

Aus dem Klinikum Rosenheim
Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Prädiktoren des Outcomes nach Drug-Eluting-Angioplastie
nach peripheren Interventionen unter besonderer
Berücksichtigung der vaskulären Kalzifikation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Rüther, Charlotte Anna

2017

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. G. Tepe

2. Berichterstatter:

Professor Dr. R. Syha

Tag der Disputation:

10.11.2017

Widmung

Meinen Eltern Hubert und Anja Rüther
Meiner Großmutter Gudula Schlösser

I. Inhaltsverzeichnis

I.	INHALTSVERZEICHNIS	I
II.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
III.	TABELLENVERZEICHNIS	V
IV.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1	EINLEITUNG	1
1.1	Restenose als Hauptlimitation nach peripherer Ballonangioplastie	1
1.2	Pathogenese einer Restenose	4
1.3	Aufbau und Wirkung eines medikamentenbeschichteten Ballonkatheters	8
1.3.1	Paclitaxel als Wirkstoff in Taxol	10
1.3.2	Wirkmechanismus	10
1.4	Aufbau und Histologie der normalen Gefäßwand	11
1.5	Vaskuläre Kalzifikation	12
1.5.1	Pathogenese	13
1.5.2	Detektion vaskulärer Kalzifikationen	14
1.5.3	Klassifikation vaskulärer Kalzifikationen	14
1.5.4	Bildbeispiele	16
1.6	Zielsetzung der Arbeit	20
2	MATERIAL UND METHODIK	21
2.1	Studiendesign und Einschlusskriterien	21
2.2	Datenerhebung	21
2.3	Daten	22
2.3.1	Primäre Daten	22
2.3.2	Vorerkrankungen	22
2.3.3	Parameter vor der Intervention	22
2.3.4	Parameter während der Intervention	23

2.3.5	Parameter nach der Intervention	24
2.3.6	Parameter zum <i>Follow-up</i> nach sechs Monaten	24
2.3.7	Parameter zum <i>Follow-up</i> nach zwölf Monaten	24
2.3.8	Parameter zum <i>Follow-up</i> nach 24 Monaten	25
2.4	Statistische Methoden	25
2.5	Definition der Endpunkte	26
3	ERGEBNISSE	27
3.1	Verteilung demografischer und anamnestischer Parameter	28
3.2	Verteilung der Gefäß- und Läsionscharakteristika	29
3.3	Verteilung des AB-Index vor und nach der Intervention	31
3.4	Ergebnisse zur Kalzifikation	32
3.5	Ergebnisse der Angiografie nach sechs, zwölf und 24 Monaten	33
3.6	Ergebnisse zur Reinterventionsrate (TLR)	35
3.7	Analysen möglicher Einflussfaktoren auf den LLL nach sechs Monaten	36
3.7.1	Kalzifikationsgrad	36
3.7.2	Einfluss von Vorerkrankungen und läsionsspezifische Befunde	39
3.8	Einflussfaktoren auf die Häufigkeit einer TLR	42
3.9	Zeit bis zur Reintervention (TLR) in den Gruppen des Kalzifikationsindex I	45
3.10	Einfluss von Stents	46
3.11	Einfluss einer Dissektion	47
3.12	Einfluss von Vorerkrankungen auf die Kalzifikation	47
3.13	Einfluss einer Vordilatation und Residualstenose	48
3.14	Einfluss der Anzahl offener Unterschenkelgefäße	49
4	DISKUSSION	51
4.1	Hintergrund	51
4.2	Diskussion der Methoden	52

4.2.1	Limitation der Methoden	54
4.3	Diskussion der Ergebnisse	54
4.3.1	Mögliche Einflussfaktoren auf den LLL nach sechs Monaten sowie die TLR	54
4.4	Konsequenz für die ärztliche Praxis	56
5	ZUSAMMENFASSUNG	58
6	LITERATURVERZEICHNIS	60
7	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL	69
8	VERÖFFENTLICHUNGEN	70
9	DANKSAGUNG	71

II. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der Kaskade während des Prozesses einer Restenose	5
Abb. 2: Beispielhafte Abbildung medikamentenbeschichteter Ballonkatheter in unterschiedlichen Größen. Unter freundlicher zu Verfügungstellung von Dr. Matthias W. Waliszewski (B. Braun Vascular Systems)	8
Abb. 3: Kalzifikationsindex 1 Grad 0	16
Abb. 4: Kalzifikationsindex 1 Grad 1	16
Abb. 5: Kalzifikationsindex 1 Grad 2	17
Abb. 6: Kalzifikationsindex 1 Grad 3	17
Abb. 7: Kalzifikationsindex 1 Grad 4	18
Abb. 8: Kalzifikationsindex 2 Grad 3	18
Abb. 9: Kalzifikationsindex 2 Grad 4	19
Abb. 10: Reinterventionenrate in Prozent nach sechs, zwölf und 24 Monaten	35
Abb. 11: Streudiagramm Länge der Läsion vs. LLL nach sechs Monaten (n=87)	40
Abb. 12: Streudiagramm Stenosegrad vor der Intervention vs. LLL nach sechs Monaten (n=90)	41
Abb. 13: Streudiagramm Okklusionslänge vs. LLL nach sechs Monaten (n=30)	41
Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur TLR-Diagnose bei den Patientengruppen aus dem Kalzifizierungsindex I (n=25)	46
Abb. 15: Residualstenose in Abhängigkeit zum LLL nach sechs Monaten [81]	49
Abb. 16: Prozentuale Verteilung der offenen Unterschenkelgefäße bei Patienten mit einer TLR	50

III. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: <i>Angiographic Calcium Score</i> [16] (* kann auf beiden Seiten des Gefäßes sein, aber nicht an gleicher Lokalisation)	15
Tab. 2: <i>Proposed Peripheral Arterial Calcium Scoring System (PACSS)</i> [64]	15
Tab. 3: Verteilung demografisch und anamnestiche Parameter [81]	29
Tab. 4: Gefäß- und Läsionscharakteristika [81]	31
Tab. 5: Verteilung des AB- Index an der Seite der behandelten Läsion vor und nach Intervention	32
Tab. 6: Ergebnisse zur Kalzifikation [81]	33
Tab. 7: Daten der Angiografie nach sechs, zwölf und 24 Monaten	34
Tab. 8: Einfluss der vaskulären Kalzifikation auf das LLL nach sechs Monaten [81]	37
Tab. 9: LLL nach sechs Monaten und Kalzifikation bei Patienten ohne Stent	38
Tab. 10: Einfluss von Vorerkrankungen auf das LLL nach sechs Monaten [81]	39
Tab. 11: Einfluss von vaskulärer Kalzifikation auf die Reintervention (TLR)	42
Tab. 12: Einfluss der vaskulären Kalzifikation auf die TLR bei Patienten ohne Stents	43
Tab. 13: TLR Häufigkeit bei Vorerkrankungen, früherer Intervention und Okklusion	44
Tab. 14: TLR-Häufigkeit bei Läsionscharakteristika	45

IV. Abkürzungsverzeichnis

ABI	Knöchel-Arm-Index (<i>ankle brachial index</i>)
AFS	Oberschenkelarterie (<i>Arteria femoralis superficialis</i>)
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
DEB	medikamentenbeschichteter Ballonkatheter (<i>drug eluting balloon</i>)
DES	Medikamente freisetzende Gefäßstütze (<i>drug eluting stents</i>)
DSA	digitale Subtraktionsangiografie
CT	Computertomografie
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor (<i>epidermal growth factor</i>)
EZM	extrazelluläre Matrix
GOS	Stenosegrad (<i>grade of stenosis</i>)
ILGF-1	Insulinwachstumsfaktor 1 (<i>insulin growth factor 1</i>)
IQR	Quartilabstand (<i>interquartile range</i>)
ISR	in-Stent-Restenose (<i>in stent restenosis</i>)
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KHK	koronare Herzkrankheit
LLL	später Lumenverlust (<i>late lumen loss</i>)
MAE	schwerwiegende Nebenwirkungen (<i>major adverse events</i>)
MGP	Matrix-GLA-Protein
MLD	minimaler Lumendurchmesser (<i>minimal lumen diameter</i>)
PACCS	Einteilungssystem peripherer Arterienverkalkungen (<i>peripheral arterial calcification scoring system</i>)
PACS	Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem (<i>picture archiving and communication system</i>)
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	plättchenabgeleiteter Wachstumsfaktor (<i>platelet derived growth factor</i>)
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie
PTX	Paclitaxel

RVD	Referenzgefäßdurchmesser (<i>reference vessel diameter</i>)
SMC	glatte Muskelzellen (<i>smooth muscle cells</i>)
SPSS	Statistikpaket für Sozialwissenschaften (<i>statistical package for social sciences</i>)
TGF- β	transformierender Wachstumsfaktor β (<i>transforming growth factor beta</i>)
TLL	Zielläsionslänge (<i>target lesion length</i>)
TLR	Zielläsionsreintervention (<i>target lesion reintervention</i>)
VK	vaskuläre Kalzifikation
vWF	von-Willebrand-Faktor
VSMC	glatte Gefäßmuskelzellen (<i>vascular smooth muscle cells</i>)

1 Einleitung

1.1 Restenose als Hauptlimitation nach peripherer Ballonangioplastie

1974 führte Andreas Grüntzig im Universitätspital Zürich die erste periphere Ballonangioplastie durch [32]. Im Verlaufe der letzten vier Jahrzehnte gelang die Weiterentwicklung immer komplexerer Systeme und Verfahrensweisen um unter anderem die Restenose als Hauptlimitation nach peripherer Ballonangioplastie zu reduzieren [4]. Die Restenoserate beträgt bis zu 40-60% nach sechs bis zwölf Monaten unter Verwendung eines unbeschichteten Ballonkatheters im behandelten Gefäßabschnitt [82, 83].

Der Begriff der Restenose beschreibt die segmentale Reduktion des Gefäßlumens über 50% nach interventioneller Prozedur [9]. In den meisten Fällen tritt eine Restenose bereits in den ersten sechs bis zwölf Monaten nach Ballonangioplastie auf [81]. In vielen Studien wurde versucht, die Entstehung und Risikofaktoren von Restenosen ausfindig zu machen. Prädiktive Faktoren wie Rauchen, *Diabetes mellitus*, Hypercholesterinämien wurden bereits in Datenauswertungen gefunden [18, 19, 20, 53, 87]. Angenommen wird ein multifaktorieller Pathomechanismus der Restenose, der sich zusammensetzt aus elastischen Rückstellkräften direkt nach Intervention, Gefäßspasmus und intimaler Hyperplasie [34]. Warum es jedoch bei einigen Patienten zu einer stärker ausgeprägten Gewebsproliferation und damit bedingter Restenose kommt und bei anderen Patienten nicht, ist noch nicht vollständig geklärt.

Komplikationen nach einer Ballonangioplastie, vor allem durch Dissektionen nach Inflation des Ballonkatheters, wurden zunächst durch die Entwicklung und Einführung ballonexpandierender Stents und im weiteren Verlauf auch durch selbstexpandierende Stents reduziert [36, 51, 83]. Dennoch blieb die Restenose vor allem in Form einer *in stent restenosis* (ISR), auf Grund der intimalen Hyperplasie ein ungelöstes Problem. Studien zeigen, dass eine Stentimplantation im muskulären, femoropoplitealen Gefäßabschnitt im Vergleich zu elastischen iliakalen Gefäßsegmenten und den Karotiden zu einer vermehrten inflammatorischen Reaktion führt [72]. Im Bewegungssegment der distalen A. femoralis superficialis und der A. poplitea gelten

andere mechanische Anforderungen an einen Stent, die die Gefahr einer Restenose erhöhen.

Reduktion der Restenoserate durch Beschichtung mittels antiproliferativen Wirkstoffen war Ziel weiterer Entwicklungen. Zunächst erfolgte die Beschichtung von Stents als auch im weiteren Verlauf von Ballonkathetern. Bestimmte Wirkstoffe sollten die Bildung einer Neointima hemmen die letztlich in einem komplexen Pathomechanismus zu einer Minderung des Gefäßlumens führt [37, 38].

Drug eluting stents (DES) etablierten sich anfangs vor allem in den Koronargefäßen [92]. Zu femoropoplitealen Läsionen gibt es weniger Daten [21, 22, 46]. Eine größere randomisierte Studie (Zilver-PTX) unter Verwendung von paclitaxelbeschichteten Stents stellte einen Vorteil gegenüber unbeschichteten, selbstexpandierbaren Stents fest [15]. In der Gruppe mit initial medikamentenbeschichteten Stents zeigte sich eine höhere Offenheitsrate verglichen mit der Gruppe nach primärer Ballonangioplastie (83,1% versus 32,8% $P < 0,001$). Diejenigen Patienten, die nach einer primären PTA noch einen Stent benötigten, wurden erneut randomisiert und entweder mit beschichteten oder unbeschichteten Stents therapiert. Auch in diesem Vergleich ergab sich ein Vorteil hinsichtlich der Offenheitsrate medikamenten-beschichteter Stents (89,9% versus 73,0% $p = 0,01$) [15].

Der gitterförmige Aufbau eines Stents limitiert einen gleichmäßigen Medikamenteneintrag in die Gefäßwand. Somit kommt es vor allem bei Stents in der *Arteria femoralis superficialis* (AFS) und *A. poplitea* auf Grund des größeren Gefäßdiameters und dadurch gedehnter Gitterstruktur des Stents zu einer insuffizienten Suppression der neointimalen Hyperplasie und damit Restenose [21]. Diese Erkenntnis führte zu weiteren Lösungsansätzen zur Reduktion dieser Gefäßproliferation sowie die Entwicklung medikamentenbeschichteter Ballonkatheter, *drug eluting balloon* (DEB), mit der Zielsetzung einer homogenen Medikamentenübertragung ohne Fremdkörperimplantation [10, 11].

Nach den ersten positiven präklinischen Studien, durchgeführt von Albrecht et al., die DEB an Koronargefäßen von Schweinen testeten [3], erfolgte die Durchführung erster klinischer Arbeiten an größeren Kohorten über 50 Patienten im Rahmen prospektiv randomisierter Studien (darunter THUNDER, FEMPAC, LEVANT, I.PACIFIER, IN.PACT). Alle zeigten eine signifikante Reduktion von Restenoseraten

unter Verwendung paclitaxelbeschichteter Ballonkatheter und ein reduziertes Risiko hinsichtlich einer Reintervention in dem behandelten Gefäßabschnitt der femoropoplitealen Strombahn [68, 85, 90, 91, 96]. Trotz erster Anlässe zu Enthusiasmus mussten auch Einschränkungen in Kauf genommen werden. So wurden sowohl in der THUNDER- als auch in der FEMPAC-Studie Patienten mit ausgeprägt kalzifizierender Arteriosklerose ausgeschlossen [64]. Nur zur THUNDER-Studie liegen mittlerweile Fünfjahresdaten vor, die eine längerfristige Offenheit bestätigen[84]. Klinische Verlaufskontrollen wie gesundheitsbezogene Lebensqualität oder die Länge der Gehstrecke wurden jedoch nicht berücksichtigt [13, 43]. Auch mit Blick auf ergänzende Therapieoptionen wie der Stentimplantation oder der Atherektomie besteht noch weiterer Forschungsbedarf [46, 76].

Aufgabe dieser Dissertation ist es, die Erfolgsaussichten einer PTA mit medikamentenbeschichteten Ballonkathetern auf komplexe Läsions- und Patientencharakteristika zu untersuchen. Es sollten Prädiktoren ausfindig gemacht werden, die das Outcome der drug-eluting-Ballonangioplastie beeinflussen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Einflussfaktor der vaskulären Kalzifikation.

