Tabelle 8: Behandlungsempfehlungen laut TASC II (Norgren et al., 2007)

Die Entscheidung für eine Amputation sollte erst fallen, wenn alle revaskularisierenden Maßnahmen ausgeschöpft wurden. Die Wahl der Amputationshöhe erfolgt anhand folgender Kriterien: Aussicht auf Heilung, Rehabilitation und Wiederherstellung der Lebensqualität (Norgren et al., 2007).

Die Indikation für eine Major-Amputation besteht bei einer unkontrollierbaren, lebensbedrohlichen Infektion der entsprechenden Extremität, bei unkontrollierbarem Ruheschmerz und/oder bei einer kompletten Zerstörung des Fußes durch Nekrose (Norgren et al., 2007).

2. Fragestellung und Ziel

Im TASC II-Dokument werden anhand der Schwere und Anzahl von Gefäßläsionen Empfehlungen für endovaskuläre oder chirurgische Behandlungskonzepte gegeben. Allerdings ist das Wissen über das Verteilungsmuster von Gefäßläsionen bei Patienten mit IC und CLI sehr beschränkt. Behandlungsempfehlungen haben teilweise den niedrigsten Evidenzgrad „C“ (Evidenz aus Berichten und Meinungsverlautbarungen von Expertenausschüssen). Aufgrund der schlechten Datenlage sind endgültige, klinische Behandlungsempfehlungen derzeit noch immer nicht sicher möglich und Patienten werden nicht evidenzbasiert behandelt (Zimmermann et al., 2010a). Die vorhandenen Untersuchungen beziehen sich unter Zuhilfenahme der DSA als Bildgebung meist auf Patienten mit CLI oder DM (Haimovici, 1967; Faglia et al., 1998; Jude et al., 2001; Toursarkissian et al., 2002; van der Feen et al., 2002; Graziani et al., 2007; Rueda et al., 2008). Obwohl die MRA in der Diagnostik und Therapieplanung bei Gefäßerkrankungen immer wichtiger wird, gibt es noch keine Studie, die auf die MRA basierend das Verteilungsmuster von Gefäßläsionen untersucht hat. Daten über IC-Patienten fehlen bisher, obwohl diese Patienten den Großteil des Patientenguts mit symptomatischer PAVK ausmachen. In den letzten Jahren konnte eine enorme Zunahme endovaskulärer Eingriffe zur Revaskularisierung beobachtet werden (Eickmeyer et al., 2011). Informationen über das Verteilungsmuster arteriosklerotischer Läsionen der einzelnen klinischen Stadien der PAVK und wie häufig diese potentiell endovaskulär behandelbar sein könnten, fehlen jedoch.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, an einem definierten Patientengut mit einer symptomatischen PAVK folgende Fragestellungen mithilfe der MRA-Bildgebung zu untersuchen:

1. Das Verteilungsmuster vaskulärer Läsionen sowie die Morphologie arteriosklerotischer Gefäßläsionen der unteren Extremitäten, in Abhängigkeit vom klinischen Stadium zu beschreiben.
2. Den Anteil potentiell für einen endovaskulären Therapieansatz geeigneter, unterer Extremitäten für die unterschiedlichen klinischen Stadien der PAVK am Gesamtkollektiv zu bestimmen.

Diese Ergebnisse können neue Forschungsschwerpunkte setzen und als Grundlage für weitere randomisierte Studien dienen, um die zahlenmäßig wichtigsten Subgruppen zu bestimmen. Im Hinblick auf die erneute Überarbeitung des TASC-Dokuments sind diese Informationen sehr wertvoll und könnten zu einer Optimierung der Beurteilung und Behandlung von Gefäßläsionen beitragen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

500 konsekutive Patienten (990 Extremitäten) der Klinik und Poliklinik für Vaskuläre und Endovaskuläre Chirurgie des Klinikums rechts der Isar wurden in dieser retrospektiven, monozentrischen Studie erfasst. Als Einschlusskriterien galten eine symptomatische PAVK (IC oder CLI), der Zeitraum der Behandlung von Januar 2006 bis November 2009 sowie eine MR Angiographie als bildgebendes Verfahren. Bereits wegen der PAVK voroperierte Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden mithilfe des klinikinternen Informationssystems des Klinikums rechts der Isar von der Firma SAP (SAP Deutschland AG und Co. KG, Walldorf) ausfindig gemacht. Auf Grundlage der jeweiligen Patientenakten wurden folgende Patientencharakteristika in eine selbsterstellte Patientendatenbank (Microsoft Excel 2007, Microsoft Germany GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) eingepflegt:

Alter, Geschlecht, Untersuchungsdatum, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonie, Rauchen) sowie der klinische Status der PAVK nach Fontaine.

Des Weiteren wurden anhand der MRA-Aufnahmen das Verteilungsmuster und die Komplexität der Gefäßläsionen beurteilt sowie die Möglichkeit einer endovaskulären Therapie untersucht. Die Ergebnisse der MRA-Bildanalyse wurden unter folgenden Punkten in die Datenbank eingepflegt: Läsionslänge, Läsionsgrad nach TASC II für den aortoiliakalen und femoropoplitealen Bereich, SVS Score für den cruralen Bereich, die Anzahl der durchlässigen Unterschenkelgefäße sowie der betroffenen Gefäßetagen.

Die Textverarbeitung in dieser Arbeit erfolgte mit Microsoft Word 2010 (Microsoft® Office Professional 2010 Version 14.0.7172.5000 (32Bit), Microsoft Germany GmbH, Unterschleißheim, Deutschland). Die Literatur in dieser Arbeit wurde mit dem Programm Citavi® 3.0 (Citavi Team 3.4.0 Campuslizenz, Swiss Academic Software GmbH, Wädenswil, Schweiz) verwaltet.

3.2 MRA Bildgebung und Bildanalyse

Die MRA Bilder wurden mit Hilfe eines 1.5 T Magnetom Superkonduktions-Magneten (Siemens Erlangen, Germany) mit einem beweglichen Tisch und einer Ganzkörperspirale vom cruralen, femoropoplitealen und aortoiliakalen Gefäßgebiet hergestellt. Als Kontrastmittel wurde Gadolinium verwendet. Zwei Untersucher (Florian Arzt und Alexander Zimmermann) bewerteten unter Verwendung des Viewer-Programms Sectra Workstation IDS 5 11.1.P2 (Sectra Imptec AB Linköping, Schweden), ohne Kenntnis klinischer Daten, die MRA-Aufnahmen unabhängig voneinander. Im Falle von Unstimmigkeiten wurde eine endgültige Beurteilung der betreffenden Bilder zur Konsensfindung durchgeführt. Es folgte eine Aufteilung in drei arterielle Gefäßregionen: Aortoiliakal (ai), femoropopliteal (fem) und crural (crur). Die Gefäßläsionen der ai und fem Region wurden anhand der TASC II-Klassifikation eingeteilt. Die Beurteilung der crur Region fand mithilfe der Anzahl der offenen Unterschenkelgefäße und des SVS Scores statt (Rutherford et al., 1997). Mit diesem Score wird der Abstrom der Unterschenkelgefäße bewertet. Ein Wert von 1 entspricht dabei dem optimalen Abfluss und ein Wert von 10 einem nicht mehr vorhandenem Abfluss (Rutherford et al., 1997). Des Weiteren wurde die Anzahl der von arteriosklerotischen Läsionen befallenen Gefäßetagen angegeben. Nicht beurteilbare Gefäßregionen wurden als ND (nicht diagnostizierbar) und solche ohne erkennbare Veränderung als NME (nicht merklich erkrankt) bezeichnet. Zusätzlich wurde die Möglichkeit zur endovaskulären Behandlung der betroffenen Extremitäten für den ai und fem Gefäßbereich getrennt und kombiniert beurteilt. Dabei galten TASC A+B Läsionen und in einer zweiten Auswertung TASC A+B+C Läsionen als endovaskulär behandelbar.

3.3 Statistik

Der Vergleich der Patientencharakteristika (siehe 4.1) und Ergebnisparameter zwischen IC und CLI wurde mit Hilfe des Chi²-Tests für kategoriale Daten und des Student-t-Tests für kontinuierliche Daten durchgeführt. Quantitative Variable wurden mit Hilfe des Mittelwertes und der Standardabweichung beschrieben. Für kategoriale Variablen wurden absolute Häufigkeiten und die entsprechenden Prozentzahlen

berichtet. Zusammenhänge zwischen dem klinischen Stadium der PAVK und den morphologischen Charakteristika der Gefäßläsionen (TASC-Klassen, Etage der Erkrankung und Lokalisation der Läsionen) wurden mittels Chancenverhältnisschätzungen (Odds Ratios, OR) beurteilt. Diese basierten auf univariaten und multivariaten logistischen Regressionsmodellen, adjustiert für Alter, Geschlecht, das Vorhandensein von Hypertonie, Hyperlipidämie und DM.

Für die ermittelten Odds Ratio-Werte wurden 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) berichtet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Zur klinischen Anwendung und Darstellung wurde, basierend auf der durchgeführten logistischen Regressionsanalyse, ein Nomogramm für die Risikovorhersage eines kritischen Gefäßverschlusses mit Hilfe des „rms“ Paketes (Frank E Harrell Jr (2011). rms: Regression Modeling Strategies. R package version 3.3-1.) in der Software R (Version 2.11.1, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) erstellt.

Alle weiteren statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe von IBM SPSS Statistics für Windows (Version 19.0, IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Die Forest Plots wurden mithilfe der Software Stattools (www.stattools.net/ForestPlot_Pgm.php) generiert.

4. Ergebnisse

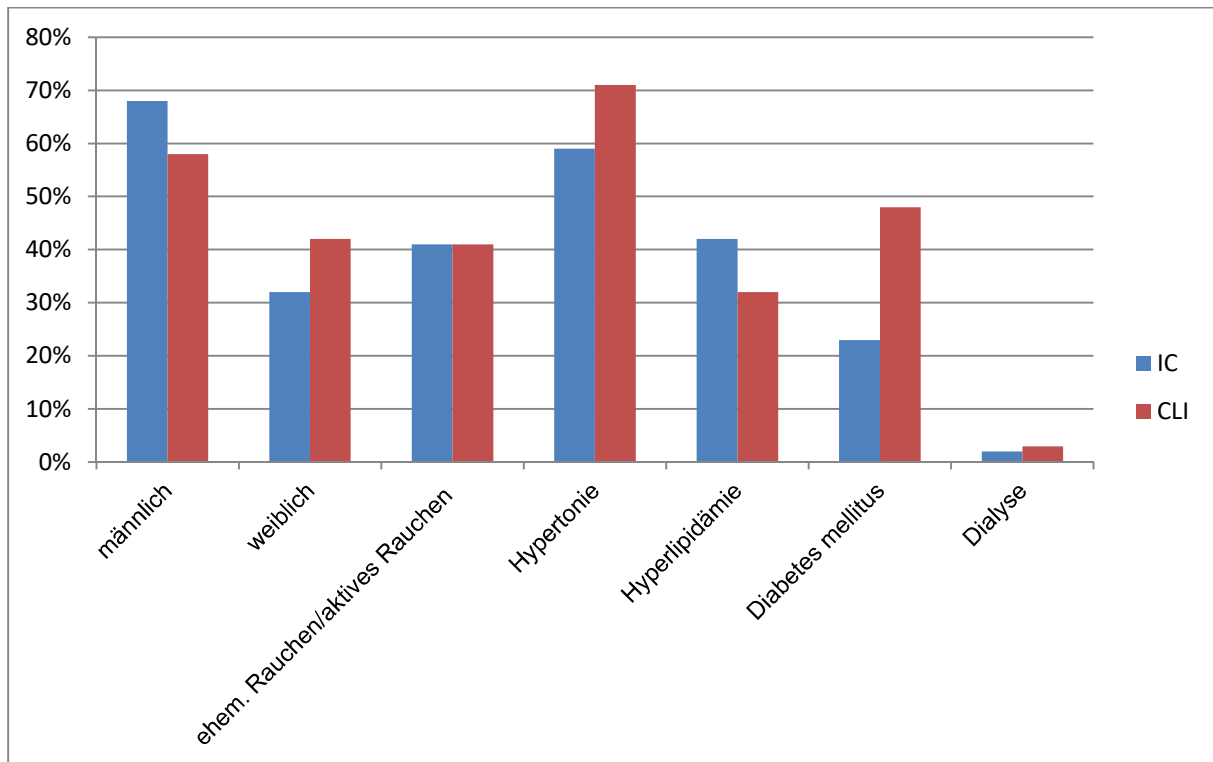
4.1 Demographische und klinische Charakteristika des Patientenkollektivs – IC und CLI im Vergleich

Von den 500 Patienten der Studienpopulation mit 990 unteren Extremitäten waren 690 untere Extremitäten (70%) im Sinne einer IC oder CLI symptomatisch. 190 Patienten zeigten Symptome in beiden Beinen, davon litten 24 (4,8%) an einer CLI. Vergleicht man CLI- und IC-Extremitäten hinsichtlich der erhobenen demographischen und klinischen Daten miteinander, so zeigte sich, dass die CLI-Patienten ein höheres Durchschnittsalter hatten (CLI: 74±13, IC: 68±10, p<0,001) und häufiger weiblich waren (CLI: 42%, IC: 32%, p=0,023). Außerdem waren mehr CLI-Extremitäten mit DM (CLI: 48%, IC: 23%, p<0,001) und Hypertonie assoziiert (CLI: 71%, IC: 59%, p=0,007) aber weniger mit Hyperlipidämie (CLI: 32%, IC: 42%, p=0,019) (siehe Tabelle 9 und Abbildung 8). Ehemaliges oder aktives Rauchen sowie eine Dialysebehandlung ergaben keine signifikanten Unterschiede.