1.2 Pathogenese einer Restenose

Der Begriff der Restenose beschreibt die Reduktion des Gefäßlumens nach einer interventionellen Prozedur [9]. Der Pathomechanismus beginnt bereits bei Inflation des Ballonkatheters und dadurch bedingter Verletzung der Gefäßwand [59].

Im Folgenden kommt es zur Anlagerung von Thrombozyten und einer lokalen Entzündungsreaktion die eine Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen nach sich zieht [34]. Durch zusätzliche mitogene und chemotaktische Faktoren kommt es zu einer Wanderung glatter Gefäßmuskelzellen (smooth muscle cell, SMC) aus den mittleren Abschnitten der Gefäßwand, der Media, in die verletzten Gefäßabschnitte. Eine zusätzliche Proliferation führt letztlich zur Bildung einer extrazellulären Matrix, der Neointima. Diesen Reaktionsmechanismus beschrieb Russel Ross erstmals im Jahre 1976 in seiner *response to injury*-Hypothese [58].

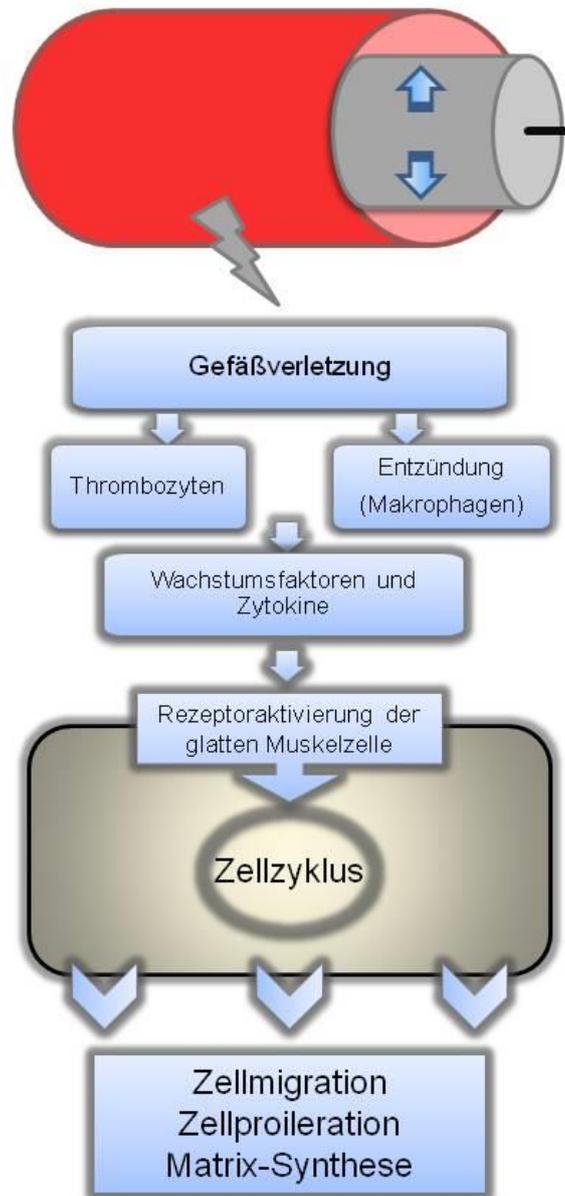


Abb. 1: Schematische Darstellung der Kaskade während des Prozesses einer Restenose

Vertiefend wird diese Reaktion im Segment der Intervention in drei Phasen unterteilt [48, 49]:

Akute Phase:

Es treten vor allem subendotheliale Strukturen und thrombogene Bestandteile der Gefäßwand wie Kollagen und *tissue factor* (Thromboplastin), mit dem Blutfluss in Kontakt, die wiederum eine Thrombozytenanlagerung nach sich ziehen. Bei dieser Thrombozytenaggregation wirken Mediatoren wie Adenosindiphosphat, Serotonin, Thromboxan A₂, Fibrinogen, Fibronectin, von-Willebrand-Faktor (vWF) sowie Thrombin vermittelnd.

Die angelagerten Thrombozyten geben wichtige Mediatoren wie den *epidermal growth factor* (EGF), den *transforming growth factor β* (TGF-β) sowie den *platelet derived growth factor* (PDGF) ab. Diese verknüpfen sich über den Glykoproteinrezeptor Ib und IIb/IIIa. Die Ausdehnung des gebildeten Thrombozytenkonglomerats hängt von der Tiefe der subendothelialen Verletzung ab.

Intermediäre Phase:

Sie stellt bei maximaler Zellaktivität etwa um den siebten postinterventionellen Tag den fließenden Übergang von der inflammatorischen zur thrombotischen Phase dar. Der Wachstumsfaktor PDGF fungiert als höchst potenten Mediator für die Migration von SMCs und wird unter anderem von Thrombozyten, Makrophagen und verletzten Endothelzellen sezerniert. Es folgt vor allem eine Aktivierung und Replikation von SMCs, die von der Media in den subintimalen Raum wandern und dort zu einer Verdickung der Intima führen.

Chronische Phase:

Die chronische Phase ist durch eine weiter anhaltende Replikation glatter Muskelzellen sowie die Modulation einer extrazellulären Matrix mit Remodeling des Blutgefäßes gekennzeichnet.

Wachstumsfaktoren wie PDGF, EGF, *insuline like growth factor-1* (ILGF-1), TGF-β und Angiotensine II werden von intimalen SMCs freigesetzt und stimulieren diese zur weiteren Proliferation. Zusätzliche bilden Proteoglykane eine extrazelluläre Matrix (EZM) die einen großen Anteil am Volumen der restenotischen Plaques hat. Vor allem Chondroitinsulfate und Dermatansulfate akkumulieren und fördern bei fehlender hemmender Wirkung von Heparansulfaten die Zellmigration und Zellproliferation. TGF-

β ist der Hauptwachstumsfaktor der die Bildung der EZM beeinflusst. Die Proteoglykane werden im Verlauf des *remodeling* von Kollagen und Elastin ersetzt.

Einfluss auf das Entstehen einer Restenose nach konventioneller Ballondilatation haben somit Schrumpfungsprozesse der Gefäßwand wie *elastic recoil* und *late arterial remodeling* [36, 89]. Im Rahmen des *elastic recoil* kommt es direkt nach der Dilatation durch elastische Rückstellkräfte zu einer Rückbildung des Dehnungseffektes [36]. *Late remodeling* bezeichnet die oben beschriebenen Prozesse von Bildung einer extrazellulären Matrix und Umbau der Gefäßwand.

Trotz des Einsatzes von Stents die vor allem dem Recoiling entgegenwirken, kommt es durch verstärkte neointimale Proliferation nach wie vor zu Restenosen. Es richtet sich ein zunehmender Fokus auf die Therapieoption mit antiproliferativen Substanzen.

1.3 Aufbau und Wirkung eines medikamentenbeschichteten Ballonkatheters



Abb. 2: Beispielhafte Abbildung medikamentenbeschichteter Ballonkatheter in unterschiedlichen Größen. Unter freundlicher zu Verfügungstellung von Dr. Matthias W. Waliszewski (B. Braun Vascular Systems)

Bereits vor über 25 Jahren begann sich die Idee zu manifestieren, biologisch aktive Substanzen im Rahmen der PTA als *singlet time dose application* in arteriellen Gefäßen zu verwenden [30, 42, 63]. Zahlreiche medikamentöse Maßnahmen wurden sowohl in Tierversuchen als auch in vivo an Patienten getestet [50]. Es galt einen Wirkstoff mit lipophilen Eigenschaften zu finden, der in Bezug auf die Bildung einer Neointima einen anhaltenden biologischen Effekt erzielt [37]. Zusätzlich erfolgte die Weiterentwicklung verschiedenster Kathetersysteme wie beispielsweise Doppelballone oder poröser Katheter, die eine Applikation antiproliferativer Substanzen ermöglichten [60, 61]. Erste Studien mit diesen Techniken zeigten Erfolge unter der Verwendung des Medikamentes Paclitaxel [37, 38, 93]. Der Wirkstoff Taxol zeigt eine antiproliferative Wirkung in Bezug auf das Wachstum von SMCs und wurde in zahlreichen in-vivo- und vitro-Experimenten belegt [7, 37, 38, 60, 61, 95]. Die Effektivität dieser Verfahren erwies sich allerdings als äußerst unständig. Dies erklärt sich vor allem durch den kurzen Wirkstoffkontakt aufgrund des permanenten Blutflusses und dadurch bedingten *wash-out*

aus der Gefäßwand [60, 61]. Nach diesen ersten Pionierleistungen folgte in weiteren Versuchen die Beschichtung normaler PTA (PTCA)-Ballonkatheter [70]. Komplexe Ansprüche galt es zu überwinden. Der Durchbruch gelang unter der Verwendung von nicht polymeren Trägersubstanzen wie Ibopromid, Urea, Shellack und Zitronensäureester, die es ermöglichten eine homogene, hydrophile Oberfläche zu schaffen, über die eine optimale Bioverfügbarkeit in die Gefäßwand gewährleistet wird [31]. Generell ist zu sagen, dass nur kleinste Mengen Paclitaxel in gebundener Form dem Ballonkatheter anhaften. Paclitaxel liegt in einer Menge von 0,9mg bei einem $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ beschichteten Ballonkatheter (8mm Durchmesser, 120mm Länge) vor. Die therapeutische PTX-Dosis ($175\text{mg}/\text{m}^2$) in der Tumortherapie ist um ein Vielfaches höher [39]. In einer Arbeit von Yazdani *et al.* konnte im Tierexperiment an Femoralarterien von Schweinen nach 24 Stunden kein Paclitaxel im Blutplasma mehr nachgewiesen werden [95].

Mittlerweile gibt es verschiedene medikamentenbeschichtete Ballonkatheter die Paclitaxel in unterschiedlicher Konzentration ($2\text{-}3,5\mu\text{g PTX}/\text{mm}^2$) tragen. Um eine optimale Substanzaufnahme in die Gefäßwand zu erreichen, ist eine einmalige Dilatation mit kurzer Kontaktzeit ($<1\text{min}$) ausreichend [70]. Wichtig sind eine exakte Positionierung des DEB sowie die genaue Bestimmung der Läsionslänge und damit auch die Länge des Ballonkatheters, um ein *geographic miss* zu vermeiden. Die Länge eines DEB sollte den prädilatierten bzw. gestenteten Läsionsbereich mindestens überspannen [17].

Die ersten Anwendungen eines DEBs in menschlichen, peripheren Gefäßen erfolgte in der *the local Taxane with Short Exposure for Reduction of Restenosis in Distal Arteries*-Studie (THUNDER). 154 Patienten mit Stenosen in der *Arteria femoralis* und *Arteria poplitea* wurden auf drei Gruppen randomisiert: Standard *bare-ballon* Angioplastie, Iopromid-Paclitaxel--beschichteter Ballonkatheter ($3\mu\text{g}/\text{mm}^2$, PACCOCATH) und eine Gruppe mit unbeschichtetem Ballonkatheter, bei Verwendung von mit Paclitaxel- und Iopromid- vermischtem Kontrastmittel ($0,171\text{mg}/\text{cm}^3$) unter maximaler Dosis von 17,1mg. Bei einer mittleren Stenosenlänge von 7,5cm ergab sich eine deutliche Reduktion in der DEB-Gruppe hinsichtlich des Endpunktes *late-lumen-loss* nach sechs monatiger Verlaufskontrolle im Vergleich zu beiden anderen Armen (DEB $0,4\pm 1,2\text{mm}$ versus Paclitaxel-Kontrastmittel $2,2\pm 1,6\text{mm}$ versus Standard $1,7\pm 1,8\text{mm}$; $p<0,001$). In den ersten sechs Monaten war eine Revaskularisierung (TLR) nur bei 4% der Patienten in der DEB-Gruppe notwendig gegenüber 29% mit Standard-Katheter und

37% in der Gruppe mit PTX-Kontrastmittel. Die Revaskularisierungsraten nach 24 Monaten betragen 15%, 40% und 52%. Es ergab sich kein signifikanter Vorteil für die Gruppe mit paclitaxelvermischem Kontrastmittel [85].

Eine zweite Studie „Femoral Paclitaxel Randomized Pilot Trial“ unter Verwendung des gleichen Kathetermaterials kam zu ähnlichen Ergebnissen [91]. Hierbei wurden 87 Patienten verblindet in verschiedenen Zentren in zwei 1:1 Gruppen eingeteilt. Zur Anwendung kamen DEB und normale PTA-Katheter bei im Mittel 6cm-Verschläüssen sowie Stenosen oder *in-stent*-Restenosen. Nach sechsmonatiger Verlaufskontrolle konnte eine deutliche Reduktion des *late lumen loss* (LLL) festgestellt werden ($0,5\pm 1,1$ mm DEB versus $1,0\pm 1,1$ mm Standard; $p=0,031$), was zu weniger *target lesion reinterventions* (TLR) führte (6,7% versus 33%; $p=0,002$). Die Ergebnisse der Revaskularisierung bestätigten sich auch in den Verlaufskontrollen nach 18 Monaten.

1.3.1 Paclitaxel als Wirkstoff in Taxol

Die meisten Daten einer antiproliferativen Substanz in Bezug auf die DEB-Technologie existieren für Paclitaxel. Dabei handelt sich um einen zytotoxisch wirksamen Naturstoff, der erstmals 1971 aus der Rinde der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) isoliert wurde [86]. Grundlage stellte ein Screening Programm des *National Cancer Institute* der USA für antineoplastisch wirksame Naturstoffe dar [38]. Schon zuvor wurde eine zelltoxische Wirkung gegen sich *in vitro* befindliche Tumorzellen nachgewiesen, doch erst 1979 gelang Peter B. Schiff und Susan B. Horwitz die Aufklärung des Wirkmechanismus [71]. 1993 wurde Taxol in den USA erstmals klinisch zugelassen, zunächst bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom, und ist heute als Chemotherapeutikum vielschichtig einsetzbar.

1.3.2 Wirkmechanismus

Der zelluläre Angriffspunkt für Paclitaxel sind Mikrotubuli. Diese Hohlzylinder bestehen aus 13 parallel in Längsrichtung angeordneten Protofilamenten. Die Protofilamente wiederum bestehen aus negativ und positiv geladenen Tubulindimeren (α - und β - Tubulin), die immer abwechselnd in den Protofilamenten angeordnet sind. Während des Zellzyklus befinden sich die Mikrotubuli in einem dynamischen Gleichgewicht, d.h. sie werden je nach Bedarf aufgebaut (Polymerisation) oder abgebaut

(Depolymerisation). Die Mikrotubuli sind Teil des Spindelapparates und während der Zellteilung für die ordnungsgemäße Verteilung der verdoppelten Chromosomen verantwortlich. Ergänzend tragen sie zu Form, Fortbewegung, intrazellulären Transportvorgängen und Neurotransmittersekretion der Zellen bei [57].

Das Paclitaxelmolekül lagert sich nach Eintritt in die Zelle reversibel an das Tubulin der polymerisierten Mikrotubuli an, verzögert damit den Depolymerisationsvorgang und verringert die Konzentration der freien Tubulindimere für die Polymerisation [65, 71]. Das dynamische Gleichgewicht kippt dabei in Richtung der Polymerisation, was das Wachstum der Mikrotubuli beschleunigt und den Vorrat an freiem Tubulin erschöpft. Als Folge dessen verkürzen sich die Mikrotubuli insgesamt, werden stabiler und etwa zehnfach biegsamer als die normalen Mikrotubuli. Während des gesamten Zellzyklus bilden sich abnorme Mikrotubulusstrukturen und funktionslose Mikrotubuli [8, 65]. Durch diese Deformierung stört Paclitaxel die Ausbildung eines funktionstüchtigen Spindelapparates während der Zellteilung. Dadurch kann es zu Chromosomenbrüchen und damit zur Verlängerung der Mitose kommen, deren Abschluss auf diese Weise verhindert wird [8].

Im Tierversuch untersuchten Sollot et al. die Wirkung von Paclitaxel an glatten Gefäßmuskelzellen (VSMC) und stellten einen antiproliferativen Effekt fest [78]. 1997 gelang Axel et al. die Darstellung der antiproliferativen Wirkung an humanen SMC *in vitro* und auch *in vivo* am Kaninchenmodell zeigte sich ein Rückgang der zuvor durch elektrische Stimulation erzeugten Plaques bzw. Neointima [7].

Die lipophilen Eigenschaften von Paclitaxel fördern zusätzlich eine rasche Aufnahme in die Zellen, zudem haftet es gut an der hydrophoben Oberfläche von Ballonkathetern [70].

1.4 Aufbau und Histologie der normalen Gefäßwand

Die Wand von Arterien und Venen ist in einer Dreischichtung aufgebaut. Von außen nach innen werden diese als *Tunica externa*, *Tunica media* und *Tunica intima*, kurz auch Externa, Media und Intima bezeichnet. Die Externa ist eine Bindegewebsschicht die sowohl elastische Fasern als auch Kollagenfasern, wenig glatte Muskelzellen und Nervenfasern enthält. Durch die *Lamina elastica externa* getrennt finden sich in der

Media je nach Lokalisation und Beanspruchung, mehrere Schichten glatter Muskelzellen, die von einer elastin- und lamininreichen Matrix umgeben sind. Die durch die *Lamina elastica interna* getrennte Intima besteht aus polygonalen Endothelzellen, einer endothelialen Basalmembran und lockerem Bindegewebe [52].

1.5 Vaskuläre Kalzifikation

Vaskuläre Kalzifikationen (VK) der Gefäße reduzieren deren Elastizität und affektieren hämodynamische Parameter des kardiovaskulären Systems [2, 44]. Sie korrelieren deutlich mit der Morbidität und Mortalität chronisch vaskulärer Erkrankungen vor allem bei Risikopatienten mit *Diabetes mellitus* und chronischer Niereninsuffizienz [29, 35, 55]. Die Inzidenz vaskulärer Kalzifikation steigt zwischen 20 und 90 Jahren um etwa 30% [5]. Ungefähr zwei Drittel der über Siebzigjährigen Patienten zeigten Gefäßverkalkungen in unselektierten Kohortenstudien [5, 40]. Weitere allgemeine Risikofaktoren der Arteriosklerose wie Rauchen und Hypercholesterinämie sind zu berücksichtigen. Vor allem Patienten mit Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz neigen zu einer deutlichen Kalziumakkumulation in der Gefäßwand [44, 55].

Es gibt zwei Haupttypen vaskulärer Kalzifikation, die sich in ihrer Lokalisation und Assoziation mit arteriosklerotischen Plaqueformationen unterscheiden [6, 44]. Ein Typ arteriosklerotischer Kalzifikation ist in der Intima zu finden und steht in Verbindung mit Arteriosklerose, die einem vielschichtigen Prozess aus Zellnekrose, Inflammation und Ablagerung von Fettzellen zu Grunde liegt. Im Verlaufe des Plaqueprogresses kommt es zu einem osteogeneseartigem Prozess der Osteoblastenaktivierung und die Bildung knochenartiger Lamellen indiziert [47, 55, 64]. Plaques der Intima sind Grund für Stenosen und damit Ischämien von Organen und Extremitäten. Die andere Form der vaskulären Kalzifikation findet sich in der Media, nach dem Erstbeschreiber und Pathologen Johann Georg Mönckeberg auch Mönckeberg-Sklerose genannt [56]. Die mediale Kalzifikation tritt verbreitet in der unteren Abdominalregion sowie den unteren Extremitäten auf und ist assoziiert mit chronischer Niereninsuffizienz und *Diabetes mellitus* [6, 77]. Die Mediasklerose resultiert aus einer Transformation glatter Gefäßmuskelzellen in osteoklastenartigen Zellen, die Kalzium akkumulieren und unmittelbar mit der Osteogenese beginnen. Zwar ist die mediale Kalzifikation generell

nicht mit einer Lumenobstruktion assoziiert, jedoch führt die Reduktion der Elastizität und Funktion von arteriellen Gefäßen schlussendlich zu einer Arteriosklerose, die mit reduzierter Perfusion einhergeht und damit höchstwahrscheinlich auch arterielle Verschlusskrankheiten fördert [44, 64, 66, 67].

1.5.1 Pathogenese

Der genaue Pathomechanismus der vaskulären Kalzifikation ist Gegenstand zahlreicher abgeschlossener und gegenwärtiger Untersuchungen. In den Anfängen sah man die vaskuläre Kalzifikation als einen rein passiv ablaufenden Prozess. Älteren Annahmen zufolge führen erhöhte Serumphosphat- und Serumkalziumkonzentrationen zu einer Präzipitation von unlöslichen basischen Kalziumphosphatkristallen, die sich dann in den Gefäßwänden ablagern [44]. Dieses Meinungsbild hat sich im Laufe der Jahre deutlich differenziert. So geht man nunmehr von einem aktiv regulierten Prozess aus, in dem vielerlei Faktoren eine Rolle spielen, vor allem intrazelluläre Prozesse, die Aktivierung von Makrophagen und glatter Gefäßmuskelzellen, die sich in osteoklastenähnliche Zellen umwandeln, werden herausgestellt [47, 64].

Vaskuläre Kalzifikation ist eine pathologische Antwort auf toxisch wirkende *stimuli*, wie metabolische Substanzen und inflammatorische Zellen, die einem komplexen regulatorischen Prozess unterliegen. Es gibt sowohl Induktoren als auch Inhibitoren, hormonelle Funktionsstörungen und Medikamente, die eine vaskuläre Kalzifikation begünstigen können. Beispielsweise führen Veränderungen des Serumkalzium- und Serumphosphat-Levels in Verbindung mit oxidativem Stress, wofür die in Zellen vorhandene hydrogen Peroxidase als Beispiel genannt sei, einerseits zur Differenzierung von glatten Gefäßmuskelzellen in einen osteogenen Phänotyp und andererseits zur zusätzlichen Migration von Makrophagen [64, 66, 67]. Durch die Umwandlung der *vascular smooth muscle cells* (VSMC) und Makrophagen sowie fehlende Inhibitoren der Kalzifikation - beispielsweise Matrix-GLA-Protein (MGP), Osteopontin oder Fetuin-A - kommt es zur Bildung von kalzifizierten Depots bestehend aus Hydroxyapatit Kristallen [29, 44, 94].

Auch eine genetische Komponente wird diskutiert [41].

1.5.2 Detektion vaskulärer Kalzifikationen

Darstellungstechniken vaskulärer Kalzifikation sind u.a. die Computertomografie (CT), die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) und der intravaskuläre Ultraschall (IVUS). CT und DSA erfolgen unter der Verwendung ionisierender Röntgenstrahlung, wobei es stets einer rechtfertigenden Indikation bedarf [64]. Beide Diagnostika eignen sich sowohl zur Bestimmung der Zirkumferenz und Länge vaskulärer Kalzifikationen. Da die Computerangiografie in Ergänzung zur vorliegenden DSA eine weitere Strahlenbelastung darstellt, wurde auf sie in dem hier angewandten Studienmodell verzichtet. Der intravaskuläre Ultraschall ist keine Untersuchungsmethodik, die standardmäßig zur Verfügung steht sondern stellt einen zusätzlichen invasiven Eingriff dar.

Indirekt kann auch der Knöchel-Arm-Index (*ankle-brachial-index*, ABI) Hinweis auf eine vaskuläre Kalzifikation geben.

Der Knöchel-Arm-Index kann durch Doppler-Sonografie und Blutdruckmessung bestimmt werden. Der Index ist der Quotient aus Blutdruck am Unterschenkel sowie Blutdruck am Oberarm und dient zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sowie zur Verlaufsbeurteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [28]. Ein normaler ABI liegt zwischen 1,0 und 1,4 bei Stenosen oder gar Verschlüssen, liegt der ABI unter 1,0 [88]. Ein ABI über 1,4 wird als supranormal bezeichnet und kann hinweisend auf eine Mediasklerose sein [88].

1.5.3 Klassifikation vaskulärer Kalzifikationen

Im Rahmen der Auswertungen wurden zwei unterschiedliche Klassifikationssysteme verwendet. Zum einen ein angiografischer Kalzium-Score, der sich auf die Zirkumferenz und Länge bezieht und in unseren statistischen Auswertung unter Kalzifikationsindex I aufgeführt ist [16]. Ergänzend kam das *Peripheral Arterial Calcification Scoring System* (PACSS) zur Anwendung und firmiert als Kalzifikationsindex II [64].

Als Grundlage der Einteilung dienten Bilder aus den Subtraktionsangiografien (DSA) in sowohl anteriorem posterioren Strahlengang als auch ergänzend in 30 Grad obliquen Projektion. Eine übersichtliche Darstellung beider Einteilungen erfolgt im Folgenden in tabellarischer Form (Tab. 1, Tab. 2).

Tab. 1: Angiographic Calcium Score [16] (* kann auf beiden Seiten des Gefäßes sein, aber nicht an gleicher Lokalisation)

<i>Angiographic Calcium Score</i> (Kalzifikationsindex I)		
Einteilung	Zirkumferenz	Länge
Grad 0 (none)	None	None
Grad 1 (mild)	<180° (nur eine Seite des Gefäßes*)	< Hälfte (50%) der Läsionslänge
Grad 2 (moderate)	<180° (nur eine Seite des Gefäßes*)	≥ Hälfte (50%) der Läsionslänge
Grad 3 (moderately severe)	≥180° (beide Seiten des Gefäßes an gleicher Lokalisation)	< Hälfte (50%) der Läsionslänge
Grad 4 (severe)	≥180° (beide Seiten des Gefäßes an gleicher Lokalisation)	≥ Hälfte (50%) der Läsionslänge

(* Ggf. auf beiden Seiten des Gefäßes, aber nicht an gleicher Lokalisation)

Tab. 2: Proposed Peripheral Arterial Calcium Scoring System (PACSS) [64]

PACCS (Rocha-Singh) (Kalzifikationsindex II)					
Einteilung	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Zirkumferenz	None	unilateral	unilateral	bilateral	bilateral
Länge	None	<5cm	≥5cm	<5cm	≥5cm
Lokalisation	None	a) Intima b) Media c) Beides			

1.5.4 Bildbeispiele



Abb. 3: Kalzifikationsindex 1 Grad 0



Abb. 4: Kalzifikationsindex 1 Grad 1



Abb. 5: Kalzifikationsindex 1 Grad 2



Abb. 6: Kalzifikationsindex 1 Grad 3



Abb. 7: Kalzifikationsindex 1 Grad 4



Abb. 8: Kalzifikationsindex 2 Grad 3

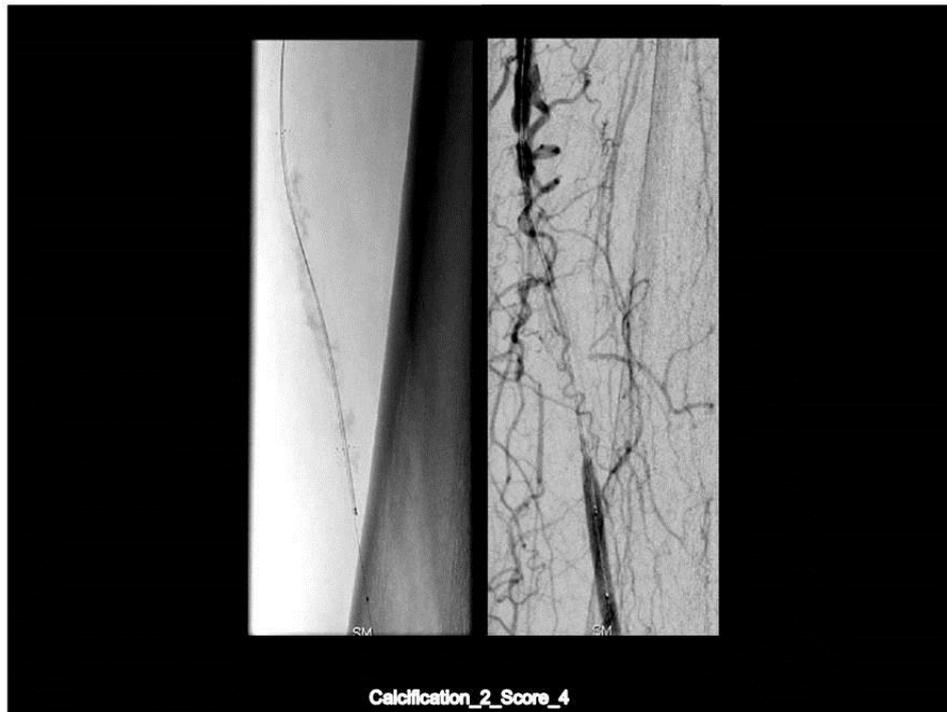


Abb. 9: Kalzifikationsindex 2 Grad 4

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse war die Prüfung potenzieller Variablen, die das Outcome nach medikamentenbeschichteter Ballonangioplastie in der femoropoplitealen Ebene beeinflussen. Prädiktoren ergaben sich aus anamnestischen Basisdaten der Patienten, Läsionscharakteristika und individuellen Therapiestrategien. Endpunkte stellten sowohl die Höhe des LLL nach sechs Monaten, als auch die Häufigkeit einer TLR unter besonderer Berücksichtigung der vaskulären Kalzifikation dar.

Erstmalig wurden Klassifikationssysteme für Gefäßverkalkungen verwendet die einen Vorhersagewert für das Outcome nach DEB-PTA einschätzen lassen. Eine weitere Zielvorstellung dieser Arbeit ist die Integration einer Klassifikation für vaskuläre Kalzifikationen in den klinischen Alltag, um eine optimale Therapiestrategie für Patienten mit starken Gefäßverkalkungen zu entwickeln.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 91 Patienten. Voraussetzung war die Therapie mittels eines mit paclitaxelbeschichteten Ballonkatheters in der *Arteria femoralis superficialis* und der *Arteria poplitea* bis zu einer maximalen Läsionslänge von 24cm. Ausgewertet wurde sowohl präinterventionelles als auch interventionelles angiografisches Bildmaterial sowie die angiografische Verlaufskontrolle nach rund sechs Monaten (± 1). Hinzu kamen weitere klinisch anamnestische Daten von Verlaufskontrollen für einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten.

Beteiligt an den vorausgegangenen Studien waren sowohl das Herzzentrum in Bad Krozingen der Universität Freiburg als auch die Institute für diagnostische und interventionelle Radiologie der Uniklinik Tübingen sowie der Ro-Med-Klinik in Rosenheim.

2.2 Datenerhebung

Die Datenrecherche erfolgte vor Ort in den einzelnen Studienzentren anhand von Patientenakten und darüber hinaus mittels bereits bestehender Studienarchive und Datenbanken. Diese zusammengetragenen Variablen wurden mit Hilfe einer Excel-Tabelle kodiert. Alle eingeschlossenen Studienzentren verfügen über das Bildarchivierungsprogramm PACS (*Picture Archiving and Communication System*). Darüber bestand die Möglichkeit, an speziellen Viewingstationen Bilddaten der benötigten Angiografien abzurufen. Die Analyse der Angiografien fand in Zusammenarbeit mit dem CoreLab Bad Krozingen der Universität Freiburg statt. Diese werteten das zuvor anonymisierte Bildmaterial hinsichtlich der vorgegeben Parameter unter besonderer Berücksichtigung des Kalzifizierungsgrades aus.

2.3 Daten

Von sämtlichen 91 Patienten wurden nach Erstellung eines Kodierplans die Daten erhoben und tabellarisch abgespeichert. Der Inhalt bzw. die Parameter dieser Tabelle werden im Folgenden erläutert.