	IC	CLI	p-Wert
Alter Mittelwert (SA)	68 (±10)	74 (±13)	p<0,001
Geschlecht, männl./weibl., n (%)	369 / 173 (68% / 32%)	68 / 62 (58% / 42%)	p=0,023
ehemaliges oder aktives Rauchen, n (%)	223 (41%)	60 (41%)	p=0,895
Hypertonie, n (%)	318 (59%)	105 (71%)	p=0,007
Hyperlipidämie, n (%)	230 (42%)	47 (32%)	p=0,019
Diabetes mellitus, n (%)	123 (23%)	71 (48%)	p<0,001
Dialyse, n (%)	9 (2%)	4 (3%)	p=0,409

IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; SA: Standardabweichung

Tabelle 9: Demographische und klinische Charakteristika symptomatischer, unterer Extremitäten



IC: Claudicatio intermittens, CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 8: Demographische und klinische Charakteristika symptomatischer, unterer Extremitäten

4.2 Charakterisierung der symptomatischen PAVK-Stadien bezogen auf die Lokalisation der Gefäßläsionen – IC und CLI im Vergleich

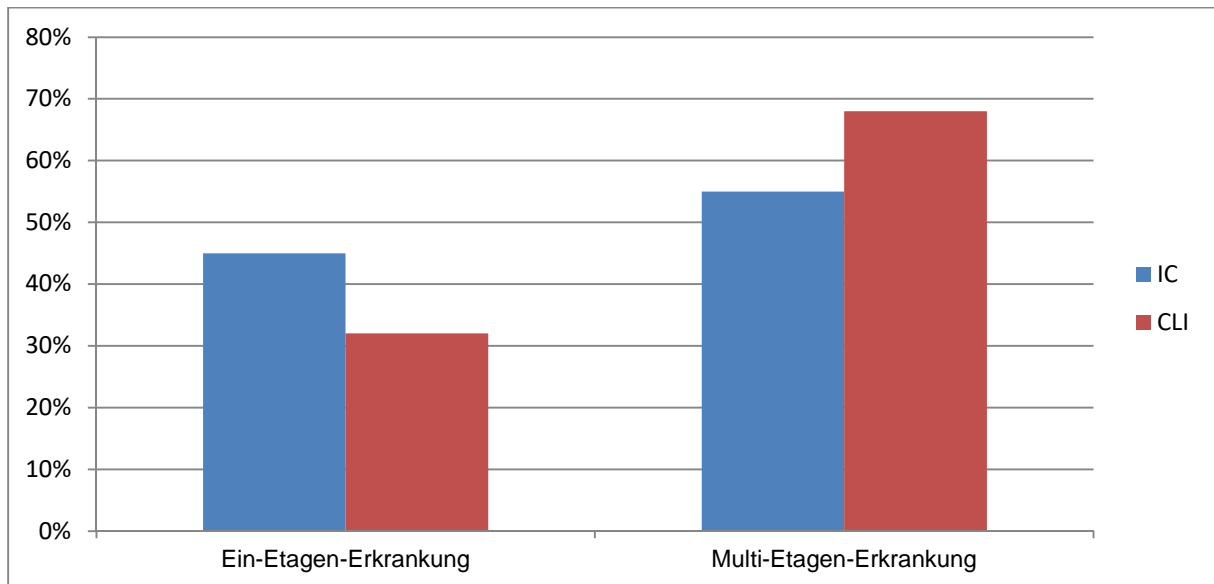
Vergleicht man die symptomatischen Stadien der PAVK bezogen auf die Örtlichkeit der Gefäßveränderungen (siehe Tabelle 10 und Abbildungen 9-12), so konnte man einen signifikanten Unterschied für Mehretagenerkrankungen bei CLI verglichen mit IC in univariater ($p=0,013$) und multivariater ($p=0,018$) Analyse feststellen. Dabei zeigte die CLI mit 68% einen höheren Anteil an Mehretagenerkrankungen. Die Lokalisation der Gefäßveränderungen bei CLI unterschied sich von der bei IC ($p<0,001$). Es stellte sich heraus, dass IC-Extremitäten bevorzugt in den fem (21%) und fem + cur (24%) Segmenten betroffen waren. CLI-Extremitäten hingegen wiesen vor allem im fem + cur Bereich (35%) und crur Segment (24%) Gefäßläsionen auf. 10% der IC-Extremitäten und 16% der Beine mit CLI präsentierten Gefäßveränderungen in allen art. Gefäßsegmenten (ai+fem+crur). Man konnte feststellen, dass bei der CLI im Vergleich zur IC ein höherer Anteil an Läsionen im

crur Bereich (CLI: 24%, IC: 13%) vorhanden war und ein geringerer im ai (CLI: 4%, IC: 11%) sowie fem Segment (CLI: 4%, IC: 21%).

	IC (n=542)	CLI (n=148)	univariate Analyse		multivariate Analyse	
	ND= 97 (18%) n=445	ND= 31 (21%) n=117	Crude OR (95%KI)	p-Wert	adjustierte ^a OR (95% KI)	p-Wert
Erkrankungs-Typ				p=0,013		p=0,018
Ein-Etagen-Erkrankung	202 (45%)	38 (32%)	1,00 (Ref.)		1,00 (Ref.)	
Multi-Etagen-Erkrankung	243 (55%)	79 (68%)	1,73 (1,13-2,66)		1,17 (1,10-2,66)	
Lokalisation der Gefäßläsionen				p<0,001		p<0,001
ai+fem+crur	44 (10%)	19 (16%)	1,00 (Ref.)		1,00 (Ref.)	
ai+fem	47 (11%)	12 (10%)	0,59 (0,26-1,36)		0,63 (0,27-1,49)	
ai+crur	44 (10%)	7 (6%)	0,37 (0,14-0,96)		0,34 (0,13-0,92)	
fem+crur	108 (24%)	41 (35%)	0,88 (0,46-1,68)		0,78 (0,39-1,54)	
ai	51 (11%)	5 (4%)	0,23 (0,08-0,66)		0,25 (0,08-0,74)	
fem	94 (21%)	5 (4%)	0,12 (0,04-0,35)		0,12 (0,04-0,35)	
crur	57 (13%)	28 (24%)	1,14 (0,56-2,30)		0,95 (0,45-1,97)	

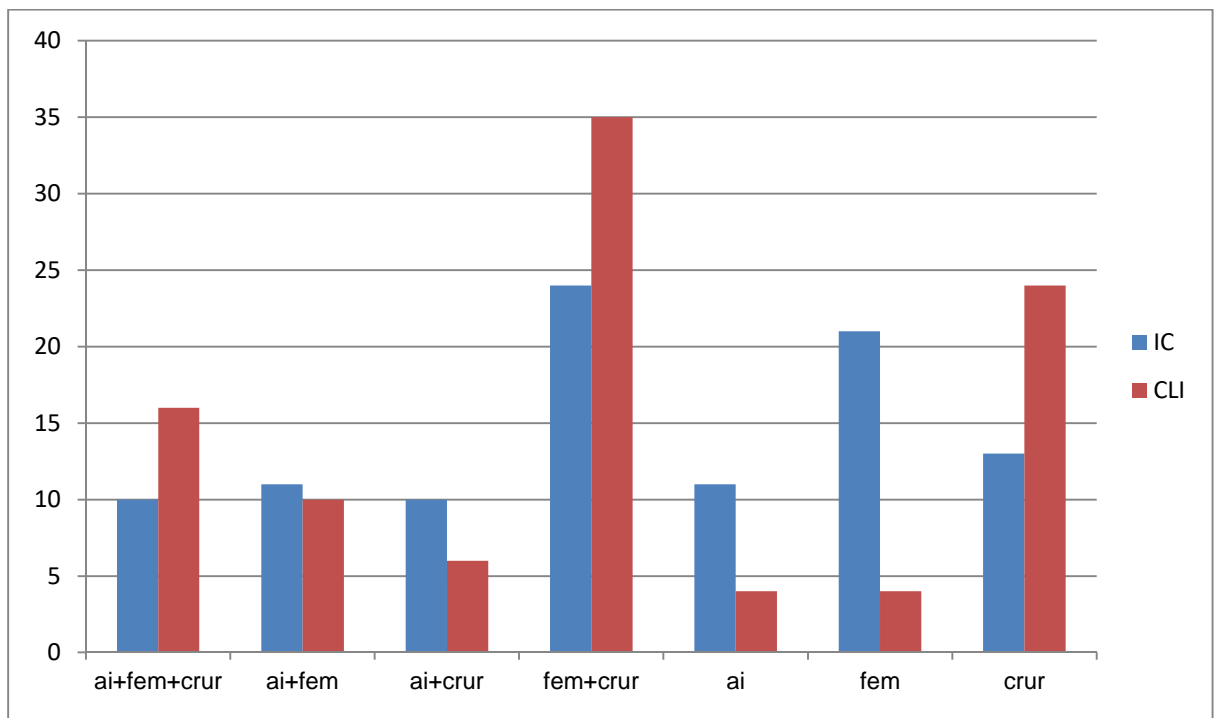
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; ND: nicht diagnostizierbar;
KI: Konfidenzintervall; OR: odds ratio; ai: aortoiliakal; fem, femoropopliteal; crur: crural
^aadjustiert für Alter, Geschlecht, Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonie

Tabelle 10: Charakterisierung der symptomatischen PAVK-Stadien bezogen auf die Lokalisation der Gefäßläsionen



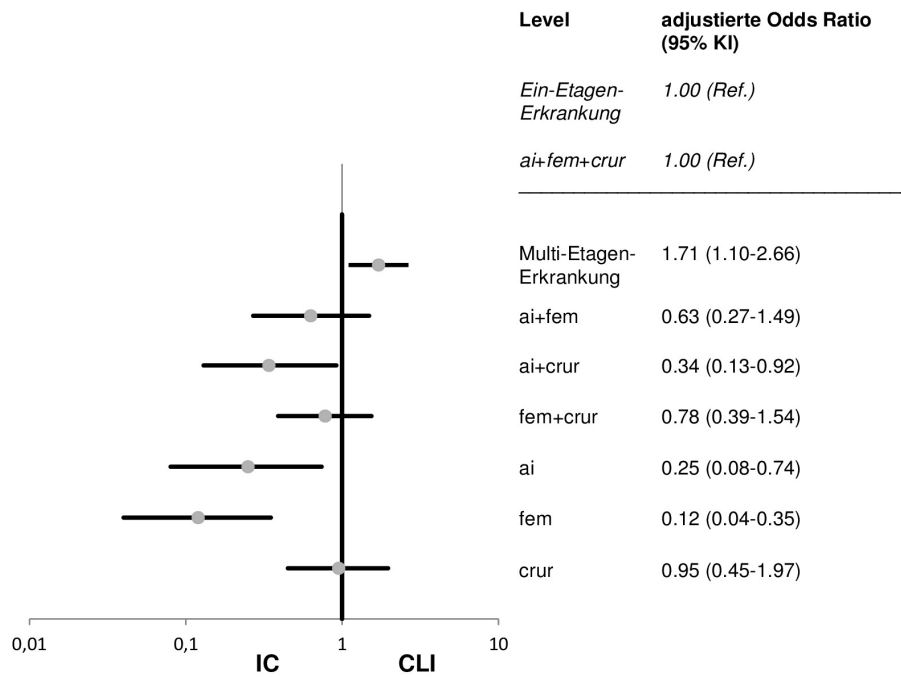
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 9: Prozentuale Verteilung des Erkrankungstyps



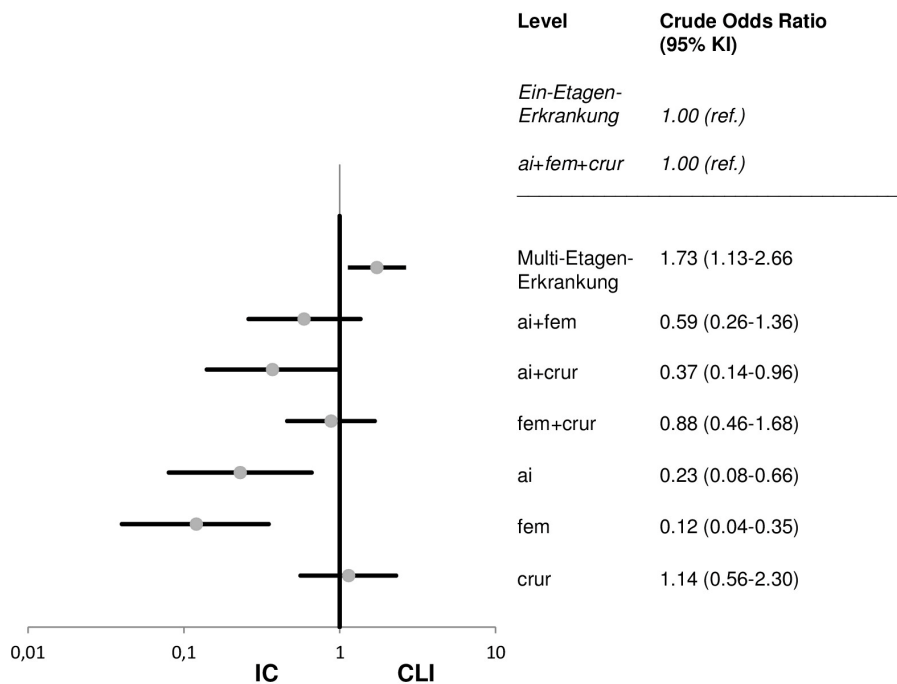
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; ai: aortoiliakal; fem: femoropopliteal; crur: crural

Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der Gefäßläsions-Lokalisation



KI: Konfidenzintervall; IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; ai: aortoiliakal; fem: femoropopliteal; crur: crural

Abbildung 11: Charakterisierung der symptomatischen PAVK-Stadien bezogen auf die Lokalisation der Gefäßläsionen: Odds Ratio-Werte der multivariaten Analyse



KI: Konfidenzintervall; IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; ai: aortoiliakal; fem: femoropopliteal; crur: crural

Abbildung 12: Charakterisierung der symptomatischen PAVK-Stadien bezogen auf die Lokalisation der Gefäßläsionen: Odds Ratio-Werte der univariaten Analyse

4.3 Verteilungsmuster unterschiedlicher TASC II-Grade der Gefäßläsionen im aortoiliakalen Gefäßsegment – IC und CLI im Vergleich