2.3.1 Primäre Daten

- Patientenidentität: anonymisierter Zahlencode
- Geschlecht: männlich oder weiblich
- Geburtsdatum
- Raucherstatus: nein, seit 20 Jahren ehemaliger Raucher, aktuell Raucher und keine Angabe

2.3.2 Vorerkrankungen

- *Diabetes mellitus* Typ 2: ja oder nein, Typ-I-Diabetes kam im Kollektiv nicht vor
- Herzinfarkt: ja oder nein
- Koronare Herzerkrankung: ja oder nein
- Erkrankungen der Karotiden: ja oder nein
- Fettverteilungsstörungen: ja oder nein
- vorherige periphere Interventionen: ja oder nein
- Bluthochdruck: ja oder nein
- Niereninsuffizienz: ja oder nein

2.3.3 Parameter vor der Intervention

- Beinseite: rechts oder links
- Läsionslokalisation: *A. femoralis superficialis proximal/medial/distal* oder *A.poplitea*, Segment I/II/III
- Anzahl der Ballons: Stückzahl der verwendeten *drug eluting ballons* (DEB)
- *minimal lumen diameter* (MLD): angiografisch ermittelter kleinster Gefäßdurchmesser der behandelnden Läsion in Millimetern

- *reference vessel diameter* (RVD): angiografisch ermittelter Referenzdurchmesser des Gefäßes außerhalb der behandelnden Läsion in Millimetern
- *grade of stenosis* (GOS): angiografisch ermittelter Grad der Stenose in Prozent
- *target lesion length* (TLL): Angiografisch ermittelte Zielläsionslänge in Millimetern
- Verschluss: ja oder nein
- Verschlusslänge: bei totaler Okklusion Länge in Millimetern
- Vordilatation: ja oder nein
- Anzahl offener Unterschenkelgefäße vor Intervention: von 0 bis 3
- Kalzifikationindex I: 0-*none*, 1-*mild*, 2-*moderat*, 3-*moderately severe*, 4-*severe*
- Kalzifikation Typ II: 0-*none*, 1-*unilateral calcification* <5cm, 2-*unilateral calcification* ≥5cm, 3-*bilateral calcification* <5cm, 4-*bilateral calcification* ≥5cm.
- Kalzifizierungslokalisation (*type of calcification*): 1-Intima, 2-Media, 3-Beides
- Rutherford-Klassifikation vor Intervention [33]: 0-asymptomatische arterielle Verschlusskrankheit (AVK), 1-geringe *Claudicatio intermittens*, 2-mäßige *Claudicatio intermittens*, 3-schwere *Claudicatio intermittens*, 4-Ruheschmerzen, 5-distale Läsion mit akralem Gewebsuntergang, 6-über die Metatarsale reichender Gewebsuntergang
- *ankle brachial index* (ABI) vor Intervention: jeweils rechte und linke Seite

2.3.4 Parameter während der Intervention

- Dissektion des Gefäßes: ja oder nein
- Dissektionstyp: von A bis F
- Dissektion therapiert: ja oder nein
- andere Komplikationen: ja oder nein
- Typ der Komplikation: nicht aufgeschlüsselt, z.B. Beispiele sind Perforation und Embolie
- Komplikation therapiert: ja oder nein

2.3.5 Parameter nach der Intervention

- *minimal lumen diameter* (MLD): angiografisch ermittelter kleinster Gefäßdurchmesser der behandelnden Läsion in Millimetern
- *reference vessel diameter* (RVD): angiografisch ermittelter Referenzdurchmesser des Gefäßes außerhalb der behandelnden Läsion in Millimetern
- Grad der Residualstenose in Prozent
- Stent nach Intervention: ja oder nein
- Anzahl offener Unterschenkelgefäße nach Intervention: von 0 bis 3
- *ankle brachial index* (ABI) nach Intervention: jeweils rechte und linke Seite

2.3.6 Parameter zum *Follow-up* nach sechs Monaten

- *target lesion reintervention* (TLR)
- *late lumen loss* (LLL): definiert aus der Differenz zwischen MLD postinterventionell und MLD *Follow-up* in Millimetern; gibt somit den Lumenverlust im therapierten Abschnitt wieder; bei negativem Wert positives Gefäßremodelling
- *minimal lumen diameter* (MLD)
- *reference vessel diameter* (RVD)
- Restenose
- Rutherford-Klassifikation
- *ankle brachial index* (ABI)

2.3.7 Parameter zum *Follow-up* nach zwölf Monaten

- *target lesion reintervention* (TLR)
- Rutherford-Klassifikation
- *ankle brachial index* (ABI)

2.3.8 Parameter zum *Follow-up* nach 24 Monaten

- *target lesion reintervention* (TLR)
- Rutherford-Klassifikation
- *ankle brachial index* (ABI)

2.4 Statistische Methoden

Die statistischen Auswertungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biostatistik Tübingen unter der Leitung von Dr. Imma Fischer. Als Analysesoftware wurde SPSS (*Statistical Package for Social Sciences, Version 20.0*) verwendet.

Zusammenfassung aus dem statistischen Bericht vom 10.01.2014:

In der zunächst deskriptiven Analyse aller Daten erfolgte die Beschreibung der Verteilung der erhobenen Variablen. Die kategorialen Variablen wurden sowohl mit absoluten als auch relativen Häufigkeiten beschrieben und für metrische Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum sowie 25%-, 50% und 75%-Perzentile angegeben.

Eine Prüfung auf Normalverteilung für alle metrischen Parameter wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Ein p-Wert $<0,05$, bedeutet, dass keine Normalverteilung vorlag. Unter Berücksichtigung dessen erfolgte bei Verwendung dieser Daten in Gruppenvergleichen der Test mit nicht-parametrischen Verfahren (Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test). War der p-Wert des Shapiro-Wilk-Tests $\geq 0,05$, wurden die entsprechenden Parameter in weiteren Gruppenvergleichen anhand von parametrischen Verfahren (T-Test bzw. Varianzanalyse) bearbeitet.

Mit der Korrelationsanalyse wurde der Zusammenhang zwischen zwei kontinuierlichen/ metrischen Parametern geprüft. Im Falle einer Normalverteilung beider Parameter erfolgte die Bestimmung des Zusammenhangs anhand des parametrischen Pearson-Korrelationskoeffizienten. Das nicht-parametrische Verfahren nach Spearman wurde bei mindestens einem nicht normalverteilten Parameter verwendet.

Bei der Prüfung des gleichzeitigen Einflusses mehrerer univariat statistisch auffälliger Parameter (multivariate Analyse) auf die Endpunkte erfolgte die Analyse für LLL nach sechs Monaten mit einem multiplen Regressionsmodell. Die Analyse für TLR

fand anhand eines logistischen Regressionsmodells statt. Bei beiden Verfahren wurden die verwendeten Parameter auf Kolinearität geprüft und bei Vorliegen dieser nur ein Parameter in das jeweilige Regressionsmodell eingeschlossen.

Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0,05$ festgesetzt und sämtliche Testverfahren zweiseitig durchgeführt. Es erfolgte keine Berücksichtigung des multiplen Testproblems, da alle statistischen Analysen rein deskriptiven Charakter haben und ausschließlich der Hypothesengenerierung dienen können:

2.5 Definition der Endpunkte

1. Höhe des *late lumen loss* (LLL) nach sechs Monaten errechnet aus der Differenz des *minimal lumen diameter* (MLD) nach der Intervention und dem MLD nach sechs Monaten
2. Häufigkeit der *target lesion reintervention* (TLR) unabhängig vom Zeitpunkt

3 Ergebnisse

3.1 Verteilung demografischer und anamnestischer Parameter

In dieser retrospektiven Analyse wurden 91 Patienten mit einer Rutherford-Klassifikation von 1 bis 5 und einem mittleren Alter von 72 Jahren untersucht. Die Geschlechterverteilung lag bei 41 Frauen und 50 Männern. 44 Patienten gaben an, niemals geraucht zu haben, 28 Patienten seit über 20 Jahren ehemalige Raucher zu sein, elf Patienten aktive Raucher zu sein und acht Patienten machten keine Angaben.

Von 91 Patienten hatten sieben eine bestehende Niereninsuffizienz, 32 eine Fettstoffwechselstörung, 16 Patienten einen Hypertonus, 40 Gefäßveränderungen der Karotiden, 77 eine koronare Herzkrankheit, 63 Patienten hatten bereits einen Herzinfarkt und 13 Patienten litten am Diabetes Typ II.

Für insgesamt 88 Patienten konnte eine Evaluation nach Rutherford erfolgen. Kein Patient hatte eine asymptotische arterielle Verschlusskrankheit im Stadium 0. Ein Patient wies geringe *Claudicatio intermittens* (Stadium 1) auf, 15 Patienten eine mäßige *Claudicatio intermittens* des Stadium 2. Die höchste Anzahl von Patienten (64) zeigte eine schwere *Claudicatio intermittens* im Stadium 3. Bei fünf Patienten bestanden Ruheschmerzen, einem Stadium 4 entsprechend und bei drei Patienten hatte bereits ein ischämischer Gewebsuntergang stattgefunden (Stadium 5). In der unten aufgeführten Tabelle 3 finden sich die demografischen und anamnestischen Parameter nochmals aufgelistet.

Tab. 3: Verteilung demografisch und anamnestische Parameter [81]

Demografisch und anamnestische Parameter	Median [IQR] Anzahl/Gesamtzahl	Min.,Max. (Prozent)
Alter	73 [68,77]	(48-91)
Männer	50/91	(55)
Frauen	41/91	(45)
Raucher		
Nein	44/83	(53)
Ehemaliger Raucher	28/83	(33)
Raucher	11/83	(13)
Keine Angabe	8	(9)
Vorherige Intervention	40/89	(44)
Niereninsuffizienz	13/89	(15)
Fettstoffwechselstörung	63/90	(69)
Bluthochdruck	77/90	(86)
Erkrankungen der Karotiden	16/90	(18)
Koronare Herzkrankheit	32/90	(36)
Herzinfarkt	7/90	(8)
Diabetes mellitus Typ II	39/91	(43)
Rutherford-Klassifikation		
1	1/88	(1)
2	15/88	(17)
3	64/88	(73)
4	5/88	(6)
5	3/88	(3)

3.2 Verteilung der Gefäß- und Läsionscharakteristika

Im Verlaufe der *Arteria femoralis superficialis* wurde bei 13 Patienten im proximalen Gefäßabschnitt interveniert, bei 48 Patienten im mittleren Drittel und bei 53 Patienten im distalen Gefäßabschnitt. Im Segment 1 der *Arteria poplitea* erfolgte eine PTA bei 23 Patienten.

Der Durchmesser des Referenzgefäßes vor der Intervention lag im Mittel bei 4,6mm. Der minimale Gefäßdurchmesser im behandelten Gefäßabschnitt (MLD) betrug vor Intervention 0,95mm und nach der Intervention 3,4mm. 30 der 91 Patienten zeigten eine totale Okklusion und der mittlere Stenosegrad lag bei 77,7%. Die Läsionslänge lag

im Maximum bei 23,9cm und im Minimum bei 0,39cm, die Okklusionslänge im Mittel bei 3,9cm. Vordilatiert wurde bei 34 von 89 Patienten (37,4%, bei zwei Patienten lagen hierzu keine Daten vor). Bei zehn Patienten (11%) war eine Stentimplantation nach Ballonangioplastie notwendig, um eine residuelle Stenose oder eine entstandene Dissektion zu beseitigen. Bei insgesamt 56 von 91 Patienten (61,5%) kam es zu einer Dissektion, von diesen 56 Patienten kam es in 33 Fällen (59%) zu einem Dissektionstypen B. Bei lediglich fünf Patienten (8,9%) mussten höhergradige Dissektionen behoben werden. Bei keiner der Interventionen kam es zu nicht reversiblen Komplikationen. Einer von 90 Patienten erhielt fünf medikamentenbeschichtete Ballonkatheter, bei drei Patienten wurden drei Ballonkatheter benötigt. Etwa ein Drittel der Patienten (31) erhielt zwei Ballonkatheter und die meisten Patienten (55) benötigten lediglich einen Ballonkatheter. Tabellarische Darstellung siehe unten (Tab.4).

Tab. 4: Gefäß- und Läsionscharakteristika [81]

Gefäß- und Läsionscharakteristika	Median ± Standardabweichung	
	Anzahl/Gesamtzahl	(Prozent)
Proximale A. femoralis superficialis	13/91	(14,3)
Mittlere A. femoralis superficialis	48/91	(52,7)
Distale A. femoralis superficialis	53/91	(58,2)
A. poplitea, Segment I	23/91	(25,3)
Rechts	50/91	(54,9)
Links	41/91	(45,1)
Länge der Läsion, mm (n=88)	57,4±49,2	
Behandelte Läsionslänge, mm (n=89)	103,1±49,6	
MLD vor Intervention, mm (n=91)	0,95±0,8	
MLD nach Intervention, mm (n=91)	3,4±0,7	
Totale Occlusion	30/91	(33,0)
Stenosegrad in % (n=91)	77,7±19,8	
Länge der Okklusion, mm	55,9±54,7	
Vordilatation	34/89	(38,0)
Stentimplantation	10/89	(11,2)
Dissektion	56/91	(61,5)
Dissektionstypen		
A	4/91	(4,4)
B	33/91	(36,3)
C	9/91	(9,9)
D	9/91	(9,9)
E	1/91	(1,1)
Dissektion behoben (durch Stent)	5/56	(8,9)
Anzahl Ballonkatheter		
1	55/90	(60,4)
2	31/90	(34,1)
3	3/90	(3,3)
5	1/90	(1,0)
Grad der Residualstenose in Prozent (n=91)	24,8±14,3	

3.3 Verteilung des AB-Index vor und nach der Intervention

In der unten aufgeführten Tabelle (Tab.5) wurde der *ankle brachial index* (ABI) vor und nach der Intervention an der behandelten Seite verglichen. Bei 50 Patienten wurde das rechte Bein therapiert und bei 41 Patienten von 91 das linke Bein. Bei 47 Patienten konnte sowohl vor als auch nach der Intervention der rechten Seite eine ABI-

Messung erfolgen. Bei 31 Patienten konnte für die linke Seite eine Bestimmung des Quotienten vor der Intervention durchgeführt werden und bei 35 Patienten nach der Intervention. Erwartungsgemäß zeigte sich ein höherer ABI von 0,18 rechts und 0,19 links als Zeichen einer postinterventionellen Gefäßeröffnung.

Tab. 5: Verteilung des AB- Index an der Seite der behandelten Läsion vor und nach Intervention

Einteilung		N	AB-Index Median [IQR]	p-Wert
Vor der Intervention	ABI rechts	47	0,73 [0.6, 0.91]	0,016
	ABI links	31	0,71 [0.5, 0.93]	0,471
Nach der Intervention	ABI rechts	47	0,91[0.81,1.0]	0,001
	ABI links	35	0,90[0.81, 1.0]	0,092

3.4 Ergebnisse zur Kalzifikation

Nach dem Kalzifikationsindex I zeigten insgesamt 31 von 91 Patienten (34,1%) keine relevanten Verkalkungen der Gefäße. Bei 22 Patienten stellten sich Verkalkungen des ersten Grades dar. Dies entspricht Kalzifikationen auf nur einer Seite innerhalb der Läsion und unter 50% der Läsionslänge. Ein Patient (Grad 2) zeigte arteriosklerotische Veränderungen nur auf einer Seite der Läsion aber über 50% der Läsionslänge. Bei einer größeren Anzahl an Patienten (29) stellten sich Verkalkungen über 180° an beiden Seiten des behandelten Segmentes dar, jedoch unter der Hälfte der Läsionslänge. Vier Patienten hatten hochgradige Verkalkungen des vierten Grades im Sinne von beidseitigen Verkalkungen über 50% der Läsionslänge. Bei einem Patienten konnte keine Einteilung erfolgen.

Nach dem Kalzifikationsindex II konnten ebenfalls bei 31 Patienten keine relevanten Gefäßverkalkungen festgestellt werden. Bei 20 Patienten ließen sich Kalzifikationen unilateral auf einer Länge von unter 5cm abgrenzen und bei einem Patienten unilateral über 5cm. 32 Patienten zeigten bilaterale Veränderungen unter 5cm und sechs Patienten bilateral über 5cm. Bei einem Patienten konnte keine Validierung erfolgen.

Zum Verteilungsmuster der Kalzifikationen innerhalb der Gefäßwand zeigten 28 Patienten Verkalkungen in der Intima, fünf Patienten in der Media und 26 Patienten

einen Mischtypen (*mixed type*) an beiden Lokalisationen. Bei 32 Patienten konnte die genaue Lokalisation nicht bestimmt werden. Zusammenfassende Darstellung erfolgte in Tabelle 6.

Tab. 6: Ergebnisse zur Kalzifikation [81]

Länge laterale und mediale Kalzifikation	Median±Standardabweichung	(Anzahl)
Länge laterale Kalzifikation (mm)	36,7±28,2	(51)
Länge mediale Kalzifikation (mm)	35,0±27,2	(53)
Kalzifikationsindex I	Anzahl	(Prozent)
Grad 0	31/91	(34,1)
Grad 1	22/91	(24,2)
Grad 2	1/91	(1,1)
Grad 3	29/91	(31,9)
Grad 4	7/91	(7,7)
Keine Angabe	1/91	(1,1)
Kalzifikationsindex II (PACCS)	Anzahl	(Prozent)
Grad 0	31/91	(34,1)
Grad 1	20/91	(22,0)
Grad 2	1/91	(1,1)
Grad 3	32/91	(35,2)
Grad 4	6/91	(6,6)
Keine Angabe	1/91	(1,1)
Lokalisation der Kalzifikation	Anzahl	(Prozent)
Intima	28/91	(30,8)
Media	5/91	(5,5)
Mixed type	26/91	(28,6)
Keine Angabe	32/91	(35,2)

3.5 Ergebnisse der Angiografie nach sechs, zwölf und 24 Monaten

Nur eine 6-Monats Angiografie konnte im Core-Lab nicht ausgewertet werden, somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 90 Patienten, die hinsichtlich des Endpunktes LLL nach sechs Monaten validiert wurden. Der *late lumen loss* (LLL) nach sechs Monaten betrug im Median 0,20mm (IQR -0,50 bis 1,14). Nach 6 Monaten betrug der mediane MLD 2,95mm (IQR 2,21 bis 3,83) (Tab.7).

Nur in wenigen Fällen erfolgte eine angiografische Kontrolle nach zwölf und 24 Monaten. Der Vollständigkeit halber sind diese in der unten aufgeführten Tabelle mit abgebildet (Tab. 7).

Tab. 7: Daten der Angiografie nach sechs, zwölf und 24 Monaten

Verlaufskontrolle nach	Ergebnisse Median [IQR] (Anzahl)		
	6 Monate	12 Monate	24 Monate
MLD (mm)	2,95 [0-5,99] n=90	1,56 [1,10-1,87] n=5	1,68 [0,83-2,52] n=2
Durchmesser Referenzgefäß (mm)	4,79 [2,93-7,59] n=89	4,06 [3,15-4,43] n=5	3,50 [3,5-3,5] n=2
Grad der Restenose (%)	5,43 [0-100] n=90	43,0 [12,9-62,6] n=5	37,0 [4,91-69,1] n=2
LLL (mm)	0,20 [-2,67-3,72] n=90	1,41 [0,230-1,84] n=5	0,995 [0,130- 1,860] n=2

3.6 Ergebnisse zur Reinterventionsrate (TLR)

Die Reinterventionsrate (TLR) der gesamten Analysepopulation betrug 27,5% (25/91 Patienten), davon bei 76% (19/25 Patienten) nach sechs Monaten. Bei vier Patienten (16%) war eine Reintervention nach zwölf Monaten und bei zwei (4%) nach 24 Monaten notwendig. Ein Patient erhielt eine Reintervention nach sechs und zwölf Monaten, hier wurde nur die Reintervention nach sechs Monaten in die statistischen Auswertungen mit aufgenommen.

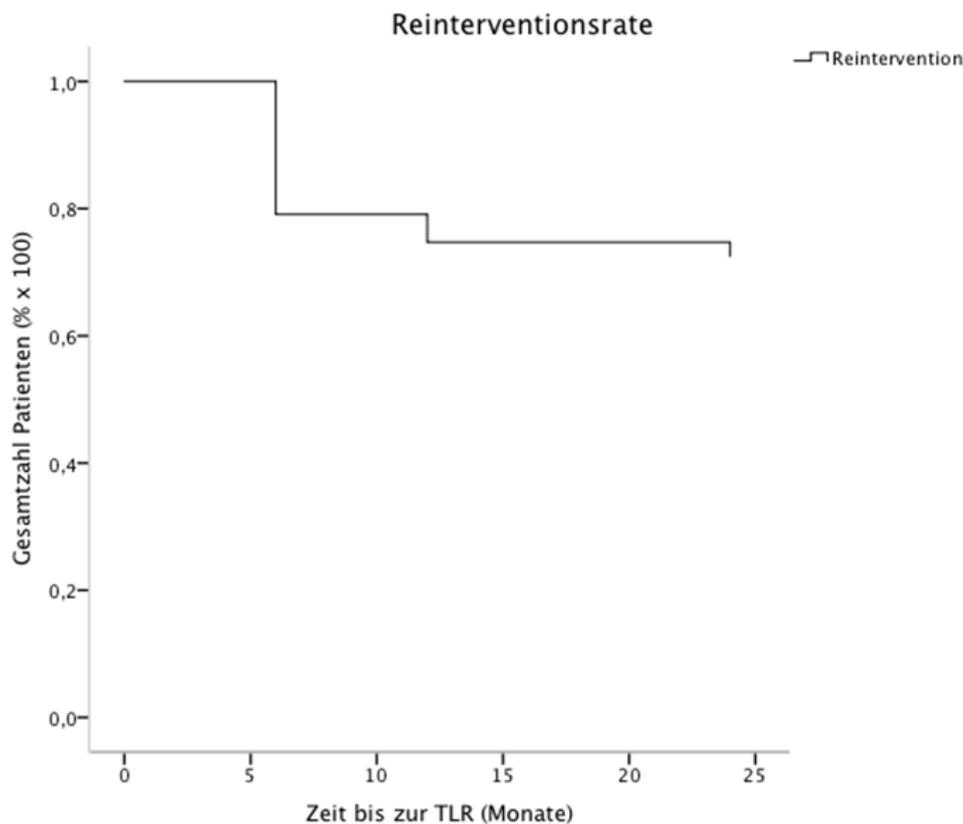


Abb. 10: Reinterventionsrate in Prozent nach sechs, zwölf und 24 Monaten

3.7 Analysen möglicher Einflussfaktoren auf den LLL nach sechs Monaten

3.7.1 Kalzifikationsgrad

Zunächst wurde der Einfluss der Kalzifikation auf den LLL nach sechs Monaten bei allen Patienten untersucht. Hierfür wurde der LLL in den jeweiligen Gruppen der Kalzifikationsindizes I und II verglichen. Aufgrund der geringen Patientenzahlen konnten mit statistischen Verfahren keine aussagekräftigen Erkenntnisse aus Daten gewonnen werden. Daher erfolgte der Zusammenschluss zu größeren Kohorten. Eingeteilt nach dem Kalzifikationsindex I wurden im Vergleich A 30 Patienten Grad 0, 23 Patienten Grad 1-2 und 36 Patienten Grad 3-4 in Bezug zum LLL nach sechs Monaten gegenübergestellt. Im Vergleich B erfolgte die Gegenüberstellung von 30 Patienten ohne Verkalkungen (Grad 0) und 59 Patienten der Grade 1-4. In der Gegenüberstellung C wurden Patienten der Kalzifizierungsgrade 0-2 mit denen der Grade 3-4 verglichen.

Ein statistisch deutlicher Unterschied bestand im Vergleich von A und C. Gegenüberstellung A ($p=0,042$) zeigt einen medianen LLL von 0,935mm (IQR -0,24, 1,3) bei Grad 3-4 Verkalkungen im Vergleich zu LLL 0,17mm (IQR -0,81, 1,32) bei Grad 1-2 Verkalkungen und einen LLL von 0,0mm (IQR -0,56, 0,60) bei Grad 0. Der Unterschied war noch signifikanter im Vergleich C ($p=0,014$), hier zeigte sich ein LLL von 0,935mm (IQR -0,24, 1,3) bei Grad 3-4 Verkalkungen im Vergleich zu einem LLL von 0,06mm (IQR -0,705, 0,83) bei den Graden 0-2. Patienten mit stärkeren Kalzifikationen haben somit einen höheren LLL und somit Lumenverlust im therapierten Abschnitt.

Eine Zusammenfassung beim Kalzifikationsindex II erfolgte in die Gruppen ohne Verkalkungen sowie denen mit unilateraler und bilateraler Kalzifikation. Hier ist eine Tendenz im Unterschied zum LLL bei bilateraler verglichen zu unilateraler oder fehlender Kalzifikation zu erkennen ($p=0,072$). Es zeigte sich ein höherer LLL bei Patienten mit bilateralen Verkalkungen 0,72mm (IQR -0,25, 1,17) verglichen mit unilateralen Verkalkungen und einem LLL von 0,17mm (IQR -0,83, 1,39). Die Kalzifikationslokalisationen in der Gefäßwand (Intima, Media, *mixed-type*) zeigten keine signifikanten Unterschiede ($p=0,35$) ebenso wenig die Länge der Verkalkungen ($p=0,258$). Auflistung in tabellarischer Form siehe unten (Tab.8).

Tab. 8: Einfluss der vaskulären Kalzifikation auf das LLL nach sechs Monaten [81]

Kalzifikationsgrad		N	6-month LLL (mm) [IQR]	p-Wert
Kalzifikationsindex I				
A	Grad 0	30	0 [-0,58, 0,60]	0,042
	Grad 1-2	23	0,17 [-0,81, 1,32]	
	Grad 3-4	36	0,935 [-0,24, 1,3]	
B	Grad 0	30	0 [-0,55, 0,60]	0,056
	Grad 1-4	59	0,62 [-0,34, 1,32]	
C	Grad 0-2	53	0,06 [-0,70, 0,83]	0,014
	Grad 3-4	36	0,935 [-0,24, 1,3]	
Kalzifikationsindex II				
	none	30	0 [-0,55, 0,60]	0,258
	unilateral < 5 cm	20	0,44 [-0,84, 1,42]	
	unilateral ≥ 5 cm	1	-	
	bilateral < 5 cm	32	0,72 [-0,26, 1,22]	
	bilateral ≥ 5 cm	6	0,68 [-0,23, 1,79]	
	none	30	0 [-0,55, 0,60]	
	unilateral	21	0,17 [-0,83, 1,39]	0,072
	bilateral	38	0,72 [-0,25, 1,17]	
Lokalisation der Kalzifikation				
	intimal	28	0,39 [-0,74, 1,48]	0,351
	medial	5	1,32 [-0,09, 2,63]	
	mixed type	26	0,37 [-0,27, 1,1]	

Nachfolgend wurden sämtlich Patienten (n=80) analysiert, die keinen postinterventionellen Stent erhielten, um ein eventuell verfälschtes Ergebnis zu filtern. Auch hier zeigte sich ein Unterschied im LLL vor allem im Vergleich C (p=0,033). Patienten mit starken Gefäßverkalkungen haben auch ohne Stent einen höheren postinterventionellen Lumenverlust.

Tab. 9: LLL nach sechs Monaten und Kalzifikation bei Patienten ohne Stent

Kalzifikationsgrad		N	6-month LLL (mm) Median [IQR]	p-Wert
C	Grad 0-2	50	0 [-0,69, 0,83]	0,033
	Grad 3-4	30	0,775 [-0,28, 1,35]	

3.7.2 Einfluss von Vorerkrankungen und läsionsspezifische Befunde

Tab. 10: Einfluss von Vorerkrankungen auf das LLL nach sechs Monaten [81]

Vorerkrankung		N	6-month LLL(mm) [IQR]	p-Wert
Diabetes mellitus II	Ja	38	0,82 [-2,67, 3,72]	0,034
	Nein	52	0,110 [-1,29, 3,27]	
KHK	Ja	32	0,975 [-0,245, 1,64]	0,024
	Nein	57	0,07 [-0,575, 0,865]	
Vorherige Intervention	Ja	40	0,66 [-0,198, 1,3]	0,013
	Nein	48	-0,14 [-0,79, 1,09]	
Herzinfarkt	Ja	7	-0,35 [-1,04, 1,67]	0,464
	Nein	82	0,2 [-0,463, 1,14]	
Arteriosklerose der Karotiden	Ja	16	-0,055 [-0,848, 1,45]	0,777
	Nein	73	0,2 [-0,4, 1,14]	
Fettstoffwechsel- störungen	Ja	63	0,24 [-0,32, 1,25]	0,261
	Nein	26	-0,085 [-0,598, 0,983]	
Bluthochdruck	Ja	76	0,185 [-0,463, 1,14]	0,972
	Nein	13	0,2 [-0,545, 1,36]	
Niereninsuffizienz	Ja	13	1,03 [-0,56, 1,55]	0,387
	Nein	75	0,17 [-0,5, 1,12]	
Rauchen	Ja	11	0,21 [-0,68, 0,93]	0,713
	Früher	27	0,23 [-0,45, 1,32]	
	Nein	44	0,28 [-0,455, 1,39]	

Die Ergebnisse in der oben aufgeführten Tabelle 10 zeigen, dass Patienten mit *Diabetes mellitus* Typ II, einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einer vorherigen Intervention auffällig höhere LLL-Werte haben.

Desweiteren wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen LLL nach sechs Monaten und der Länge der Läsion, Stenosegrad vor Intervention oder Okklusionslänge besteht. Dies bestätigte sich, wie in den unten aufgeführten Streudiagrammen zu sehen ist, nicht (Abb. 11,12,13).