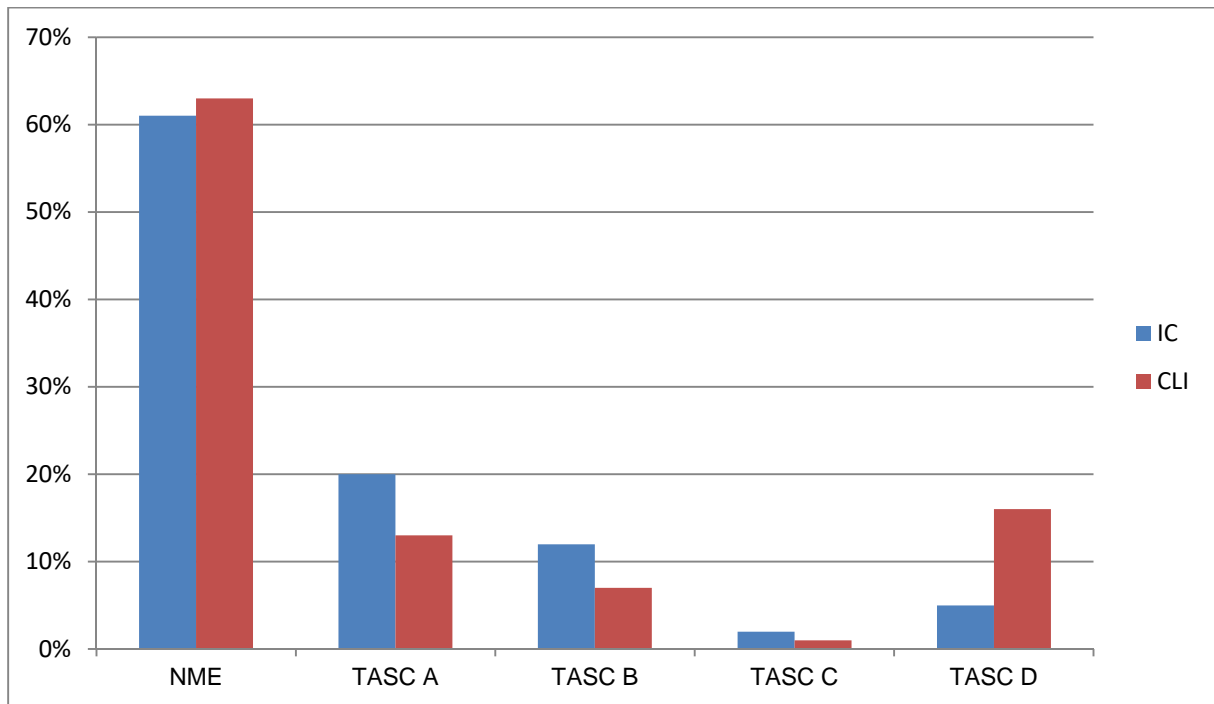
39% der unteren Extremitäten mit IC und 37% der mit CLI wiesen ai Gefäßläsionen auf. Dabei waren CLI-Extremitäten mit 16% am häufigsten von einer TASC D-Läsion betroffen gefolgt von den Läsionstypen A mit 13%, TASC B mit 7% und TASC C mit 1%. Bei den IC-Extremitäten war am häufigsten TASC A mit 20% vertreten. 12% fielen auf Gefäßveränderungen der Klasse TASC B. TASC C mit 2% und TASC D mit 5% waren seltener vorhanden.

Im ai Gefäßsegment zeigte sich für Patienten mit CLI ein signifikant höheres Risiko für komplexe Läsionen ($p < 0,001$). In der univariaten Analyse war das Risiko für CLI-Extremitäten an einer TASC D-Läsion zu leiden 3-mal höher und nach multivariater Adjustierung 4,3-mal höher als bei IC (siehe Tabelle 11 und Abbildung 13-15). Für TASC A-, B- und C-Läsionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

	IC (n=542)	CLI (n=148)	univariate Analyse		multivariate Analyse	
	ND=14 (3%) n=528	ND=2 (1%) n=146	Crude OR (95% KI)	p-Wert	adjustierte ^a OR (95% KI)	p-Wert
Läsionstyp				p<0.001		p<0.001
NME	320 (61%)	92 (63%)	1,00 (Ref.)		1,00 (Ref.)	
TASC A	106 (20%)	19 (13%)	0,62 (0,36-1,07)		0,72 (0,41-1,29)	
TASC B	63 (12%)	10 (7%)	0,55 (0,27-1,12)		0,75 (0,35-1,56)	
TASC C	12 (2%)	2 (1%)	0,58 (0,13-2,64)		0,83 (0,17-3,99)	
TASC D	27 (5%)	23 (16%)	2,96 (1,62-5,41)		4,34 (2,23-8,45)	

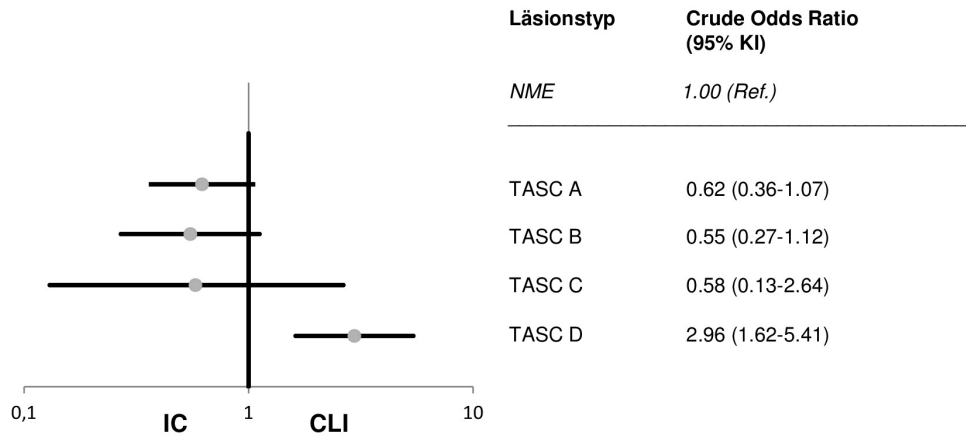
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; ND: nicht diagnostizierbar;
NME: nicht merklich erkrankt, KI: Konfidenzintervall; OR: odds ratio;
^aadjustiert für Alter, Geschlecht, Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonie

Tabelle 11: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im aortoiliakalen Gefäßsegment



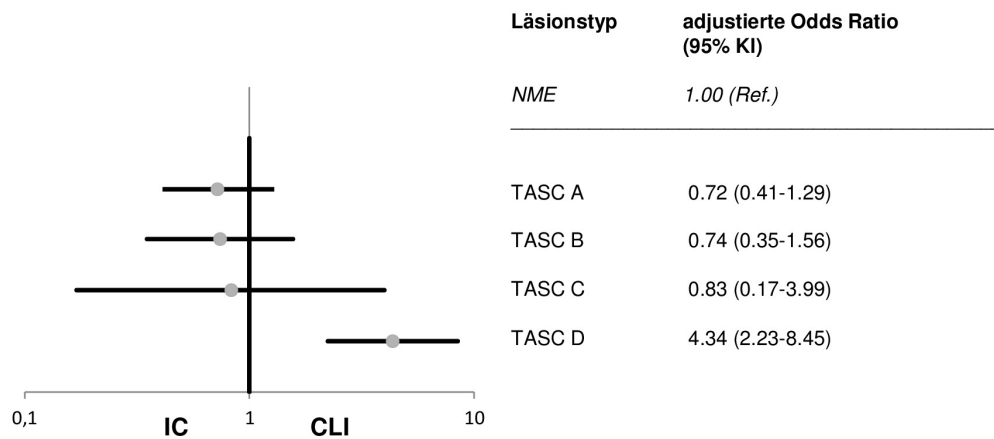
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; NME: nicht merklich erkrankt

Abbildung 13: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im aortoiliakalen Gefäßsegment: prozentuale Verteilung



KI: Konfidenzintervall; NME: nicht merklich erkrankt; IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 14: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im aortoiliakalen Gefäßsegment: Odds Ratio-Werte der univariaten Analyse



KI: Konfidenzintervall; NME: nicht merklich erkrankt; IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 15: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im aortoiliakalen Gefäßsegment: Odds Ratio-Werte der multivariaten Analyse

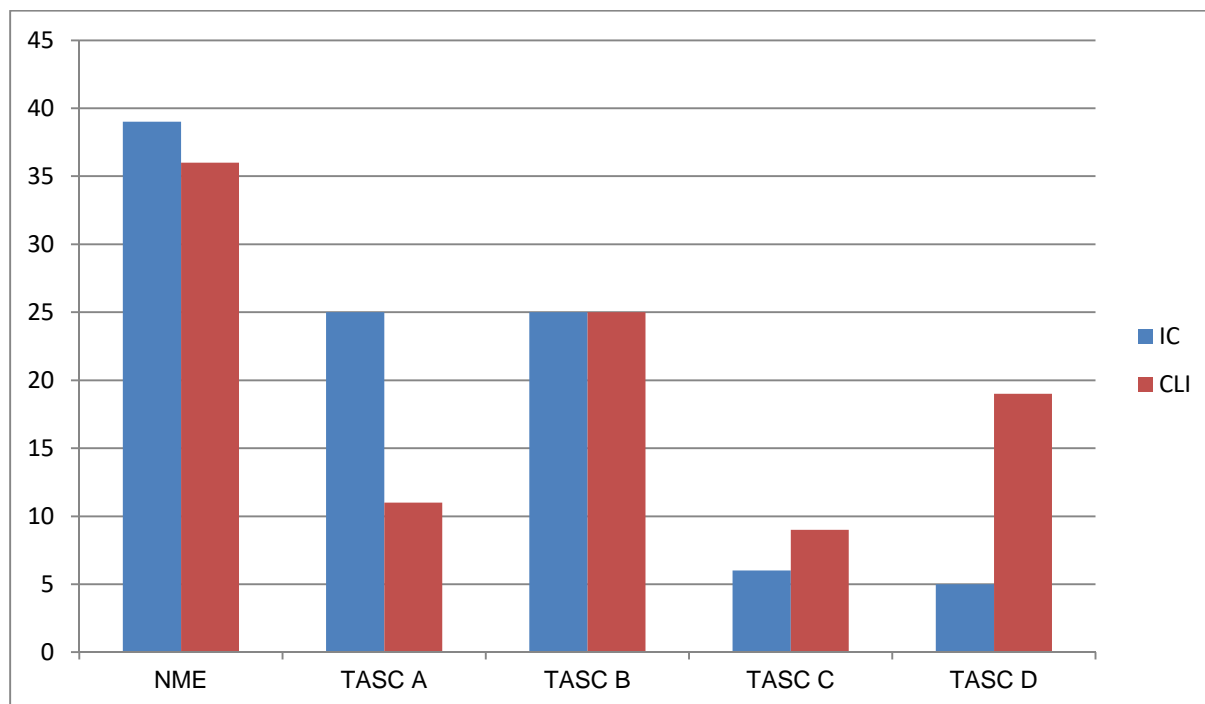
4.4 Verteilungsmuster und Komplexität der Gefäßläsionen im femoropoplitealen Gefäßsegment – IC und CLI im Vergleich

Im fem Segment zeigten 39% (IC) und 36% (CLI) der Patienten keine signifikante Gefäßpathologie im MRT. Auch in diesem Segment ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) zwischen IC und CLI. Dabei hatten untere Extremitäten mit CLI in den univariaten und multivariaten Analysen ein höheres Risiko für komplexe Läsionen. Wie in Tabelle 12 und den Abbildungen 16-18 dargestellt, zeigte sich ein erhöhtes Risiko für CLI-Extremitäten TASC D-Läsionen zu haben (crude OR=4,36, adjustierte OR=4,44) und ein geringeres Risiko für TASC A-Läsionen (crude OR=0,47, adjustierte OR=0,49). Für TASC B- und C-Läsionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. CLI-Extremitäten waren mit 25% am häufigsten von einer TASC B-Läsion affiziert, gefolgt von TASC D mit 19%, TASC A mit 11% und TASC C mit 9%. Bei Patienten mit IC waren TASC A- und B-Läsionstypen mit 25% jeweils gleich häufig vertreten, weniger häufig TASC C mit 6% und TASC D mit 5%.

	IC (n=542)	CLI (n=148)	univariate Analyse		multivariate Analyse	
	ND=21 (4%) n=521	ND=9 (1%) n=139	Crude OR (95% KI)	p-Wert	adjustierte ^a OR (95% KI)	p-Wert
Läsionstyp			p<0.001		p<0.001	
NME	202 (39%)	50 (36%)	1,00 (Ref.)		1,00 (Ref.)	
TASC A	130 (25%)	15 (11%)	0,47 (0,25-0,87)		0,49 (0,26-0,93)	
TASC B	132 (25%)	35 (25%)	1,07 (0,66-1,74)		1,00 (0,60-1,66)	
TASC C	32 (6%)	12 (9%)	1,52 (0,73-3,15)		1,60 (0,74-3,47)	
TASC D	25 (5%)	27 (19%)	4,36 (2,33-8,16)		4,44 (2,26-8,71)	

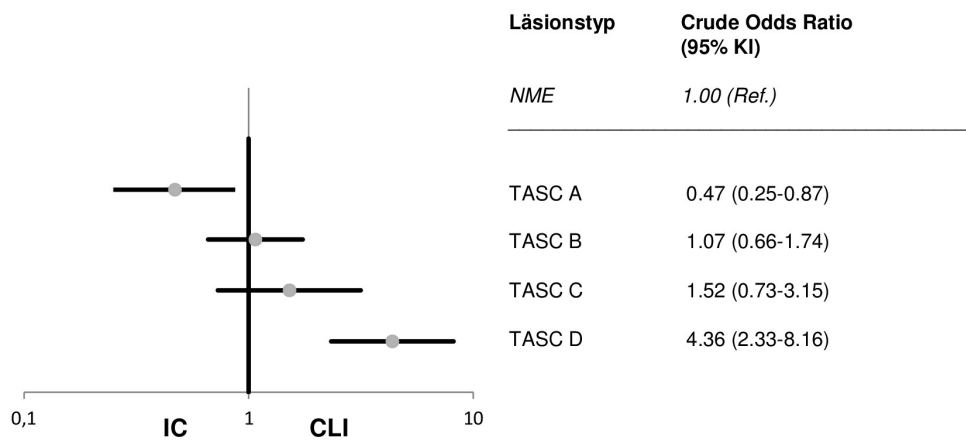
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; ND: nicht diagnostizierbar;
NME: nicht merklich erkrankt; KI: Konfidenzintervall; OR: odds ratio;
^aadjustiert für Alter, Geschlecht, Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonie

Tabelle 12: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im femoropoplitealen Gefäßsegment