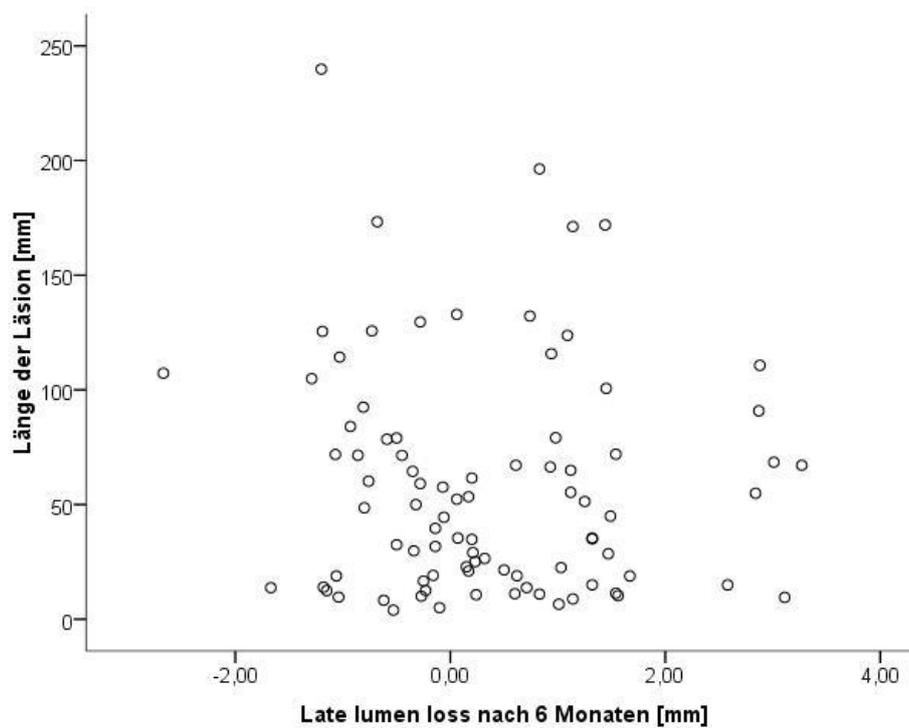


Abb. 11: Streudiagramm Länge der Läsion vs. LLL nach sechs Monaten (n=87)

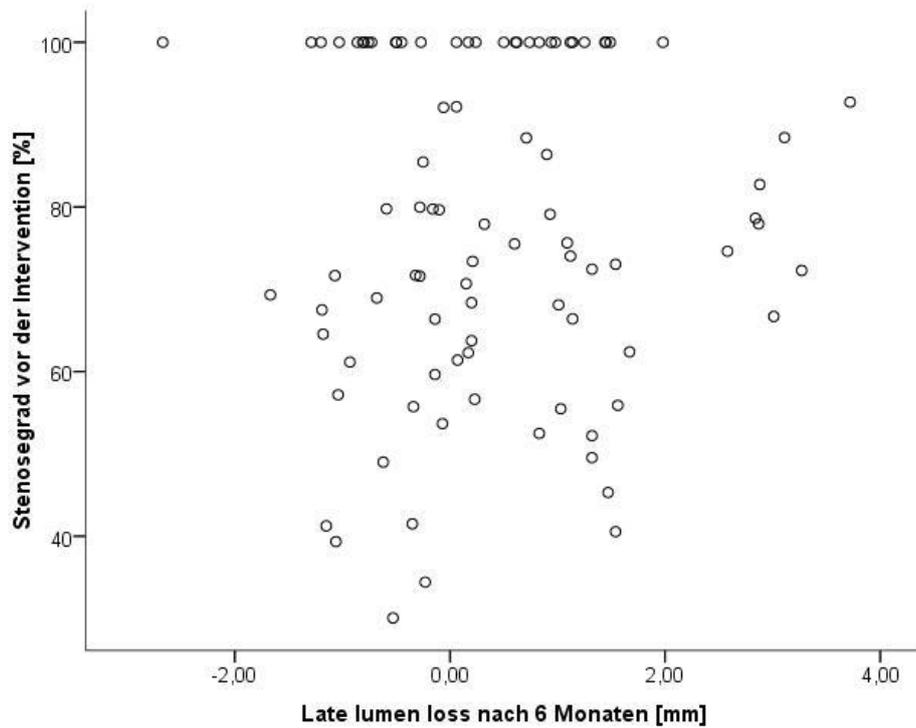


Abb. 12: Streudiagramm Stenosegrad vor der Intervention vs. LLL nach sechs Monaten (n=90)

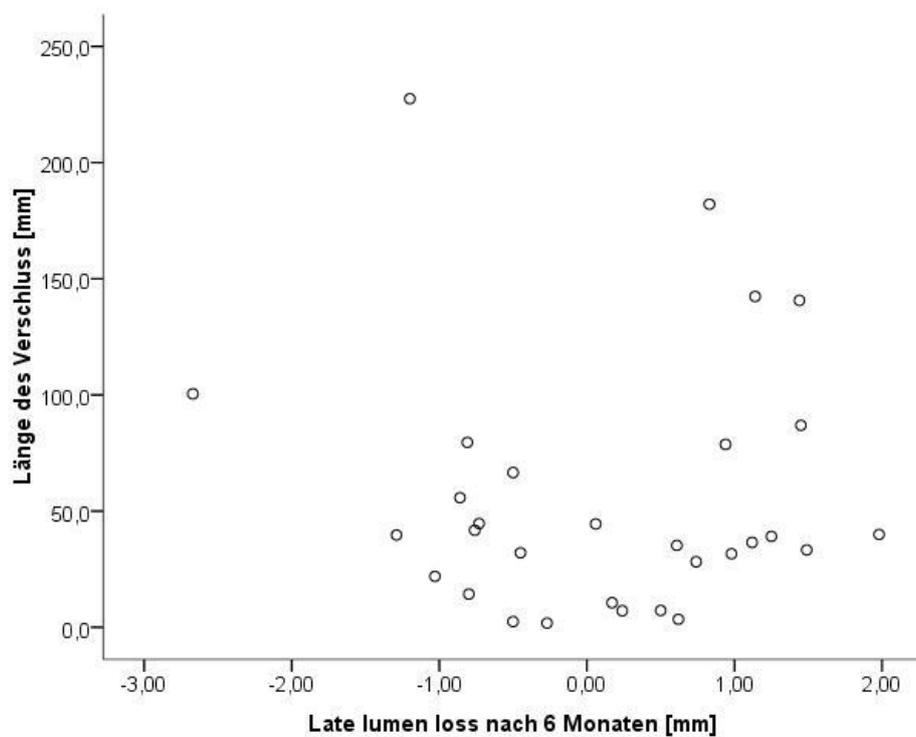


Abb. 13: Streudiagramm Okklusionslänge vs. LLL nach sechs Monaten (n=30)

3.8 Einflussfaktoren auf die Häufigkeit einer TLR

Im Untersuchungszeitraum von zwei Jahren erfolgte bei 25 Patienten eine Reintervention. Bei der Prüfung von Einflussfaktoren auf die TLR-Häufigkeit wurde zunächst der Einfluss der Kalzifikation bei allen Patienten untersucht. Hierfür wurde die Verteilung der TLR in den jeweiligen Gruppen der Kalzifikationsindizes I und II bzw. wie schon im Rahmen der LLL-Analysen in den zusammengefassten Vergleichen A, B und C sowie im Kalzifikationsindex II in den Gruppen uni- und bilateral, unabhängig zur Läsionslänge, untersucht.

Ein statistisch auffälliger Unterschied bestand bei der Einteilung nach Kalzifikationsindex II, wobei Patienten mit bilateraler Kalzifikation 60% der Reinterventionspopulation ausmachten ($p=0,03$). Dies wurde ergänzend in der unten aufgeführten Tabelle dargestellt (Tab.11).

Tab. 11: Einfluss von vaskulärer Kalzifikation auf die Reintervention (TLR)

Parameter [% (n)]	Ausprägung	Analysepopulation (n=90)		p-Wert
		Mit TLR (n=25)	Ohne TLR (n=65)	
Kalzifikationsindex II	none	20,0 (5)	40,0 (26)	0,03
	unilateral	20,0 (5)	24,0 (16)	
	bilateral	60,0 (15)	35, 4 (23)	

Aus der Gesamtpopulation der Reinterventionen (n=25) erhielten zwei Patienten einen Stent nach Intervention. Im Folgenden wurden demnach die gleichen Analysen wie vorausgegangen für alle Patienten inklusive Stents auch ohne Stents durchgeführt. Es zeigte sich ein Unterschied im Kalzifikationsindex I im Vergleich A und B sowie im Kalzifikationsindex II im Vergleich keine vs. unilaterale vs. bilaterale Kalzifikation (Tab. 12).

Im Vergleich A hatten von 23 Patienten mit einer TLR zwölf Patienten (52%) starke Verkalkungen der Grade 3- 4, sieben Patienten (30%) Verkalkungen der Grade 1-

2 und vier Patienten gar keine Verkalkungen ($p=0,023$). Im Gruppenvergleich B wiesen 19 von 23 TLR-Patienten (82%) Verkalkungen Grad 1- 4 auf, vier (17%) den Grad 0.

In der statistischen Auswertung des Kalzifikationsindex II hatten 14 Patienten (60%) mit einer Reintervention bilaterale Verkalkungen, fünf (21%) unilaterale Verkalkungen und vier Patienten (17%) keine vaskulären Kalzifikationen ($p=0,008$).

Statistisch gemittelt hatten Patienten mit stärkeren Kalzifikationen häufiger eine TLR.

Tab. 12: Einfluss der vaskulären Kalzifikation auf die TLR bei Patienten ohne Stents

Parameter [% (n)]	Ausprägung	Analysepopulation (n=90)		p-Wert
		Mit TLR (n=25)	Ohne TLR (n=65)	
Kalzifikationsindex I Gruppe A	Grad 0	17,4 (4)	44,8 (26)	0,023
	Grad 1-2	30,4 (7)	24,1 (14)	
	Grad 3-4	52,2 (12)	31,0 (18)	
Kalzifikationsindex I Gruppe B	Grad 0	17,4 (4)	44,8 (26)	0,018
	Grad 1-4	82,6 (19)	55,2 (32)	
Kalzifikationsindex II Gruppe A	none	17,4 (4)	44,8 (26)	0,008
	unilateral	21,7 (5)	24,1 (14)	
	bilateral	60,9 (14)	31,0 (18)	

Auch der Einfluss von Vorerkrankungen und läsionspezifischen Befunden auf die Häufigkeit einer TLR wurde untersucht (Tab. 13).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bis auf einen Hypertonus keine Vorerkrankung in Zusammenhang mit einer TLR steht. Bluthochdruck hatten in der Gesamtpopulation 77 Patienten. Alle Patienten mit einer TLR (n=25) wiesen einen Hypertonus auf, entsprechend 100% ($p=0,016$).

Bei 30% der Patienten stellte sich präinterventionell ein kompletter Gefäßverschluss dar. Die Länge einer Okklusion ist bei Patienten mit einer TLR auffällig größer (Tab.14). Die Okklusionslänge im Median lag im Rahmen einer Reintervention bei 86,9mm (IQR 36,5, 142,4) im Vergleich zu Patienten ohne TLR, Median 35,2mm (IQR 10,6, 55,8).

Tab. 13: TLR Häufigkeit bei Vorerkrankungen, früherer Intervention und Okklusion

Parameter [% (n)]	Ausprägung	Analysepopulation (n=91)		p-Wert
		Mit TLR (n=25)	Ohne TLR (n=65)	
Rauchen (83)	Ja	17,4 (4)	11,7 (7)	0,544
	Früher	39,1 (9)	31,7(19)	
	Nein	43,5 (10)	56,7 (34)	
Diabetes mellitus Typ II (91)	Ja	36,0 (9)	45,5 (30)	0,416
	Nein	64,0 (16)	54,5 (36)	
Herzinfarkt (90)	Ja	8,0 (2)	7,7 (5)	1
	Nein	92,0 (23)	92,3 (60)	
KHK (90)	Ja	32,0 (8)	36,9 (24)	0,662
	Nein	68,0 (17)	63,1 (41)	
Erkrankungen an den Karotiden (90)	Ja	12,0 (3)	20,0 (13)	0,541
	Nein	88,0 (22)	80,0 (52)	
Fettstoffwechselstörung (90)	Ja	80,0 (20)	66,2 (43)	0,199
	Nein	20,0 (5)	33,3 (22)	
Hypertonus (90)	Ja	100,0 (25)	80,0 (52)	0,016
	Nein	0	20,0 (13)	
Niereninsuffizienz (89)	Ja	20,0 (5)	12,5 (8)	0,368
	Nein	80,0 (20)	87,5 (56)	
Okklusion (91)	Ja	28,0 (7)	24,8 (23)	0,535
	Nein	72,0 (18)	65,2 (43)	
Frühere Intervention (89)	Ja	60,0 (15)	39,1 (25)	0,535
	Nein	40,0 (10)	60,9 (39)	

Tab. 14: TLR-Häufigkeit bei Läsionscharakteristika

Parameter		N(Analysepopulation)	[IQR]	p-Wert
Länge der Läsion (mm)	Mit TLR	24 (88)	40,0 [15,9, 79,8]	0,963
	Ohne TLR	64 (88)	49,3 [18,9, 78,9]	
Grad der Stenose (%)	Mit TLR	25 (90)	74,6 [58,5, 100]	0,428
	Ohne TLR	66 (90)	77,9 [66,6, 100]	
Okklusionslänge (mm)	Mit TLR	7 (90)	86,9 [36,5, 142,4]	0,029
	Ohne TLR	23 (90)	35,2 [10,6, 55,8]	

3.9 Zeit bis zur Reintervention (TLR) in den Gruppen des Kalzifikationsindex I

Die meisten Reinterventionen 76% waren nach sechs Monaten notwendig. Eine Analyse in Bezug auf den Kalzifikationsindex I in Abhängigkeit von der Zeit und in Zusammenhang mit einer TLR stellt die unten aufgeführte Kaplan-Meier-Kurve dar (Abb.14). Von 25 Patienten mit einer TLR wiesen allein 13 Patienten kalzifizierte Gefäßveränderungen der Grade 3- 4 auf. Sieben Patienten waren den Verkalkungen mit Grad 1-2 zuzuordnen und fünf Patienten hatten keinerlei Verkalkungen. Die Patienten mit Grad 3-4 Kalzifizierungen stellten nicht nur die größte Gruppe der Reinterventionen sondern auch die größte Anzahl an Reinterventionen nach sechs Monaten. Spätere Reinterventionen nach 12 und 24 Monaten fanden nur bei Grad 1-2 oder keinen Kalzifizierungen statt.

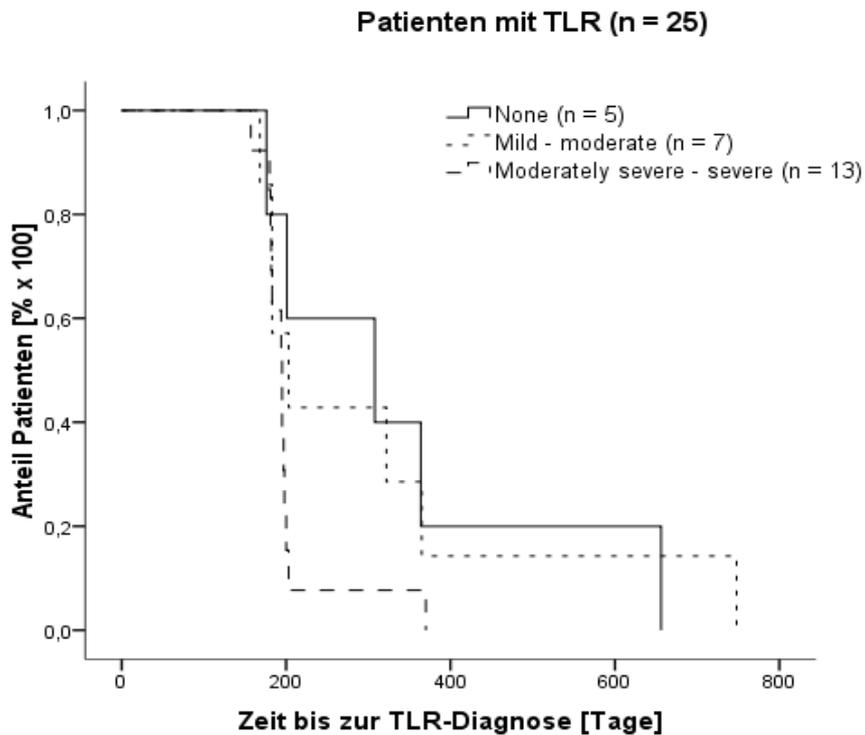


Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur TLR-Diagnose bei den Patientengruppen aus dem Kalzifizierungsindex I (n=25)

3.10 Einfluss von Stents

Im Rahmen der Datenerhebung wurde auch die Implantation von Stents berücksichtigt. Es bestätigte sich keine Korrelation zwischen dem Grad der kalzifizierten Läsion und der Notwendigkeit einer Stentimplantation. Zehn Patienten erhielten insgesamt jeweils einen Stent. Auffällig im Rahmen dieser Kohorte war ein höherer medianer LLL von 1,11mm (IQR 0,133, 2,21) sechs Monate postinterventionell im Vergleich zu den restlichen Patienten ohne Stents mit medianem LLL von 0,16 mm (IQR -0,523, 1,10)(p=0,048).

3.11 Einfluss einer Dissektion

Dissektionen (Typen A-E) wurden bei 56 von 90 Patienten erfasst, was 61,5% entspricht. Es galt zu klären, ob sich ein Einfluss auf die beiden Endpunkte LLL nach sechs Monaten und TLR-Häufigkeit sowie hinsichtlich der Kalzifikation zeigt. Zusätzlich wurde der Einfluss von Vorerkrankungen auf den Grad der Dissektion untersucht. Die Frage, ob Patienten mit Dissektionen ein schlechteres Outcome hinsichtlich des LLL ($p=0,417$) oder der TLR-Häufigkeit ($p=0,714$) haben konnte statistisch nicht bestätigt werden. Danach gibt es zwischen den Dissektionstypen A-E weder einen auffälligen Unterschied hinsichtlich des LLL, noch mit Blick auf die TLR-Häufigkeit. Auch die Hypothese, dass kalzifizierte Läsionen einen Einfluss auf eine Dissektion haben, bestätigte sich nicht. Bei den Vorerkrankungen unterscheiden sich die Dissektionstypen bzw. Häufigkeiten nicht statistisch auffällig.

3.12 Einfluss von Vorerkrankungen auf die Kalzifikation

Im Rahmen weiterer Analysen wurde der Grad der Kalzifikation bei den verschiedenen Vorerkrankungen betrachtet. Die Ergebnisse zeigten, dass die Häufigkeitsverteilung der Kalzifikation mit Ausnahme beim Herzinfarkt unabhängig zu den Vorerkrankungen war. Dabei zeigten sich deutliche Dysbalancen hinsichtlich der Verteilung von Herzinfarkt, Erkrankungen der Karotiden, Bluthochdruck und Niereninsuffizienz mit vs. ohne Erkrankung. Das auffällige Ergebnis beim Herzinfarkt, bei dem die Kalzifikation von $n=6$ Patienten mit Infarkt der von $n=83$ Patienten ohne Infarkt gegenübergestellt wurde, könnte auf die rein zufällige Verteilung der Erkrankungshäufigkeit zurückzuführen sein, da hier weniger als 10% der Patienten in der Risikogruppe sind. Somit ist auf der Grundlage dieser Zahlen kein Zusammenhang zwischen Herzinfarkt und Kalzifikationsgrad herzustellen.

3.13 Einfluss einer Vordilatation und Residualstenose

Bei 37,4% der Patienten (n=34) erfolgte eine Vordilatation zur eigentlichen Intervention. Untersucht wurde der Einfluss dieser Maßnahme auf die beiden Endpunkte LLL nach sechs Monaten ($p=0,262$) sowie die TLR-Häufigkeit ($p=0,827$). Zusätzlich wurde die Einflussnahme der Vordilatation auf die Residualstenose ($p=0,970$) nach der Intervention, die Häufigkeit des Einsatzes von Stents ($p=0,415$) und die Gefäßokklusion ($p=0,371$) im Hinblick auf die zwei Endpunkte analysiert. Diese Auswertungen ergaben keinen statistisch auffälligen Einfluss auf diese Parameter.

Angaben zum Ausmaß der Residualstenose lagen für alle Patienten (n=91) vor. Wieder wurde der Einfluss auf die beiden Endpunkte sowie die Kalzifikation, wobei bei letzterem die Patienten mit Stents ausgeschlossen wurden, analysiert. Der Grad der Reststenose hatte auf keinen der untersuchten Parameter im besonderen Hinblick auf den LLL Einfluss (Spearman $r=-0,238$). Es folgt eine grafische Veranschaulichung im folgenden Streudiagramm (Abb.15).

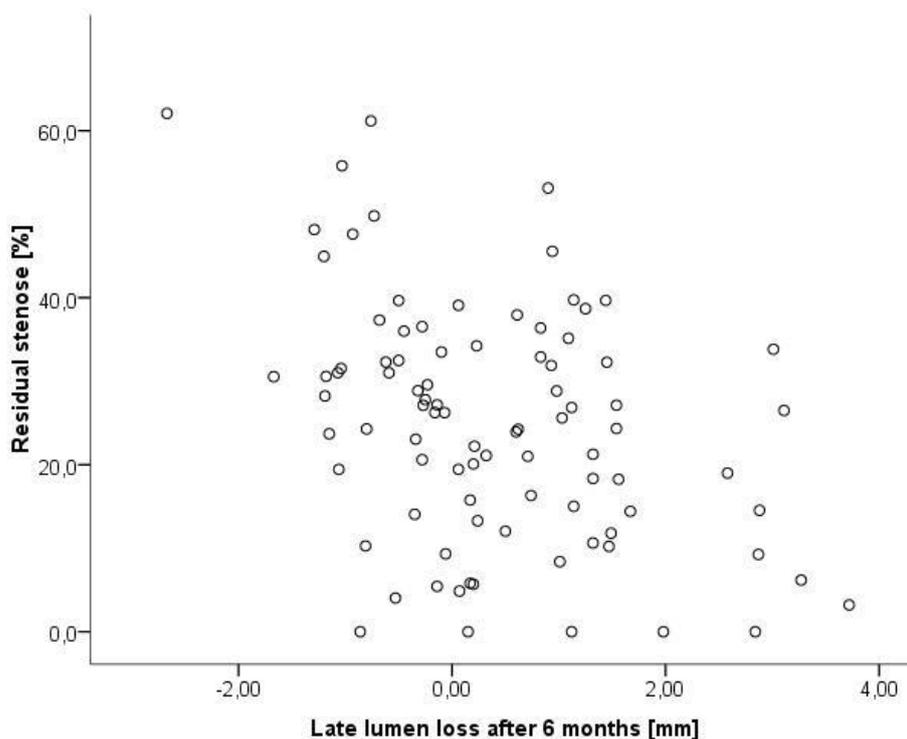


Abb. 15: Residualstenose in Abhängigkeit zum LLL nach sechs Monaten [81]

3.14 Einfluss der Anzahl offener Unterschenkelgefäße

Die Verteilung der offenen Unterschenkelgefäße vor Intervention konnte bei 90 Patienten ermittelt werden und zeigt sich wie folgt. Neun Patienten (10%) hatten keinen originären Gefäßausstrom im Unterschenkel des therapierten Beines. Bei 27 Patienten (30%) erfolgte der Fluss über ein Gefäß, 31 Patienten (34,4%) über zwei Gefäße und 24 Patienten (26,6%) über drei Gefäße. Hinsichtlich des Endpunktes LLL nach sechs Monaten ($p=0,141$) zeigten sich keine statistischen Auffälligkeiten. Es konnte nicht dargestellt werden, dass beispielsweise Patienten mit einem schlechten Gefäßausstrom im Unterschenkel höhere/schlechtere LLL-Werte aufweisen. In unseren Auswertungen stellte sich kein Zusammenhang hinsichtlich vaskulärer Kalzifikation und offener Unterschenkelgefäße heraus (Kalzifizierungsindex I, Vergleich A $p=0,692$, Vergleich B $p=0,402$, Vergleich C $p=0,742$, Gruppierung im Kalzifizierungsindex II $p=0,700$).

Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen Anzahl der offenen Unterschenkelgefäße und der Häufigkeit einer TLR ($p=0,300$) festgestellt werden. Die Hypothese, dass Patienten mit schlechterem Gefäßausstrom häufiger eine Reintervention

erhielten, konnte statistisch nicht belegt werden. In der unten aufgeführten Abbildung 16 zeigt sich beispielsweise bei Patienten mit zwei oder weniger Unterschenkelgefäßen eine eher ausgewogene Verteilung und keine Häufung einer TLR. Die gesamte Anzahl der TLR betrug 25, acht Patienten davon mit einer 3-Gefäßversorgung, elf mit einer 2-Gefäßversorgung, vier mit einer 1-Gefäßversorgung und zwei Patienten ohne ordinären Gefäßausstrom im Unterschenkel.

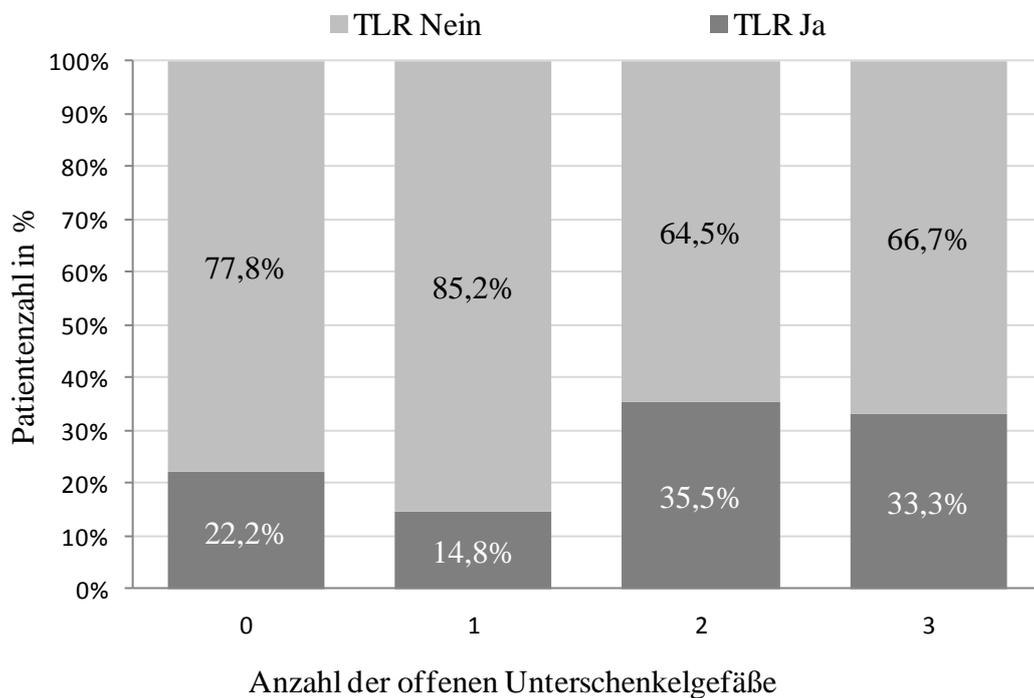


Abb. 16: Prozentuale Verteilung der offenen Unterschenkelgefäße bei Patienten mit einer TLR

4 Diskussion

4.1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind schon seit Jahren die häufigste Todesursache in Deutschland und Europa und führen zu etwa 40% der Sterbefälle [12, 79]. Es zeigt sich ein insgesamt steiler und progredienter Anstieg der Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen ab dem 55. Lebensjahr [14]. Die häufigste Ursache dieser Erkrankungen ist die Arteriosklerose, zu deren allgemeinen Risikofaktoren vor allem Rauchen, Fettstoffwechselstörung, *Diabetes mellitus* und Bluthochdruck gehören [5, 20, 27, 35, 79].

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) als Unterpunkt der kardiovaskulären Erkrankungen bezeichnet eine Einschränkung der Perfusion der die Extremitäten versorgenden Arterien bzw. seltener der Aorta im Rahmen einer segmentalen Stenosierung oder kompletten Okklusion [1]. In etwa 95% der Fälle wird die chronische PAVK durch Arteriosklerose bzw. ihre symptomatische Form der Atherothrombose bedingt [1]. Immer mehr gewinnt die PAVK auch hinsichtlich einer Indikatorerkrankung für generalisierte Atherosklerose bzw. Atherothrombose an Bedeutung [1]. Neben der konservativen Therapie der PAVK durch Bewegung und medikamentöse Therapie kommen verschiedene endovaskuläre oder chirurgische Verfahren zum Einsatz [45, 73]. Der Nachteil der minimal-invasiven, endovaskulären Behandlungsmöglichkeiten im Vergleich zur Chirurgie besteht in der langfristig noch geringeren Durchgängigkeit der Gefäße [18, 79]. Ausgehend von der *A. iliaca communis* verringert sich die Durchgängigkeitsrate nach einer endovaskulären Intervention peripher zunehmend. Dies ist besonders in Zusammenschau mit einer zunehmenden Läsionslänge, bei multiplen und diffusen Stenosierungen sowie Okklusionen und Nierenversagen der Fall [79].

Gemäß der Leitlinien soll im Rahmen einer symptomatischen PAVK zuerst der proximale Verschlussprozess mit dem kleinsten zeitlichen und operativen sowie interventionellen Aufwand therapiert werden [1]. Dabei sollen endovaskuläre Techniken

bevorzugt werden, sofern kurz und langfristig die Chance auf die gleiche symptomatische Verbesserung besteht [1].

Die Prävention der Restenose, die die Hauptlimitation nach perkutaner transluminaler Angioplastie darstellt, ist das Ziel weiterer Entwicklungen um die langfristige Offenheit der Gefäße zu verbessern. Die Restenose ist sowohl ein biologischer als auch ein mechanischer Prozess, der nach Dilatation des Gefäßlumens mit einem Ballonkatheter auftritt. Es können sowohl elastische Rückstellkräfte (*elastic recoil*) im Sinne negativer vaskulärer Remodellierungen entstehen als auch der Prozess einer exzessiven neointimalen Proliferation in Gang gesetzt werden. Im Rahmen der neointimalen Hyperplasie kommt es zu einer Aktivierung sonst ruhender glatter Muskelzellen (SMC) in der Gefäßwand, die zu einer Zellproliferation führen. Diese Zellantwort auf eine mechanische Verletzung der Gefäßwand führt zu einem Lumenverlust des Zielgefäßes (LLL) nach Intervention. Die lokale Paclitaxel-Applikation durch beschichtete Ballonkatheter ist ein Therapiekonzept zur Hemmung dieser Zellproliferation. Es gibt bereits zahlreiche kontrollierte Studien, die die Wirkung von paclitaxelbeschichteten Ballonkathetern gegenüber unbeschichteten Ballonkathetern analysieren [13, 23, 24, 54, 69, 74, 82, 85, 90, 91]. Ergebnisse zeigen ein reduziertes Risiko hinsichtlich einer Reintervention (TLR) und einen verminderten LLL nach sechsmonatigen Verlaufskontrollen [13].

Im Rahmen dieser Arbeit galt es Prädiktoren herauszuarbeiten, die möglicherweise eine Limitation des Therapieerfolges nach PTA mit einem DEB darstellen. Besonderes Augenmerk lag auf der Fragestellung inwieweit stark kalzifizierte Läsionen die DEB-Wirkung kompromittieren. Es erfolgte die erstmalige Verwendung von Kalzifikationsindizes, die es ermöglichten eine genaue Einteilung von Lokalisation und Länge der Verkalkungen vorzunehmen [16, 64]. Als Endpunkte wurden der Lumenverlust (LLL) in der Angiografie nach sechs Monaten festgelegt sowie eine notwendige Reintervention (TLR) im Zeitraum bis zu 24 Monaten.

4.2 Diskussion der Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 91 Patienten, die bereits an fünf unterschiedlichen Studien (THUNDER-Studie,

LEVANT-I-Studie, BIOLUX-P1-Studie, IN.PACT-SFA-Studie, ADVANCE-PTX-Studie teilgenommen hatten [68, 69, 82, 85]. Alle Probanden wurden mittels eines paclitaxelbeschichteten Ballonkatheters im Rahmen einer PAVK therapiert. Die Zusammentragung des Datenmaterials erfolgte im Studienzentrum des Klinikums in Rosenheim sowie im Herzzentrum Bad Krozingen der Universität Freiburg. Es erfolgte nicht nur eine deskriptive Datenerhebung, sondern auch eine gezielte, softwaregestützte Analyse des vorliegenden Bildmaterials welches sich aus den jeweiligen Interventionen und Nachsorgeuntersuchungen ergab. Besonderes Augenmerk galt der Etablierung von Kalzifikationsindizes, die in Zukunft einen möglichen Prädiktor hinsichtlich des Therapieerfolgs nach medikamentenbeschichteter Ballonangioplastie darstellen können.