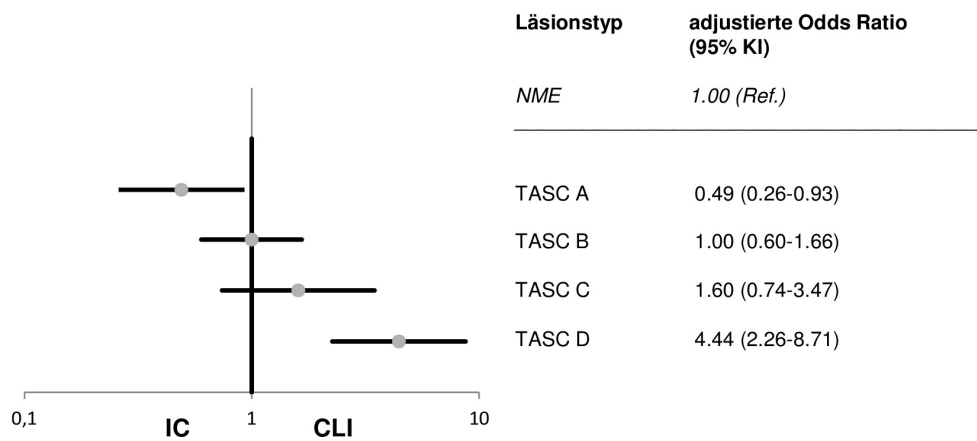
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; NME: nicht merklich erkrankt

Abbildung 16: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im femoropoplitealen Gefäßsegment: prozentuale Verteilung



KI: Konfidenzintervall; NME: nicht merklich erkrankt; IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 17: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im femoropoplitealen Gefäßsegment: Odds Ratio-Werte der univariaten Analyse



KI: Konfidenzintervall; NME: nicht merklich erkrankt; IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 18: Komplexität vaskulärer Läsionen nach der TASC II-Klassifikation im femoropoplitealen Gefäßsegment: Odds Ratio-Werte der multivariaten Analyse

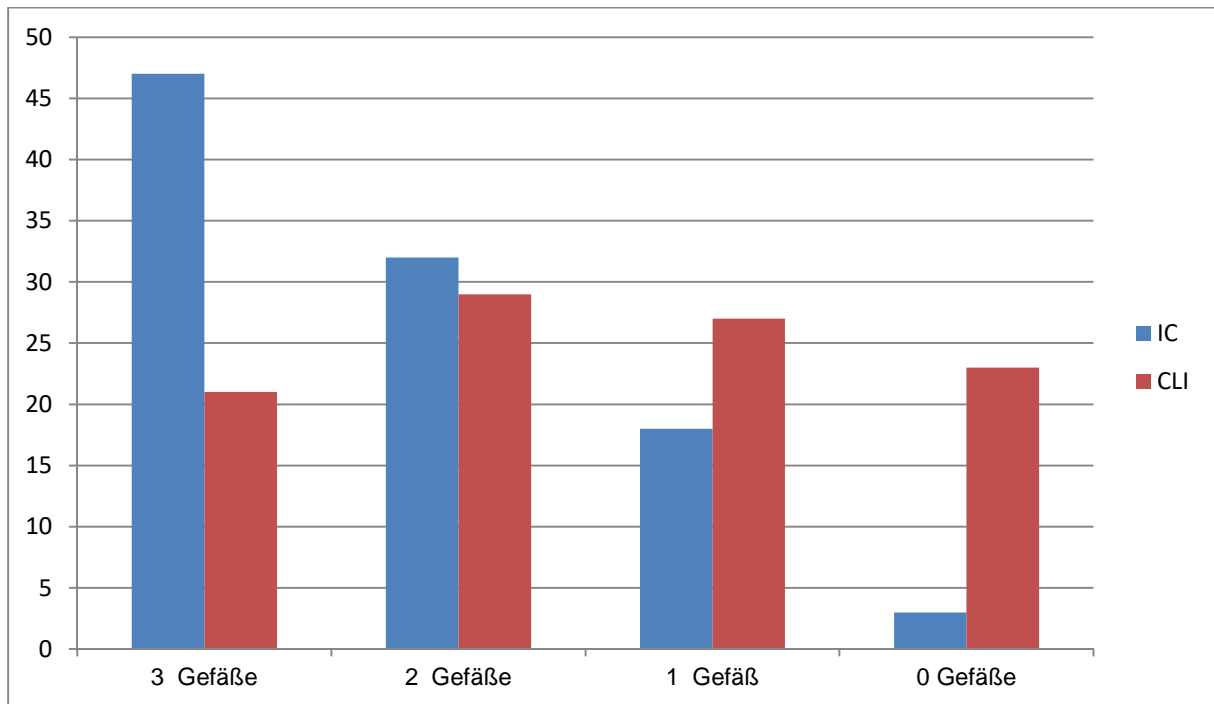
4.5 Verteilungsmuster und Komplexität der Gefäßläsionen im cruralen Gefäßsegment – IC und CLI im Vergleich

Die prozentuale Verteilung bezogen auf die Anzahl durchlässiger Unterschenkelarterien war bei CLI-Extremitäten wie folgt: 21% hatten einen 3-Gefäßabfluss, 29% zwei durchlässige Gefäße, 27% ein durchlässiges Gefäß und 23% keinen Abfluss mehr. Bei den IC-Extremitäten war die Verteilung weniger homogen. Am häufigsten bestand mit 47% ein 3-Gefäßabfluss, gefolgt von zwei durchlässigen Gefäßen mit 32%, einem durchlässigen Gefäß mit 18% und keinem Gefäßabfluss in 3% der Fälle. Die meisten Extremitäten mit CLI zeigten Gefäßveränderungen in den crur Arterien (CLI: 79%, IC: 53%). Die Anzahl der durchgängigen Arterien im Unterschenkel bei CLI war signifikant geringer als die Anzahl bei IC in univariaten und multivariaten Analysen ($p < 0,001$). Das Risiko bei CLI für nur eine durchgängige Unterschenkelarterie war 3,4-mal höher (multivariat: 3,1) und für kein durchgängiges art. Gefäß 14,9-mal höher (multivariat: 11,6) verglichen mit der IC. Die gleiche Tendenz zeigte sich beim SVS Score, wobei auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen CLI und IC bestand ($p < 0,001$). (Siehe Tabelle 13, Abbildung 19-21.)

	IC (n=542)	CLI (n=148)	univariate Analyse		multivariate Analyse	
	ND=56 (10%) n=486	ND=22 (15%) n=126	Crude OR (95% KI)	p-Wert	adjustierte ^a OR (95% KI)	p-Wert
Anzahl der durchlässigen cruralen Arterien				$p < 0,001$		$p < 0,001$
3	227 (47%)	26 (21%)	1,00 (Ref.)		1,00 (Ref.)	
2	154 (32%)	37 (29%)	2,10 (1,22-3,61)		1,87 (1,08-3,26)	
1	88 (18%)	34 (27%)	3,37 (1,91-5,95)		3,05 (1,69-5,51)	
0	17 (3%)	29 (23%)	14,89 (7,23-30,70)		11,62 (5,47-24,69)	
SVS Score				$p < 0,001$		$p < 0,001$
Mittelwert ± SA	3,7±2,3	5,8±2,8	1,39 (1,28-1,51)		1,41 (1,29-1,55)	

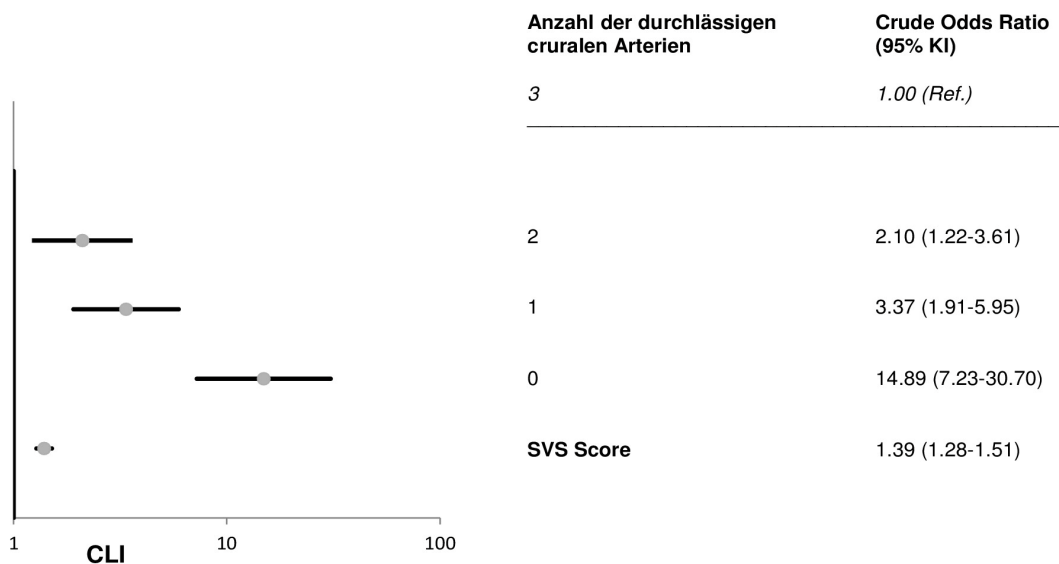
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; ND: nicht diagnostizierbar; KI: Konfidenz-intervall; OR: odds ratio; SA: Standardabweichung; ^aadjustiert für Alter, Geschlecht, Diabetes, Hyperlipidämie, Hypertonie

Tabelle 13: Der crurale, arterielle Gefäßabstrom und der SVS Score bezogen auf die symptomatischen Stadien der PAVK



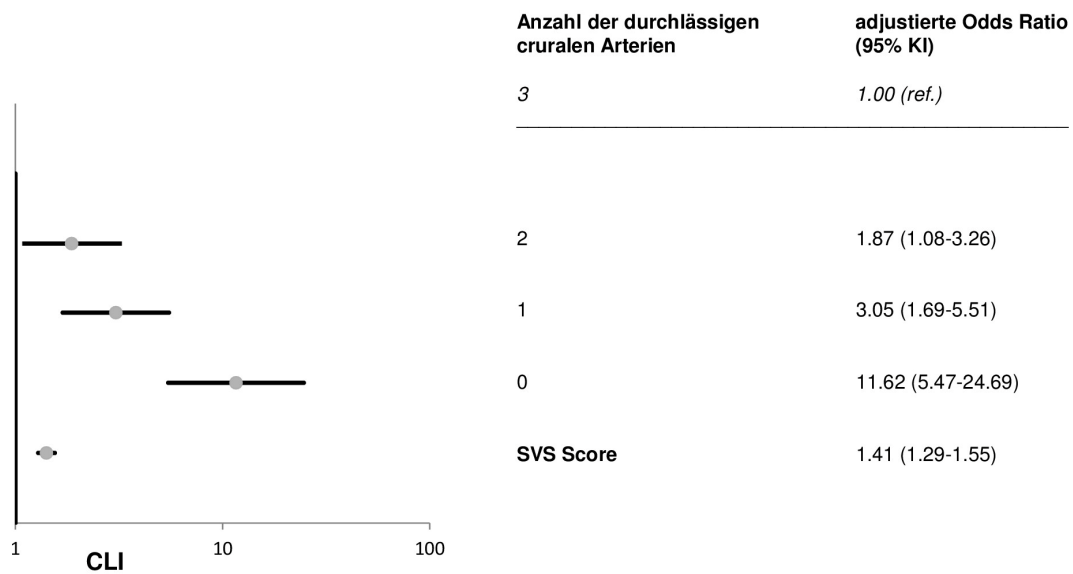
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 19: Prozentuale Verteilung des cruralen, arteriellen Gefäßabstroms bezogen auf die symptomatischen Stadien der PAVK: x-Achse: Anzahl der durchlässigen Gefäße



KI: Konfidenzintervall; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 20: Der crurale, arterielle Gefäßabstrom und der SVS Score bezogen auf die symptomatischen Stadien der PAVK: Odds Ratio-Werte der univariaten Analyse

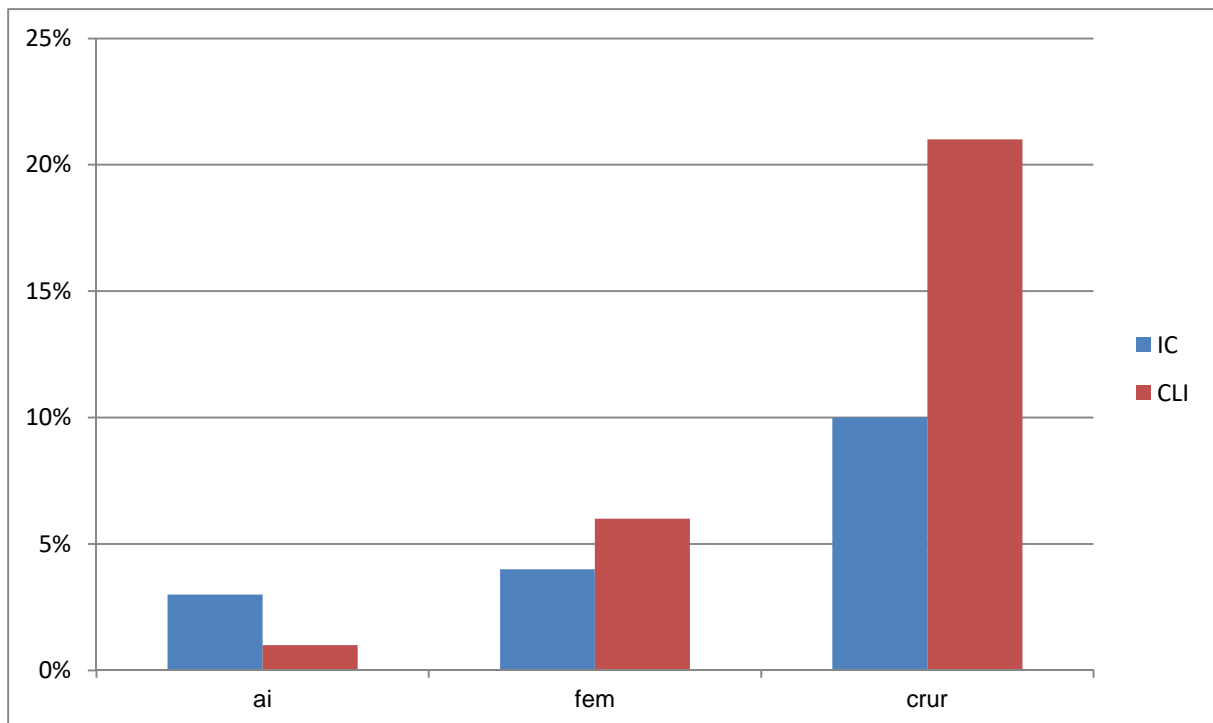


KI: Konfidenzintervall; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 21: Der crurale, arterielle Gefäßabstrom und der SVS Score bezogen auf die symptomatischen Stadien der PAVK: Odds Ratio-Werte der multivariaten Analyse

4.6 Anteil der nicht diagnostizierbaren MRA-Bilder

Einige MRA-Bilder waren nicht auswertbar. Im ai Segment handelte es sich um 3% der IC-Extremitäten und 1% der CLI-Extremitäten. Dieser Anteil steigerte sich im fem Bereich bei IC auf 4% und bei CLI auf 6%. Am höchsten war der Anteil der nicht diagnostizierbaren (ND) MRA-Bilder im crur Segment (10% der IC- und 21% der CLI-Extremitäten) (siehe Tabelle 10-12 und Abbildung 22).



IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie; ai: aortoiliakal; fem: femoropopliteal; crur: crural;

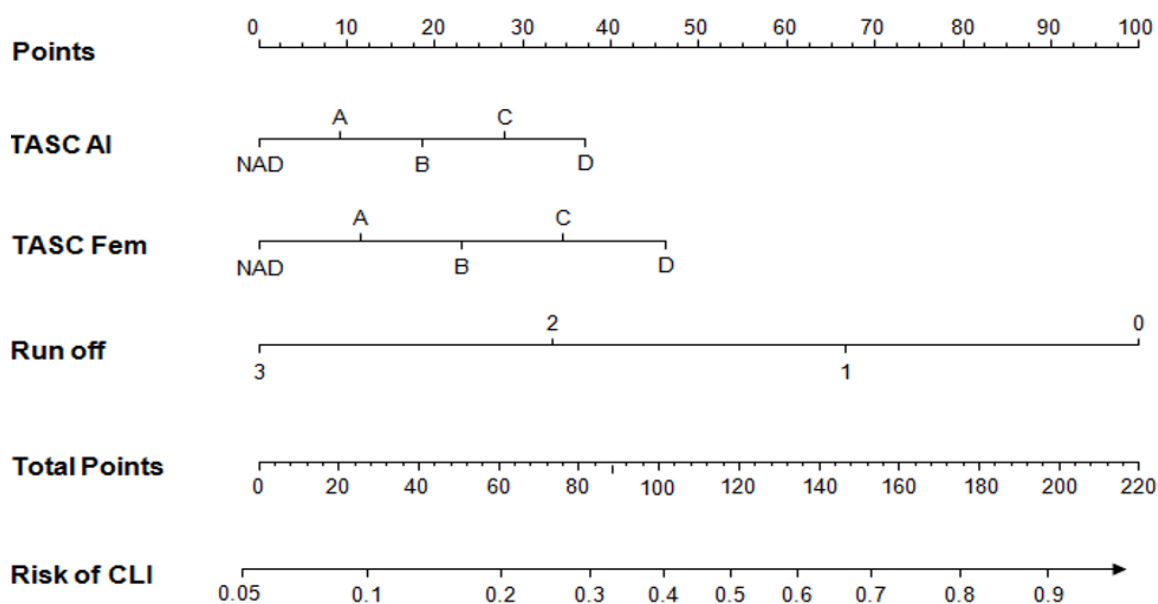
Abbildung 22: Anzahl der nicht diagnostizierbaren MRA-Bilder: Prozentuale Verteilung in den verschiedenen Gefäßsegmenten

4.7 Nomogramm

Zur Risikovorhersage einer CLI bei PAVK-Patienten mit arteriosklerotischen Läsionen im ai und fem Bereich sowie eines eingeschränkten crur Gefäßabflusses, wurde ein Nomogramm zur klinischen Anwendung und Darstellung erstellt. Als Grundlage diente die durchgeführte klinische Regressionsanalyse. Die arteriosklerotische Beeinträchtigung des crur Bereichs hat den größten Einfluss zur Entwicklung einer CLI auf die Punkteskala. Eine wesentlich geringere Auswirkung auf die Punktevergabe hat das ai und fem Segment.

Das Nomogramm ist folgendermaßen zu verwenden:

Man zeichnet jeweils eine Linie von der TASC AI-, TASC Fem- und Run off-Skala senkrecht nach oben auf die Punkteskala (Points). Nun addiert man die Punkte der einzelnen Linien und markiert die Summe auf der Total Points-Skala. Anschließend zieht man eine senkrechte Linie von der erreichten Gesamtpunktzahl nach unten auf die Risk of CLI-Skala, von der man nun die Wahrscheinlichkeit für eine CLI ablesen kann.



ai: aortoiliakal; fem: femoropopliteal; CLI: chronisch kritische Beinischämie

Abbildung 23: Nomogramm: Vorhersage der Wahrscheinlichkeit einer CLI bei PAVK-Patienten mit unterschiedlichen TASC II-Läsionstypen und unterschiedlichen cruralen, arteriellen Gefäßabflüssen

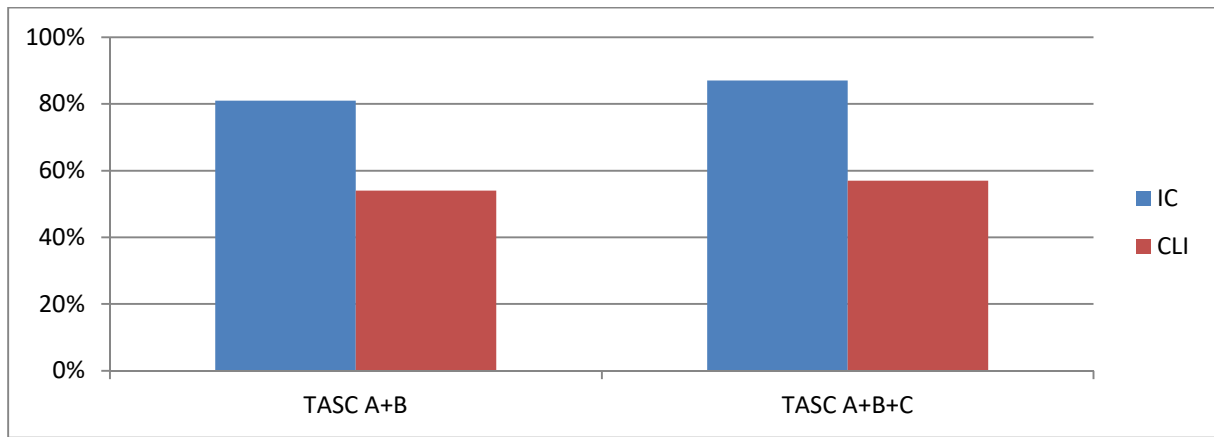
4.8 Anteil der endovaskulär behandelbaren Läsionen

Abschließend wurde die Eignung von unteren Extremitäten mit symptomatischer PAVK für eine endovaskuläre Therapie untersucht (siehe Tabelle 14 und Abbildung 24-26). Der Anteil an IC-Extremitäten, die für eine endovaskuläre Therapie geeignet war, betrug über 80% im ai und fem Segment (TASC A+B: ai= 81%; fem=82%; TASC A+B+C: ai=87%; fem=92%). Bei den Extremitäten mit CLI war der Anteil endovaskulär behandelbarer Läsionen signifikant geringer (TASC A+B: p<0,001, ai=54%; p<0,001, fem=56%; TASC A+B+C: p<0,001, ai=57%; p<0,001, fem: 70%). Bei den Extremitäten mit kombinierten Läsionen im ai und fem Bereich, sank deren Anteil für eine endovaskuläre Behandlungsmöglichkeit auf 65% bei IC und 41% bei CLI. Für TASC A+B+C-Läsionen lag der Anteil für IC bei 79% und für CLI bei 41%.

	IC n (%)	CLI n (%)	p-Wert
aortoiliakales Segment			
	n=208	n=54	
TASC A+B	169 (81%)	29 (54%)	p<0,001
TASC A+B+C	181 (87%)	31 (57%)	p<0,001
femoropopliteales Segment			
	n=319	n=89	
TASC A+B	262 (82%)	50 (56%)	p<0,001
TASC A+B+C	294 (92%)	62 (70%)	p<0,001
aortoiliakales und femoropopliteales Segment kombiniert			
	n=99	n=34	
TASC A+B	64 (65%)	14 (41%)	p=0,017
TASC A+B+C	78 (79%)	14 (41%)	p<0,001

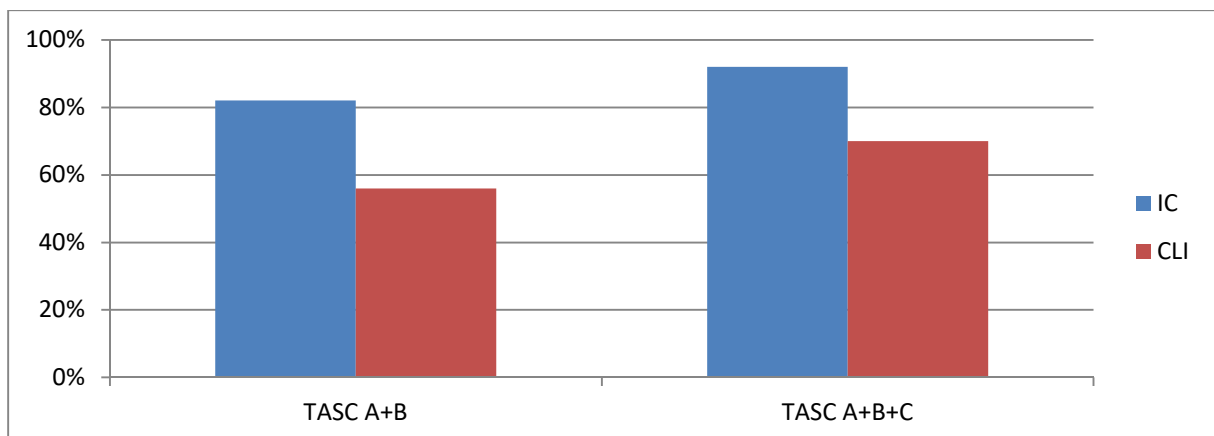
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie;

Tabelle 14: Charakterisierung der Eignung für eine endovaskuläre Therapie



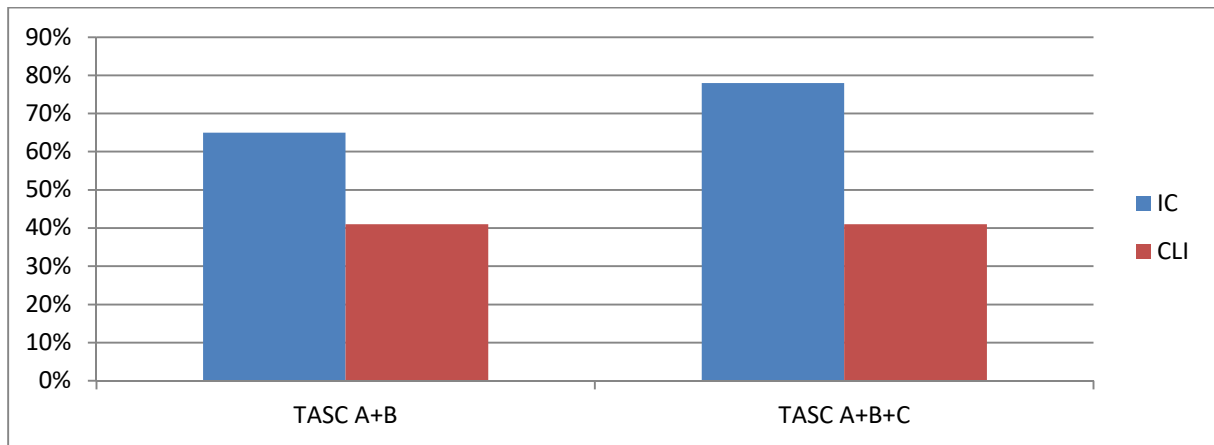
IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie;

Abbildung 24: Aortoiliakales Gefäßsegment: Prozentualer Anteil der potentiell für eine endovaskuläre Therapie geeigneten Extremitäten; Unterteilung in Extremitäten mit TASC A+B- und TASC A+B+C-Läsionen



IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie;

Abbildung 25: Femoropopliteales Gefäßsegment: Prozentualer Anteil der potentiell für eine endovaskuläre Therapie geeigneten Extremitäten; Unterteilung in Extremitäten mit TASC A+B- und TASC A+B+C-Läsionen



IC: Claudicatio intermittens; CLI: chronisch kritische Beinischämie;

Abbildung 26: Aortoiliakal und femoropopliteales Gefäßsegment: Prozentualer Anteil der potentiell für eine endovaskuläre Therapie geeigneten Extremitäten; Unterteilung in Extremitäten mit TASC A+B- und TASC A+B+C-Läsionen

5. Diskussion

Diese Studie basiert auf den angiographischen Befunden von 500 symptomatischen PAVK-Patienten, die sich in einem Zeitraum von 3,5 Jahren einer MRA im Klinikum rechts der Isar unterzogen haben. Insgesamt wurden 690 symptomatische, untere Extremitäten bewertet.

Die Kenntnis über die Verteilung der klinischen PAVK-Stadien und der morphologischen Gefäßveränderungen ist für die bestmögliche Behandlung der PAVK essentiell. Die meisten durchgeführten Untersuchungen beziehen sich nur auf Patienten mit CLI oder DM. Daten von IC-Patienten existierten bisher nicht, obwohl sie den Großteil des Patientenguts mit symptomatischer PAVK ausmachen. Folglich beschäftigte sich bisher keine Studie mit den Unterschieden im Verteilungsmuster arteriosklerotischer Läsionen der unteren Extremitäten bei Patienten mit IC und CLI. Diese Lücke wurde durch unsere Untersuchung geschlossen. Die letzte vollständige Beschreibung des Verteilungsmusters arteriosklerotischer Läsionen stammt von Haimovici aus dem Jahre 1967 (Haimovici, 1967). In seiner Studie verglich er PAVK-Patienten mit und ohne DM. Es gibt lediglich zwei aktuelle Studien, in denen Rueda et al. und Ortmann et al. die Morphologie und das Verteilungsmuster arteriosklerotischer Läsionen bei CLI-Patienten untersuchen. Als Bildgebung wurde hier die DSA eingesetzt. Zudem wurde nicht die TASC-Klassifikation für die Charakterisierung der Läsionen verwendet, sondern eigene Einteilungen basierend auf der Länge und Lokalisation der Gefäßläsionen (Rueda et al., 2008; Ortmann et al., 2012). Die MRA entwickelt sich bei der PAVK immer mehr zur diagnostischen Methode der Wahl und wird im Klinikum rechts der Isar routinemäßig zur Bildgebung bei PAVK eingesetzt. Zudem ist der Gebrauch der TASC II-Klassifikation weit verbreitet. Daher wurden die in unserer Studie vorliegenden Daten auf Grundlage von MRA-Bildern erhoben und anhand der TASC II-Klassifikation bewertet. Die MRA-Aufnahmen stammten von Patienten aller symptomatischen PAVK-Stadien. Von den 500 PAVK-Patienten unserer Untersuchung hatten 190 die symptomatische PAVK in beiden Beinen. 19% (n=24) der CLI-Patienten unserer Untersuchung zeigten die CLI in beiden unteren Extremitäten. Im Gegensatz dazu lagen bei Rueda et al. und Ortmann et al. keine Daten über Patienten mit CLI in beiden unteren Extremitäten vor (Rueda et al., 2008; Ortmann et al., 2012).

Unsere Auswertung zeigte, dass CLI-Patienten zu Mehretagenerkrankungen neigten und sich darin signifikant von der IC unterschieden (univariate Analyse: $p=0,013$; multivariate Analyse: $p=0,018$). Es fanden sich bevorzugt Läsionen kombiniert im fem und crur Bereich (35%) sowie isoliert im crur Bereich (24%). IC-Extremitäten bildeten ihre Läsionen meist sowohl kombiniert im fem und crur Bereich (24%) als auch isoliert im fem Bereich (21%) aus. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Rueda et al. und Ortmann et al. überein. Auch die Tendenz zu Mehretagenerkrankungen ließ sich hier feststellen. Die Resultate von Rueda et al. fanden sich bei den Patienten mit DM oder terminaler NI und in ähnlicher Form bei dem Vergleichskollektiv ohne Risikofaktoren wieder. Dabei wurden die Verteilungshäufigkeiten wesentlich durch DM oder terminale NI beeinflusst (Rueda et al., 2008). Entsprechende Lokalisationshäufigkeiten zeigten sich in der Studie von Ortmann et al., wenn die für Frauen und Männer getrennt ausgewerteten Ergebnisse in der Zusammenschau betrachtet werden (Ortmann et al., 2012). Eine Studie über CLI-Patienten mit DM von Graziani et al. veranschaulichte, dass ebenfalls am häufigsten die oben genannten Gefäßbereiche befallen waren (Graziani et al., 2007). Allerdings fehlte dieser Untersuchung ein Vergleichskollektiv, sodass sich der Einfluss des DM nicht abschätzen lässt. Für die IC liegen, wie bereits angesprochen, keine Vergleichsstudien vor.

Eine weitere Erkenntnis unserer Studie war, dass CLI-Patienten in allen Gefäßetagen der unteren Extremitäten zu komplexeren Läsionen neigten. Dabei war die Affektion des crur Gefäßbereichs am ausgeprägtesten. Die Prävalenz einer CLI bei Unterschenkelquerschnittsverschluss war bis zu 14,8-mal höher als für eine IC. Bekanntlich neigen Diabetiker zu längeren und schwereren Läsionen in den crur Gefäßen (Faglia et al., 1998; Jude et al., 2001; van der Feen et al., 2002; Graziani et al., 2007). Doch selbst nach adjustierter multivariater Analyse war die Prävalenz noch immer 11,8-mal höher. In anderen Studien zeigte sich ebenfalls eine hohe Prävalenz von komplexen Gefäßläsionen im crur Bereich bei CLI (Ortmann et al., 2012). Auch die ausgewerteten Daten von Rueda et al. veranschaulichten, dass vermehrt komplexe Läsionen im Unterschenkelbereich vorkamen (Rueda et al., 2008). Allerdings fand hier keine statistische Auswertung statt und die Ergebnisse wurden lediglich in Prozentzahlen präsentiert. Folglich wurde auch keine Adjustierung für Risikofaktoren durchgeführt. Alle diese Resultate sprechen für die Hypothese, dass crur Läsionen einen unabhängigen Risikofaktor für eine CLI darstellen. Auch das von uns erstellte Nomogramm zeigt, dass eine

arteriosklerotische Affektion im Unterschenkelbereich den größten Einfluss auf die Entstehung einer CLI hat (siehe Abbildung 23). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass CLI-Patienten durch die gleichzeitige Affektion mehrerer Unterschenkelgefäße eine geringe Kompensationsfähigkeit durch die Ausbildung von Kollateralen besitzen.

Zu dem signifikanten Ergebnis dieser Arbeit, dass IC-Patienten häufiger Läsionen im femoralen Bereich von eher geringerer Komplexität aufzeigten, gibt es in der aktuellen Literatur aus Mangel an Studien keine Vergleichsmöglichkeiten.

Die Erkenntnisse über die oben genannte Verteilung der Gefäßläsionen und deren Komplexität kann als wertvolle Grundlage für eine effizientere Planung von Studien dienen, die sich zukünftig mit IC und CLI beschäftigen. CLI-Studien sollten sich dabei auf das crur Segment konzentrieren. IC-Studien hingegen sollten ihren Fokus eher auf den fem Bereich legen und sich endoskopischen Therapieformen widmen. Insbesondere im Hinblick auf die Weiterentwicklung von Therapiestrategien und Handlungsempfehlungen, wie sie durch das TASC-Dokument gegeben werden, sind diese Informationen essentiell.

Das TASC-Dokument wurde zum ersten Mal im Jahre 2000 (TASC I) veröffentlicht. Durch systematische Aufarbeitung der damaligen Literatur wurden evidenzbasierte Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie der PAVK entwickelt. Das Dokument enthielt außerdem eine bis dahin noch nie erstellte morphologische Klassifikation art. Gefäßläsionen (TASC A-D), die eine einheitliche Einteilung von PAVK-Patienten erlaubte (Norgren et al., 2007; Zimmermann et al., 2010a). Bereits im Jahre 2007 wurde dann das TASC II-Dokument herausgegeben, um der sich rasant weiterentwickelnden Gefäßmedizin Rechnung zu tragen. Adressaten waren nun erstmalig nicht nur Spezialisten, wie bei TASC I, sondern auch Allgemeinmediziner. Das geschah mit der Intention, die Behandlungsempfehlungen der PAVK einem breiterem medizinischem Publikum zugänglich zu machen und diese damit besser zu etablieren (Zimmermann et al., 2010a). Die TASC-Klassifikation war der erste Versuch, art. Läsionen zu standardisieren, um einen Vergleich verschiedener Behandlungen für ähnliche Läsionen zu ermöglichen (Ricco, 2010). Kukkonen et al. und Zimmermann et al. zeigten allerdings in ihren Studien erhebliche Defizite der TASC II-Klassifikation bzgl. ihrer Vergleichbarkeit auf. So kamen Ärzte, abhängig von ihrem Ausbildungsstand und ihrer Fachrichtung, jeweils zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen bei der Einteilung der Gefäßläsionen (Kukkonen et al., 2010; Zimmermann et al., 2010b). Dies spiegelt die Problematik

wider, die große anatomische Vielfalt art. Läsionen in einer starren Klassifikation zu vereinen (Ricco, 2010). Einige Läsionen passten sogar in keine der TASC-Klassen. Im Zuge der Datenerhebung unserer Arbeit fielen weitere Schwachstellen der Klassifikation auf: Die Aorta und die Iliakalarterien beider Seiten sind in einer Kategorie zusammengefasst. Das hat zur Folge, dass die Klassifikation der einen Seite immer von der anderen abhängig ist, wodurch therapeutische Konsequenzen beeinflusst werden. Des Weiteren werden Stenosen und Verschlüsse im fem Bereich kombiniert betrachtet. Der Stenosegrad bleibt dabei unberücksichtigt. Bei schwerwiegenden Gefäßveränderungen unterschiedlichen Ausmaßes in ein und derselben Arterie, ist die Einteilung der Läsionen in einzeln vs. multipel oft schwierig (Ricco, 2010). Die genannten Limitationen sollten bei der Entwicklung bzw. Überarbeitung zukünftiger Klassifikationen berücksichtigt werden, um deren korrekte und effiziente Anwendung gewährleisten zu können.

Im TASC II-Dokument gewannen endovaskuläre Behandlungsansätze an Bedeutung. Seit dem TASC I-Dokument machte die Industrie deutliche Fortschritte bei der Entwicklung neuer Materialien zur endovaskulären Therapie. Dies führte zu einem enormen Anstieg endovaskulärer Eingriffe und zu einem Rückgang offenchirurgischer Verfahren (Zimmermann et al., 2010a). Das TASC II-Dokument empfiehlt bei Läsionen vom Typ TASC A die endovaskuläre und bei Läsionen vom Typ TASC D die gefäßchirurgische Therapie als Methode der Wahl. Für Läsionen des Typs TASC B wird bevorzugt eine endovaskuläre Behandlung vorgeschlagen und für TASC C eher ein chirurgischer Therapieansatz. Diese Behandlungsempfehlungen haben jedoch nur den niedrigsten Evidenzgrad „C“ (Evidenz aus Berichten und Meinungsverlautbarungen von Expertenausschüssen) (Dormandy und Rutherford, 2000; Norgren et al., 2007; Zimmermann et al., 2010a). Aufgrund der schlechten Datenlage sind endgültige, klinische Behandlungsempfehlungen derzeit noch immer nicht sicher möglich und Patienten werden nicht evidenzbasiert behandelt (Zimmermann et al., 2010a).

Um die Datenlage zu verbessern, wurde in unserer Arbeit der Anteil unterer Extremitäten, die potentiell für einen endovaskulären Therapieansatz geeignet waren, am Gesamtkollektiv für die unterschiedlichen klinischen PAVK-Stadien bestimmt. Ein bemerkenswertes Ergebnis war, dass über 80% der arteriosklerotischen Gefäßläsionen unterer Extremitäten mit IC und mehr als 50% der Beine mit CLI im ai bzw. fem Segment für eine endovaskuläre Behandlung geeignet waren. Laut aktueller Studienlage können heutzutage sogar TASC D-Läsionen dank

sehr weit entwickelter, endovaskulärer Techniken und Instrumente mit guten Ergebnissen behandelt werden (Setacci et al., 2009; Kim et al., 2010; Sidhu et al., 2010; Shah et al., 2011). Auch Rueda et al. konnte in seiner Studie mit CLI-Patienten, trotz ihrer komplexen Affektion des crur Bereichs, feststellen, dass häufig wenigstens ein tibiales Gefäß einen nur kurzen Gefäßverschluss aufzeigte. Möglicherweise stellt dies einen potentiellen Ansatzpunkt für eine endovaskuläre Therapie dar (Rueda et al., 2008). Diese Erkenntnisse deuten möglicherweise darauf hin, dass der Anteil an Patienten, die für die endovaskuläre Behandlungsmethode in Frage kommen, sogar noch größer ist. Das wiederum könnte auch eine Erklärung für den enormen Anstieg endovaskulärer Revaskularisierungsmaßnahmen in jüngster Vergangenheit sein (Eickmeyer et al., 2011). Insgesamt betrachtet ist es daher denkbar, dass offen-chirurgische Therapieansätze in Zukunft im ai und fem Bereichen weniger gebräuchlich werden. Für das crur Gefäßsegment gibt es keine klaren Behandlungsempfehlungen. Die Durchführbarkeit einer endovaskulären Behandlung in diesem Gefäßbereich hängt überproportional von den endovaskulären Fertigkeiten des Arztes ab. Aus diesem Grund wurden in unserer Auswertung nur die ai und fem Segmente mit eingeschlossen. Die Ergebnisse unserer Arbeit sollen den Anstoß dafür geben, die zukünftige Entwicklung der endovaskulären Therapie von IC- und CLI-Patienten genau zu verfolgen und weitere Studien in diesem Bereich durchzuführen, damit die TASC-Behandlungsempfehlungen auf Grundlage besserer Daten modifiziert werden können.

Betrachtet man die Resultate endovaskulärer und offen-chirurgischer Methoden der letzten Jahre näher, so zeigt sich Folgendes:

La Muraglia et al. resümierte in seinem NSQIP Report, dass die perkutane, transluminale Angioplastie (PTA) eine entwicklungsfähige und effektive Methode zur primären Therapie sei. Allerdings müsse man dabei eine 15-20%ige Reinterventionsrate in Kauf nehmen (Conrad et al., 2006; Myers et al., 2006; LaMuraglia et al., 2009). Ein großer Vorteil des endovaskulären Verfahrens ist die geringere, perioperative Mortalität und Morbidität bei Hochrisikopatienten (Conrad et al., 2006; Scott et al., 2007; Tartari et al., 2007; Taylor et al., 2009), die sich nicht zuletzt durch eine schonende Lokalanästhesie und den Wegfall einer belastenden Allgemeinanästhesie begründet (Setacci et al., 2009). Außerdem zeichnet sich die endovaskuläre Methode durch eine hohe technische Erfolgsrate (Conrad et al., 2006; Myers et al., 2006; Treiman et al., 2006; Tartari et al., 2007; Setacci et al., 2009) bei gleichzeitig niedrigeren Kosten aus. Setacci et al. spricht von 28% weniger Kosten im

Vergleich zur offen-chirurgischen Bypass-Behandlung (Setacci et al., 2009). Allerdings gibt es Hinweise dafür, dass endovaskulär vorbehandelte CLI-Patienten schlechtere Ergebnisse für eine nachfolgende Bypass-Anlage zeigen (Nolan et al., 2011; Spinelli et al., 2015).

Lediglich vier Studien beschäftigten sich bis zum Jahre 2010 mit dem Vergleich endovaskulärer vs. chirurgischer Therapie. Eingeschlossen waren IC- und CLI-Patienten (Holm et al., 1991; Wolf et al., 1993; van der Zaag et al., 2004; Adam et al., 2005). Zu große Unterschiede in den Patientengruppen und zu geringe Fallzahlen machten eine Interpretation der Ergebnisse schwierig (Zimmermann et al., 2010a). In Bezug auf das kurzfristige Überleben zeigte sich kein Unterschied bzgl. beider Behandlungsformen (Adam et al., 2005; Bradbury et al., 2010b; Zimmermann et al., 2010a). In ihrer großen, randomisierten, prospektiven Multicenterstudie (BASIL) mit 452 Patienten untersuchten Bradbury et al bei CLI-Patienten die beiden First-Line-Therapieformen Angioplastie vs. Venenbypass. Die im Jahre 2010 veröffentlichten Ergebnisse ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen chirurgischem und endovaskulärem Verfahren hinsichtlich amputationsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens. Nach 2 Jahren zeigte sich jedoch ein Vorteil für chirurgisch behandelte Patienten hinsichtlich des Überlebens bei ähnlich hohen Amputationsraten und gehäuften, perioperativen Komplikationen sowie verlängertem Krankenhausaufenthalt (Bradbury et al., 2010a). Bradbury et al. resümierten nach Interpretation ihrer Langzeitdaten, dass CLI-Patienten von einem chirurgischen Verfahren bei einer Lebenserwartung von ≥ 2 Jahren profitieren, wenn eine geeignete Vene zur Verfügung steht. Patienten mit einer geringeren Lebenserwartung sollten primär endovaskulär behandelt werden (Bradbury et al., 2010b; Zimmermann et al., 2015).

Aktuell vergleichen zwei Studien, BEST-CLI und BASIL-II, die endovaskuläre und chirurgische Therapie bei CLI-Patienten miteinander (Bradbury, 2014; Farber et al., 2014a). Diese Untersuchungen sind vielversprechend, da zum ersten Mal hohe Fallzahlen generiert werden und auf die Homogenität des Patientenkollektivs geachtet wird. Das erleichtert die Vergleichbarkeit und Interpretation dieser Untersuchungen. Studien, welche die beiden Therapiestrategien bei IC-Patienten vergleichen, werden aktuell nicht durchgeführt.

Die BEST-CLI-Studie („Best Endovascular Versus Best Surgical Therapy in Patients with CLI Trial“) beschäftigt sich mit dem Vergleich der beiden Therapieverfahren und wird vermutlich 2018 abgeschlossen sein. Auch hier handelt es sich um eine

prospektive, randomisierte Multicenter-Studie. Es sollen 2100 Patienten in 120 nordamerikanischen Städten rekrutiert werden. Die Behandler sind multidisziplinär. Als interventionelle Kardiologen, Radiologen, Gefäßmediziner sowie Gefäßchirurgen repräsentieren sie alle Fachbereiche, die alltäglich mit Gefäßpatienten zu tun haben. Es werden zwei Patienten-Kohorten gebildet: 1620 Patienten mit geeigneter V. saphena magna und eine Kohorte mit 480 Patienten ohne adäquater Vene. Die beiden Gruppen werden jeweils 1:1 in offen-chirurgisch und endovaskulär randomisiert. Nach der Randomisierung soll der Patient die bestmögliche Therapieform innerhalb seines Studienarmes erhalten (Farber et al., 2014a; Farber et al., 2014b). Dabei kann im endovaskulären Studienarm auf sämtliche kommerziell zur Verfügung stehende, endovaskuläre Verfahren zurückgegriffen werden. Im offen-chirurgischen Studienarm kann der Behandler alle verfügbaren Bypass-Techniken und Arten von chirurgischen Ersatzplastiken verwenden. Dieses Vorgehen spiegelt die tägliche Praxis im Krankenhaus wider und ist deshalb höchst repräsentativ. Man erhofft sich dadurch Antworten auf das Management sowie auf die bestmögliche Behandlungsstrategie von Patienten mit CLI und crur PAVK (Farber et al., 2014a; Farber et al., 2014b).

BASIL-II vergleicht die Venenbypass-first- vs. Ballonkatheter-first-Therapie. Zusätzlich werden auch die Kosten der Verfahren gegenübergestellt werden. Es handelt sich hierbei erneut um eine prospektive, randomisierte Multicenter-Studie, bei der 600 CLI-Patienten im Durchschnitt 39 Monate beobachtet werden sollen. Die Studie konzentriert sich dabei auf den Unterschenkelbereich (Bradbury, 2014). Dieses Vorgehen ist den Ergebnissen unserer Arbeit nach höchst effizient, da CLI-Patienten bevorzugt Läsionen im crur Bereich aufweisen. In Zeiten finanzieller Engpässe im Gesundheitswesen ist eine Prüfung der Wirtschaftlichkeit beider Verfahren sehr wichtig. Denn neben dem medizinischen Nutzen ist auch die Finanzierbarkeit der Therapieverfahren essentiell.

Bis heute werden Patienten ohne ausreichende Evidenz behandelt. Dieser Tatsache muss entgegengewirkt werden. Daher ist es von großer Bedeutung, mehr Forschung in diesem Bereich zu betreiben, um die Frage nach der bestmöglichen Behandlungsoption für symptomatische PAVK-Patienten beantworten zu können. Die obengenannten Studien (BASIL-II, BEST-CLI) sind ein Schritt in die richtige Richtung, um bessere Level I-Daten zu generieren. Nur mit guter Evidenz lassen sich Guidelines und Klassifikationen erstellen, die verlässliche Behandlungs-

empfehlungen aussprechen können. Gerade im crur Bereich fehlen solche noch völlig und sind daher dringend notwendig.

Wie bereits erwähnt, sind Klassifikationen ein wichtiges Werkzeug, um arterielle Läsionen zu standardisieren und somit die Behandlungen ähnlicher Läsionen vergleichbar zu machen (Ricco, 2010). Allerdings stoßen diese Klassifikationen auch an ihre Grenzen, wenn es darum geht, die enorme Vielfalt arterieller Läsionen kategorisieren zu wollen. Sie sollten alle anatomischen Varianten berücksichtigen und gleichzeitig leicht anzuwenden sein, damit unterschiedliche Anwender zu möglichst gleichen Ergebnissen kommen (Zimmermann et al., 2010b). Behandlungsempfehlungen sollten sich nicht auf rein anatomische Klassifikationen stützen, da die Gesamtsituation des Patienten dabei nicht ausreichend berücksichtigt wird. Vielmehr sollten sie sich neben dem Verteilungsmuster der Gefäßläsionen auch am Gesundheitszustand des Patienten, dem gewünschten Outcome und der Lebensqualität orientieren (Antoniou et al., 2015). Als Konsequenz daraus sollte beim Design zukünftiger Studien die Wahl des Endpunktes wohl bedacht werden. Parameter wie Gefäßdurchlässigkeit, Restenoserate und Lumenverlust sind wertvolle Hinweise, um eine Therapiemaßnahme zu bewerten. Allerdings ist die Aussagekraft bzgl. des klinischen Ergebnisses gering. Endpunkte, die das klinische Outcome besser beschreiben können, wie Wundheilung, amputationsfreies Überleben und Lebensqualität wären hier geeigneter (Antoniou et al., 2015).

Einige Mängel unserer Studie müssen angesprochen werden. Die Patientenpopulation stammt nur aus einem gefäßchirurgischen Zentrum, daher ist ein Selektionsbias möglich. Außerdem unterliegt diese Studie den allgemeinen Beschränkungen einer retrospektiven Untersuchung. Ein weiterer Mangel ist die Tatsache, dass die in der multivariaten Analyse benutzten Risikofaktoren nur eine geringe Zahl der die PAVK beeinflussenden Faktoren berücksichtigen. Bei der Bewertung der vaskulären Läsionen bestand die Gefahr einer Variation in der morphologischen Interpretation und Kategorisierung der PAVK anhand der TASC II-Klassifikation (Kukkonen et al., 2010; Zimmermann et al., 2010b). Um dies weitestgehend zu verhindern, fand in unserer Studie die Beurteilung der MRA-Bilder bei Unstimmigkeiten im Konsens statt. Der hohe Anteil an nicht diagnostizierbaren MRA-Bildern im crur Bereich bei den CLI-Patienten (21%) kam zustande, da teilweise eine starke venöse Überlagerung vorlag. Dies und technische Einschränkungen der MRA machten es teilweise unmöglich, venöse Gefäße von den eigentlichen tibialen Arterien zu unterscheiden.

6. Zusammenfassung

Fragestellung und Zielsetzung:

Um den bestmöglichen Therapieansatz bei Patienten mit einer PAVK bestimmen zu können, sind Kenntnisse über das klinische Stadium und die morphologischen Veränderungen im Gefäßsystem notwendig. Zur Bestimmung der Gefäßmorphologie gibt es unterschiedliche bildgebende Möglichkeiten. Auf Grund der fehlenden Strahlung, der Untersucherunabhängigkeit und dem Verzicht auf jodhaltiges Kontrastmittel hat sich die MRA an vielen Kliniken als die bevorzugte Technik etabliert.

Das am weitesten verbreitete und am häufigsten eingesetzte Klassifikationssystem zur Beurteilung morphologischer Veränderungen stellt das „Trans-Atlantic Inter-Society Document on Management of Peripheral Arterial Disease“ (TASC und TASC II) dar. Obwohl die TASC-Klassifikation große Bedeutung in der Auswahl der unterschiedlichen Therapiestrategien und in der Läsionseinteilung für klinische Studien besitzt, gibt es nur wenige Daten über die Verteilung der arteriosklerotischen Läsionen in Bezug auf unterschiedliche klinische Stadien und für ihre Eignung zur endovaskulären Behandlung.

Ziel dieser Arbeit war es daher, an einem definierten Patientengut mit einer symptomatischen PAVK folgende Fragestellungen mittels der MRA-Bildgebung zu untersuchen:

1. Das Verteilungsmuster vaskulärer Läsionen sowie die Morphologie arteriosklerotischer Gefäßläsionen der unteren Extremitäten in Abhängigkeit vom klinischen Stadium zu beschreiben und zu analysieren.
2. Den Anteil potentiell für einen endovaskulären Therapieansatz geeigneter, unterer Extremitäten am Gesamtkollektiv zu bestimmen.

Patienten und Methoden:

In dieser retrospektiven Monozenterstudie wurden 500 konsekutive, nicht an einer PAVK voroperierte Patienten mit einer symptomatischen PAVK eingeschlossen, die zwischen Januar 2006 und November 2009 eine MR-Angiographie erhalten hatten. Insgesamt konnten 690 symptomatische, untere Extremitäten beurteilt werden. Basierend auf MR-Angiographien wurde das ai und fem Gefäßsegment anhand der TASC II-Klassifikation und der crur Bereich nach dem Run-off-Status bewertet. Ein multivariates Regressionsmodell, adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren, wurde

zur Berechnung von Unterschieden im Verteilungsmuster arteriosklerotischer Läsionen und der Eignung zur endovaskulären Therapie verwendet.

Ergebnisse:

70% der insgesamt 990 unteren Extremitäten waren symptomatisch im Sinne einer IC oder CLI. CLI-Extremitäten zeigten in der multivariaten Analyse im Vergleich zur IC signifikant häufiger komplexe Gefäßläsionen im ai ($p < 0,001$), fem ($p < 0,001$) sowie crur Bereich ($p < 0,001$) und ein höheres Risiko für Mehretagenerkrankungen (OR 1,71; 95%KI 1,10-2,66; $p = 0,018$). Das Risiko für einen art. Unterschenkelquerschnittverschluss war bei der CLI sogar 11,62-fach höher als bei der IC (multivariate Analyse). Bei isolierter Betrachtung des ai und fem Gefäßbereichs wären mehr als 80% der IC- und mehr als 50% der CLI-Extremitäten für eine endovaskuläre Therapie geeignet gewesen. Der Anteil endovaskulär behandelbarer Läsionen sank bei kombinierter Betrachtung der ai und fem Strombahn für TASC A+B Läsionen auf 65% bei IC- und auf 41% bei CLI-Extremitäten. Für TASC A+B+C Läsionen lag der Anteil bei 79% (IC) und 41% (CLI).

Schlussfolgerungen/Ausblick:

Untere Extremitäten mit IC und CLI unterscheiden sich signifikant in Hinblick auf die Morphologie der arteriosklerotischen Läsionen (eingeteilt nach der TASC II Klassifikation) und dem Muster der Läsionsverteilung auf die unterschiedlichen vaskulären Segmente. Extremitäten mit einer CLI haben einen höheren Anteil an Mehretagenerkrankungen und einen überdurchschnittlichen Befall cruraler Gefäße. Zusätzlich tendieren diese Patienten zu komplexeren und weiter fortgeschrittenen Läsionen in allen Gefäßsegmenten im Vergleich zu Patienten mit einer IC.

Trotz der immer wiederkehrenden Diskussion über eine neue TASC-Klassifikation sind bereits jetzt mehr als 50% der CLI-Extremitäten und mehr als 80% der Patienten mit einer IC endovaskulär behandelbar.

In der Zukunft sollte bei der Revision der TASC-Klassifikation insbesondere das aortoiliakale und das crurale Segment überarbeitet werden, um eine einfachere und verbesserte Einteilung der Gefäßläsionen und damit der Auswahl der Therapiestrategien zu erreichen.

7. Literaturverzeichnis

- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H (2005):** Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1925–1934.
- Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR (2002):** UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 894–899.
- American Diabetes Association (2003):** Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 26: 3333–3341.
- Antoniou GA, Ibrahim R, Ahmad N, Torella F (2015):** Commentary: TASC II Anatomic Classification for Infrapopliteal Arterial Disease: A Framework for Clinical Practice and Future Research. *Journal of Endovascular Therapy* 22: 678–680.
- Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink JAW, Prins MH (2005):** Medical management of peripheral arterial disease. *J. Thromb. Haemost.* 3: 1628–1637.
- Boccalon H, Lehert P, Mosnier M (2001):** Effet du naftidrofuryl sur la distance de marche physiologique chez des patients au stade de claudication intermittente. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 50: 175–182.
- Böcker W, Heitz PU (2012):** Pathologie. Hrsg. von W. Böcker ... [et al.] ; Koordination: Ph.U. Heitz. Urban & Fischer in Elsevier, 5. Aufl., München.
- Bradbury AW (2014):** Bypass vs. Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg-2. <http://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/bctu/Basil---2/Investigators/Documentation/BASIL2Protocolv2.pdf>. Zugegriffen: 7.Jan.2016.
- Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM (2010a):** Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: An intention-to-treat analysis of amputation-free and overall survival in patients randomized to a bypass surgery-first or a balloon angioplasty-first revascularization strategy. *Journal of Vascular Surgery* 51: 5S.
- Bradbury AW, Adam DJ, Bell J, Forbes JF, Fowkes FGR, Gillespie I, Ruckley CV, Raab GM (2010b):** Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: Analysis of amputation free and overall survival by treatment received. *Journal of Vascular Surgery* 51: 18S.
- Chobanian AV (2003):** Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42: 1206–1252.
- Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M (2007):** Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ* 334: 1257.

Conrad MF, Cambria RP, Stone DH, Brewster DC, Kwolek CJ, Watkins MT, Chung TK, LaMuraglia GM (2006): Intermediate results of percutaneous endovascular therapy of femoropopliteal occlusive disease: a contemporary series. *J. Vasc. Surg.* 44: 762–769.

Creutzig A, Lehmacher W, Elze M (2004): Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV. *VASA* 33: 137–144.

Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D (1985): The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71: 510–515.

Deutsche Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin AdWMF((2009): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). *VASA*.

Diehm C, Lange S, Darius H, Pittrow D, Stritzky B von, Tepohl G, Haberl RL, Allenberg JR, Dasch B, Trampisch HJ (2006): Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur. Heart J.* 27: 1743–1749.

Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, Stritzky B von, Tepohl G, Trampisch H (2004): High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172: 95–105.

Dormandy JA, Rutherford RB (2000): Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J. Vasc. Surg.* 31: S1-S296.

Eickmeyer F, Moysidis T, Nowak T, Fifer B, Santosa F, Luther B, Kröger K (2011): Trends in lower extremity surgical and endovascular revascularization in Germany. *VASA* 40: 398–403.

Erb W.: Klinische Beiträge zur Pathologie des Intermittierenden. *Hinkens. Münch Med Wochenschr* 2: 2487. *Münch Med Wochenschr* 1911.

Faglia E, Favales F, Quarantiello A, Calia P, Clelia P, Brambilla G, Rampoldi A, Morabito A (1998): Angiographic evaluation of peripheral arterial occlusive disease and its role as a prognostic determinant for major amputation in diabetic subjects with foot ulcers. *Diabetes Care* 21: 625–630.

Farber A, Rosenfield K, Menard M (2014a): The BEST-CLI Trial: A Multidisciplinary Effort to Assess Which Therapy is Best for Patients With Critical Limb Ischemia. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology* 17: 221–224.

Farber MD, Menard MD, Rosenfiled MD (2014b): The BEST-CLI Trial: A Multidisciplinary Effort to Identify What's BEST for Patients With Critical Limb Ischemia.

http://www.bestcli.com/Portals/0/Uploads/Documents/endovascular_viva_Tuesday_p14.pdf.

Fontaine R, Kim M, Kienny R (1954): Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta* 21: 499–533.

Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ (1991): Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 20: 384–392.

Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht J, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodríguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CDA, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MMB, Hunink MGM, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J (2008): Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 300: 197–208.

Gardner AW, Katzel LI, Sorkin JD, Bradham DD, Hochberg MC, Flinn WR, Goldberg AP (2001): Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 49: 755–762.

Graziani L, Silvestro A, Bertone V, Manara E, Andreini R, Sigala A, Mingardi R, Giglio R de (2007): Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33: 453–460.

Haimovici H (1967): Patterns of arteriosclerotic lesions of the lower extremity. *Archives of Surgery*: 918–933.

Hiatt WR (2001): Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N. Engl. J. Med.* 344: 1608–1621.

Hiatt WR (2005): The US experience with cilostazol in treating intermittent claudication. *Atheroscler Suppl* 6: 21–31.

Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG (1994): Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 90: 1866–1874.

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WRC, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B (2006): ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47: 1239–1312.

Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK (1997): The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 2: 243–251.

Holm J, Arfvidsson B, Jivegard L, Lundgren F, Lundholm K, Scherstén T, Stenberg B, Tylen U, Fredrik Zachrisson B, Lindberg H, Mattsson E, Persson B, Spangen L, Jonsson E (1991): Chronic lower limb ischaemia. A prospective randomised controlled study comparing the 1-year results of vascular surgery and percutaneous transluminal angioplasty (PTA). *European Journal of Vascular Surgery* 5: 517–522.

Jämsén TS, Manninen HI, Tulla HE, Jaakkola PA, Matsi PJ (2003): Infrainguinal revascularization because of claudication: total long-term outcome of endovascular and surgical treatment. *J. Vasc. Surg.* 37: 808–815.

Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJ (2001): Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 24: 1433–1437.

Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D (1970): Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 41: 875–883.

Kim SJ, Kim W, Kim JB, Hong MJ, Kang WY, Hwang SH, Kim W (2010): Determinants of procedural success and patency following subintimal angioplasty in patients with TASC C and D femoropopliteal arterial disease. *Circ. J.* 74: 1959–1964.

Kjeldsen SE (2004): 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Heart Drug* 4: 5.

Kudo T, Chandra FA, Kwun W, Haas BT, Ahn SS (2006): Changing pattern of surgical revascularization for critical limb ischemia over 12 years: endovascular vs. open bypass surgery. *J. Vasc. Surg.* 44: 304–313.

Kukkonen T, Korhonen M, Halmesmäki K, Lehti L, Tiitola M, Aho P, Lepäntalo M, Venermo M (2010): Poor Inter-observer Agreement on the TASC II Classification of Femoropopliteal Lesions. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 39: 220–224.

Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SLR, Mosley TH, Boerwinkle E, Turner ST (2003): Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med* 8: 237–242.

- LaMuraglia GM, Conrad MF, Chung T, Hutter M, Watkins MT, Cambria RP (2009):** Significant perioperative morbidity accompanies contemporary infrainguinal bypass surgery: an NSQIP report. *J. Vasc. Surg.* 50: 299-304, 304.e1-4.
- Lawall H, Huppert P., Rümenapf G. (2015):** S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Leitlinienreport:S3-Leitlinie PAVK. Retrieved 25.10.2016 from http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003I_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf.
- Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA (1994):** A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 13: 133–142.
- Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V (2005):** Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 28: 1981–1987.
- Myers SI, Myers DJ, Ahmend A, Ramakrishnan V (2006):** Preliminary results of subintimal angioplasty for limb salvage in lower extremities with severe chronic ischemia and limb-threatening ischemia. *J. Vasc. Surg.* 44: 1239–1246.
- Nolan BW, Martino RR de, Stone DH, Schanzer A, Goodney PP, Walsh DW, Cronenwett JL (2011):** Prior failed ipsilateral percutaneous endovascular intervention in patients with critical limb ischemia predicts poor outcome after lower extremity bypass. *J. Vasc. Surg.* 54: 730-5; discussion 735-6.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR (2007):** Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J. Vasc. Surg.* 45: S5-67.
- O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG (2004):** Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J. Am. Soc. Nephrol.* 15: 1046–1051.
- Ortmann J, Nüesch E, Traupe T, Diehm N, Baumgartner I (2012):** Gender is an independent risk factor for distribution pattern and lesion morphology in chronic critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.* 55: 98–104.
- Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP (2007):** Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc* 55: 583–589.
- Ouriel K (2001):** Peripheral arterial disease. *Lancet* 358: 1257–1264.
- Pschyrembel W (1998):** Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Mit 250 Tabellen. De Gruyter, 258. Aufl., Berlin [u.a.].
- Regensteiner JG, Ware JE, McCarthy WJ, Zhang P, Forbes WP, Heckman J, Hiatt WR (2002):** Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 50: 1939–1946.
- Ricco J (2010):** Advantages and Limitations of TASC II Classification of Femoropopliteal Lesions. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 39: 225–226.

Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N (2001): Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285: 2481–2485.

Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP (2008): Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003748.

Rose SC (2000): Noninvasive Vascular Laboratory for Evaluation of Peripheral Arterial Occlusive Disease: Part II—Clinical Applications: Chronic, Usually Atherosclerotic, Lower Extremity Ischemia. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 11: 1257–1275.

Rueda CA, Nehler MR, Perry DJ, McLafferty RB, Casserly IP, Hiatt WR, Peyton BD (2008): Patterns of artery disease in 450 patients undergoing revascularization for critical limb ischemia: Implications for clinical trial design. *Journal of Vascular Surgery* 47: 995–1000.

Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN (1997): Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J. Vasc. Surg.* 26: 517–538.

Rydén L, Standl E, Bartnik M, van den Berghe G, Betteridge J, Boer M de, Cosentino F, Jönsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc J, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JRG, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyörälä K, Raz I, Schernthaner G, Volpe M, Wood D (2007): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 28: 88–136.

Schlager O, Francesconi M, Haumer M, Dick P, Sabeti S, Amighi J, Mlekusch W, Koppensteiner R, Minar E, Schillinger M (2007): Duplex sonography versus angiography for assessment of femoropopliteal arterial disease in a "real-world" setting. *J. Endovasc. Ther.* 14: 452–459.

Schulte K. (2004): Interventionelle endovaskuläre Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit-Ballonangioplastie. *VASA*: 5–7.

Scott EC, Biuckians A, Light RE, Scibelli CD, Milner TP, Meier GH, Panneton JM (2007): Subintimal angioplasty for the treatment of claudication and critical limb ischemia: 3-year results. *J. Vasc. Surg.* 46: 959–964.

Seiderer J, Christ F, Schlamp A (2003): Anamnese und körperliche Untersuchung. 154 Tabellen. Lehmanns Media, LOB.de, 1. Aufl., [Berlin].

Selvin E, Erlinger TP (2004): Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 110: 738–743.

Sentí M, Nogués X, Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J, Vidal-Barraquer F (1992): Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 85: 30–36.

- Setacci C, Chisci E, Donato G de, Setacci F, Iacoponi F, Galzerano G (2009):** Subintimal angioplasty with the aid of a re-entry device for TASC C and D lesions of the SFA. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38: 76–87.
- Shah PS, Hingorani A, Ascher E, Shiferson A, Gopal K, Jung D, Marks N, Jacob T (2011):** Full metal jacket stenting of the superficial femoral artery: a retrospective review. *Ann Vasc Surg* 25: 127–131.
- Sidhu R, Pigott J, Pigott M, Comerota A (2010):** Subintimal angioplasty for advanced lower extremity ischemia due to TASC II C and D lesions of the superficial femoral artery. *Vasc Endovascular Surg* 44: 633–637.
- Spinelli F, Pipitò N, Martelli E, Benedetto F, Caridi G de, Spinelli D, Stilo F (2015):** Endo First Is Not Appropriate in Some Patients with Critical Limb Ischemia because “Bridges Are Burned”. *Annals of Vascular Surgery* 29: 272–277.
- Steinacker J LYHH (2002):** Körperliche Bewegung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Deutsches Ärzteblatt*: 2550–2554.
- Stiegler H, Diehm C, Grom E, Martin M, Mörl H, Rudofsky G, Vogelberg KH (1992):** Placebokontrollierte, doppelblinde Studie zur Wirksamkeit von i.v. Prostaglandin E1 bei Diabetikern mit AVK im Stadium IV. *Vasa Suppl* 35: 164–166.
- Tartari S, Zattoni L, Rizzati R, Aliberti C, Capello K, Sacco A, Mollo F, Benea G (2007):** Subintimal angioplasty as the first-choice revascularization technique for infrainguinal arterial occlusions in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 21: 819–828.
- Taylor SM, Cull DL, Kalbaugh CA, Senter HF, Langan EM, Carsten CG, York JW, Snyder BA, Gray BH, Androes MP, Blackhurst DW (2009):** Comparison of interventional outcomes according to preoperative indication: a single center analysis of 2,240 limb revascularizations. *J. Am. Coll. Surg.* 208: 770-8; discussion 778-80.
- Toursarkissian B, D'Ayala M, Stefanidis D, Shireman PK, Harrison A, Schoolfield J, Sykes MT (2002):** Angiographic scoring of vascular occlusive disease in the diabetic foot: relevance to bypass graft patency and limb salvage. *J. Vasc. Surg.* 35: 494–500.
- Treiman GS, Treiman R, Whiting J (2006):** Results of percutaneous subintimal angioplasty using routine stenting. *J. Vasc. Surg.* 43: 513–519.
- van der Feen C, Neijens FS, Kanters SDJM, Mali WPTM, Stolk RP, Banga JD (2002):** Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet. Med.* 19: 366–370.
- van der Zaag E, Legemate D, Prins M, Reekers J, Jacobs M (2004):** Angioplasty or Bypass for Superficial Femoral Artery Disease? A Randomised Controlled Trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 28: 132–137.
- Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE, Taylor LM (1996):** Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 94: 3026–3049.
- World Health Organization (1958):** Classification of atherosclerotic lesions. Report of a study group [meeting held in Washington, D.C. from 7 to 11 October 1957]. World Health Organization, Geneva. Retrieved 25.10.2016 from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40402/1/WHO_TRS_143.pdf

Widmer LK, Stähelin HB, Amacher A, Brubacher G, Berger W (op. 1981): Venen-Arterien-Krankheiten, Koronare Herzkrankheit bei Berufstätigen. Prospektiv-epidemiologische Untersuchung : Basler Studie I-III : [1959-1978]. H. Huber, Bern, Stuttgart [etc.].

Willigendael EM, Teijink JAW, Bartelink M, Kuiken BW, Boiten J, Moll FL, Büller HR, Prins MH (2004): Influence of smoking on incidence and prevalence of peripheral arterial disease. *J. Vasc. Surg.* 40: 1158–1165.

Wolf GL, Wilson SE, Cross AP, Deupree RH, Stason WB (1993): Surgery or Balloon Angioplasty for Peripheral Vascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 4: 639–648.

Zimmermann A (2013): Natürlicher Verlauf, Therapieoptionen und Outcome der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) unter besonderer Berücksichtigung morphologischer und hämodynamischer Gesichtspunkte, Habilitationsschrift, Fakultät für Medizin der Technischen Universität München,

Zimmermann A, Berger H, Eckstein H (2010a): Die ABC- („Angioplasty or Bypass Surgery in Intermittent Claudication“-)Studie. *Gefässchirurgie* 15: 5–10.

Zimmermann A, Ludwig U, Eckstein H (2015): Indikationen und Ergebnisse der endovaskulären Therapie der kritischen Extremitätenischämie. *Gefässchirurgie* 20: 196–203.

Zimmermann A, Wendorff H, Schuster T, Auer F, Berger H, Eckstein H (2010b): Interobserver agreement of the TASC II classification for supra- and infrainguinal lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39: 586–590.

8. Danksagung

Meinem Betreuer, Herrn Oberarzt PD Dr. med. A. Zimmermann, möchte ich für sein Engagement, seine fachkundige Beratung sowie konstruktive Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit recht herzlich danken.

Meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H.-H. Eckstein, danke ich für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und für die Möglichkeit der Durchführung meiner Dissertation an seiner Klinik.

9. Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.