Die Einteilung der Kalzifikation könnte analog zu unserem Studienmodell mittels des Bildmaterials der jeweiligen Intervention oder Nachsorgeuntersuchung erfolgen. Anhand sogenannter Nativdarstellungen lassen sich Kalzifizierungen nach Länge, Zirkumferenz und Lage bestimmen. Im klinischen Alltag wäre dies eine gut umsetzbare Methodik.

Andere Darstellungsmodalitäten wie beispielsweise im Studienmodell von Fanelli *et al* können die Möglichkeiten der Beurteilung ergänzen sind aber nicht immer praktisch und schnell verfügbar sowie praktikabel [25]. Zielsetzung dieser Arbeit war zudem die Herausarbeitung einer Antwort auf die Frage, ob kalzifizierte Gefäße einen Effekt auf die Wirkung nach der *drug-eluting*-Ballonangioplastie haben. Hierfür wurden 60 Patienten betrachtet, die eine Ballonangioplastie der *Arteria femoralis superficialis* mittels eines medikamentenbeschichteten Ballonkatheters erhielten. Die Evaluierung des Kalzifizierungsgrades erfolgte CT-angiografisch hinsichtlich der Zirkumferenz und ergänzend angiografisch zur Erfassung der Länge. Sicherlich gelingt auf Grund der dreidimensionalen Darstellung im CT im Vergleich zu einer zweidimensionalen Darstellung in der konventionellen Angiografie eine genauere Beurteilung des Umfangs im kalzifizierten Segment. Demgegenüber steht jedoch die Strahlenbelastung für die Patienten, die Verfügbarkeit der CT-Untersuchung und die Kostenrelation, sodass dieses Evaluierungsverfahren eher im Rahmen der Forschung als in der Routine umzusetzen ist.

4.2.1 Limitation der Methoden

Im Rahmen der retrospektiven Datenauswertung konnten nur eine relativ kleine Anzahl (91 Patienten) in die Analyse einfließen. Durch diese limitierte Anzahl ist die statistische Aussagekraft dieser Studie begrenzt. Vor allem die Zahl an Patienten mit stark verkalkten Läsionen, also dem Grad 4 in beiden Kalzifikationsindizes, reichte für eine alleinige statistische Analyse nicht aus. Lediglich sieben Patienten befanden sich im Index I und sechs Patienten im Index II, weshalb Vergleiche im Ergebnisteil entsprechend zusammengefasst werden mussten um eine signifikante Aussage zu treffen.

Durch unser kooperierendes CoreLab erfolgte erstmals die Einteilung in spezielle Kalziumscores. Die Klassifizierung ist aufgrund unterschiedlichster Erscheinungsbilder der vaskulären Verkalkungen nicht immer einfach. In Ergänzung durch einen intravaskulären Ultraschall wäre die Lokalisation innerhalb der Gefäßwände noch präziser möglich.

Eine weitere Limitation ergab sich auf der Basis unterschiedlicher Studienballone. Die medikamentenbeschichteten Ballonkatheter der verschiedenen Hersteller setzen alle Paclitaxel frei, unterschieden sich jedoch unter anderem im Trägermaterial, in der Paclitaxelbeschichtung sowie der Dosierung. Möglicherweise erlangen einige Ballonkatheter einen höheren Wirkungsgrad als andere, was jedoch nicht Gegenstand dieser Dissertation war und somit in den Auswertungen nicht berücksichtigt.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Mögliche Einflussfaktoren auf den LLL nach sechs Monaten sowie die TLR

Es galt Prädiktoren ausfindig zu machen, die Einfluss auf den LLL nach sechs Monaten sowie die TLR nach Angioplastie mittels eines medikamentenbeschichteten Ballonkatheters haben. Besonderes Augenmerk lag auf der erstmaligen Einführung von Klassifikationssystemen in Bezug auf die Kalzifikation des zu behandelnden Gefäßabschnittes. Des Weiteren erfolgte die Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren mit Blick auf die eingangs genannten Endpunkte.

Die Kalzifikation als wichtigster Parameter in unseren Analysen konnte sowohl in Bezug auf den LLL nach 6 Monaten als auch auf die TLR herausgearbeitet werden. So haben Patienten mit höheren LLL-Werten eine stärkere Kalzifikation, nämlich Grad 3 und 4 in beiden Kalzifikationsindizes (Vergleich A $p=0,042$, Vergleich C $p=0,014$). Eine TLR war bei insgesamt 25 Patienten notwendig, davon bei 19 Patienten bereits nach sechs Monaten. Von diesen 19 Patienten waren 13 in der Gruppe der Grad 3-4 Kalzifikationen ($p=0,023$). Somit bedurften die Patienten mit starken Kalzifikationen der meisten Reinterventionen.

Zusätzlich ist eine Tendenz in Bezug auf ein höheres LLL zu erkennen, wenn Kalzifizierungen bilateral, unilateral oder gar nicht vorkommen. Ohne Verkalkungen im behandelten Gefäßabschnitt hatten die Patienten ein mittleres LLL von 0,065mm, unilaterale Verkalkungen 0,301mm und bilaterale Verkalkung von 0,684mm ($p=0,072$).

Die Wirksamkeit von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern ist essentiell abhängig von einem guten Wirkstoff-*Uptake* in die Gefäßwand. Eine plausible These wäre eine mögliche Blockade der Aufnahme durch stark kalzifizierte Gefäßabschnitte. Zum aktuellen Zeitpunkt ist diese Beziehung in keiner vergleichbaren Studie veröffentlicht.

Erstmals zeigte sich der Zusammenhang einer starken vaskulären Kalzifikation als Prädiktor für das Outcome nach DEB-Angioplastie. Eine zusätzliche Tendenz zu zirkumferenter Kalzifikation erhöht den LLL und darüber hinaus das Risiko einer Reintervention.

Eine Vordilatation stellte in unseren weiteren Analysen keinen Vorteil im Sinne eines kleineren LLL oder reduzierter Reinterventionsraten dar. Keinen Einfluss hatte der Grad an Reststenose nach Intervention in Bezug auf das LLL (Spearman $r=-0,238$). Ebenso zeigte sich kein Einfluss nach einer Dissektion, unabhängig von den Typen A- E und somit auch des Schweregrades ($p=0,550$).

Einfluss von Vorerkrankungen und läsionsspezifische Befunde in Bezug auf den LLL nach sechs Monaten zeigten Patienten mit *Diabetes mellitus* Typ 2 ($p=0,034$), einer koronaren Herzerkrankung ($p=0,024$) oder nach vorheriger Intervention ($p=0,013$). Die Parameter KHK und vorherige Intervention stehen wahrscheinlich in Zusammenhang einer generalisierten, systemischen Arteriosklerose und können so als möglicher Prädiktor im Sinne eines progredienten Krankheitsverlaufes gewertet werden. Sowohl die

PAVK als auch die KHK treten im Rahmen einer arteriosklerotischen Gefäßveränderung häufig zusammen auf und die PAVK stellt einen Marker für arteriosklerotische Gefäßerkrankung dar. [18, 19, 20]. Laut Feringa *et al.* ist die koronare Herzerkrankung bei Patienten, die an einer PAVK leiden, häufig nicht diagnostiziert und aus diesem Grunde oftmals nicht therapiert, obwohl mittlerweile bekannt ist, dass die KHK für die Prognose der PAVK-Patienten eine entscheidende Rolle spielt [26].

Interessanter Weise zeigte sich kein Zusammenhang von Variablen in Bezug auf weitere läsionspezifische Marker. Die Länge der Läsion ($p=0,963$), Stenosegrad vor der Intervention ($p=0,428$) und Okklusionslänge ($p=0,029$) hatten keinen Einfluss auf den LLL nach sechs Monaten.

Im Rahmen der statistischen Auswertungen zeigte sich kein Bezug hinsichtlich zuvor erfasster Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie Rauchen, *Diabetes mellitus* Typ 2, Herzinfarkt, koronare Herzkrankheit, Erkrankung der Karotiden, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Niereninsuffizienz und vorherige Intervention zum Schweregrad der Kalzifikation. Patienten mit Risikofaktoren hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen zeigten in unseren Analysen keine Tendenz zu stärkeren Kalzifikationen bei allgemein bestehender Arteriosklerose. Dies traf zu, obwohl eine Tendenz zur vaskulären Kalzifikationen bereits in zahlreichen Publikationen belegt wurde [6, 44, 64, 94]. Insgesamt ist dies vermutlich unserer geringen Patientenzahl geschuldet, bei der beispielsweise lediglich 13 von 91 Patienten eine bekannte Niereninsuffizienz aufwiesen.

4.4 Konsequenz für die ärztliche Praxis

Starke vaskuläre Kalzifikationen stellen in unseren Datenauswertungen einen negativen Prädiktor für das Outcome nach Therapie mit paclitaxelbeschichteten Ballonkathetern dar. Aktuell stehen verschiedene Behandlungsmethoden zu Verfügung, die im klinischen Alltag eine mögliche Modifikation der kalzifizierten Gefäßsegmente ermöglichen. „*cutting-balloon*“- oder „*scoring-balloon*“-Technologie, Atherektomie oder intravaskuläre Lithotripsie stellen solche additiven Verfahren dar. Die Atherektomie ist aktuell die einzige Methode, bei der Material aus der Gefäßwand entnommen wird. Dies geschieht in unterschiedlichen Anwendungsprinzipien -direktional, rotierend,

orbital- oder im Rahmen einer Laseratherektomie [62]. Die Kombination aus DEB und Atherektomie könnte eine Symbiose zur Behandlung von verkalkten Läsionen und *in-stent*-Restenosen darstellen. Die aktuell größte DEFINITIVE-AR-Studie vergleicht Patienten nach einer direktionalen Atherektomie mit DEB-Angioplastie oder nur DEB. Erste Auswertungen nach zwölf Monaten zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der TLR- oder Restenoserate. Patienten mit zusätzlicher Atherektomie hatten jedoch einen deutlich größeren minimalen Gefäßdurchmesser (MLD) von 4,3mm zu 3,8mm nach singulärer DEB-Therapie [80]. Verlaufskontrollen nach 24 Monaten werden zeigen, ob die Kombination beider Therapieverfahren einen signifikanten Vorteil bringt.

Die postinterventionelle Residualstenose schien keinen Einfluss auf den LLL zu haben. In der klinischen Konsequenz ist somit eine Stentimplantation bei nicht flusslimitierender Reststenose zu diskutieren und dies im Sinne eines Stufenplans mit sekundärer Therapieoption zu sehen. Stents stellen jedoch aktuell weiterhin den einzigen Lösungsansatz bei postinterventionellem *Recoil* oder einer Dissektion dar.

Weiterführend gilt es sicherlich der Ergründung weiterer Pathomechanismen, die schon präventiv zu einer Reduktion der vaskulären Kalzifikationen führen, und die Therapie zusätzlicher Risikofaktoren [64, 73].

Interventionelle Behandlungen der femoropoplitealen Arterien bleibt eine herausfordernde Aufgabe. Hochkomplexe AFS-Läsionen verlangen eine ebenso komplexe Auseinandersetzung mit möglichen Therapieverfahren. Wie bereits von Shammam *et al.* zusammengefasst besteht die Herausforderung in einer optimalen Therapiestrategie der Trias aus dem Bewahren der Gefäßelastizität bei Vermeidung abwendbarer Dissektionen und Stenting sowie der Reduktion der SMC-Proliferation und Schutz des peripheren Ausstroms vor Embolisierungen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Dissertation galt es der Prüfung potenzieller Variablen, die das Outcome nach medikamentenbeschichteter Ballonangioplastie in der femoropoplitealen Ebene beeinflussen. Prädiktoren ergaben sich aus anamnestischen Basisdaten der Patienten, Läsionscharakteristika und individuellen Therapiestrategien. Endpunkte stellten sowohl die Höhe des LLL nach sechs Monaten, als auch die Häufigkeit einer TLR unter besonderer Berücksichtigung der vaskulären Kalzifikation dar. Erstmals wurden Klassifikationssysteme für Gefäßverkalkungen verwendet die einen Vorhersagewert für das Outcome nach DEB-PTA einschätzen lassen.

Es handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von 91 Patienten. Voraussetzung war die Therapie mittels eines mit paclitaxelbeschichteten Ballonkatheters in der *Arteria femoralis superficialis* und der *Arteria poplitea* bis zu einer maximalen Läsionslänge von 24cm. Ausgewertet wurde sowohl präinterventionelles als auch interventionelles angiografisches Bildmaterial sowie die angiografische Verlaufskontrolle nach rund sechs Monaten (± 1). Hinzu kamen weitere klinisch anamnestische Daten von Verlaufskontrollen für einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten. Die Datenrecherche erfolgte vor Ort in den einzelnen Studienzentren anhand von Patientenakten und darüber hinaus mittels bereits bestehender Studienarchive und Datenbanken. Die Analyse der Angiografien und Klassifikation der Kalzifikationen fand in Zusammenarbeit mit dem coreLab Bad Krozingen der Universität Freiburg statt.

Die Gefäßverkalkungen als wichtigster Parameter in unseren Analysen konnte sowohl in Bezug auf den LLL nach 6 Monaten als auch auf die TLR herausgearbeitet werden. So haben Patienten mit höheren LLL-Werten eine stärkere Kalzifikation, nämlich Grad 3 und 4 in beiden Kalzifikationsindizes (Vergleich A $p=0,042$, Vergleich C $p=0,014$). Eine TLR war bei insgesamt 25 Patienten notwendig, davon bei 19 Patienten bereits nach sechs Monaten. Von diesen 19 Patienten waren 13 in der Gruppe der Grad 3-4 (starken bis sehr starken) Kalzifikationen ($p=0,023$). Somit bedurften die Patienten mit starken Kalzifikationen der meisten Reinterventionen.

Es ist eine deutliche Tendenz in Bezug auf ein höheres LLL zu erkennen, wenn Kalzifizierungen bilateral, unilateral oder gar nicht vorkommen. Ohne Verkalkungen im

behandelten Gefäßabschnitt hatten die Patienten ein mittleres LLL von 0,065mm, unilaterale Verkalkungen 0,301mm und bilaterale Verkalkung von 0,684mm ($p=0,072$).

Keinen Einfluss hatte der Grad an Reststenose nach Intervention in Bezug auf das LLL (Spearman $r=-0,238$). Ebenso zeigte sich kein Einfluss nach einer Dissektion, unabhängig von den Typen A- E und somit auch des Schweregrades ($p=0,550$). Einfluss von Vorerkrankungen und läsionsspezifische Befunde in Bezug auf den LLL nach sechs Monaten zeigten Patienten mit *Diabetes mellitus* Typ 2 ($p=0,034$), einer koronaren Herzerkrankung ($p=0,024$) oder nach vorheriger Intervention ($p=0,013$). Die Parameter KHK und vorherige Intervention stehen wahrscheinlich in Zusammenhang einer generalisierten, systemischen Arteriosklerose und können so als möglicher Prädiktor im Sinne eines progredienten Krankheitsverlaufes gewertet werden.

Die Wirksamkeit von medikamentenbeschichteten Ballonkathetern ist essentiell abhängig von einem guten Wirkstoff-*Uptake* in die Gefäßwand. Eine plausible These wäre eine mögliche Blockade der Aufnahme durch stark kalzifizierte Gefäßabschnitte. Erstmals zeigte sich der Zusammenhang einer starken vaskulären Kalzifikation als Prädiktor für das Outcome nach DEB-Angioplastie. Ein Auftreten von zirkumferenter/bilateraler Kalzifikation erhöht den LLL und darüber hinaus das Risiko einer Reintervention. Die Implementierung von Klassifikationen für Gefäßverkalkungen in den klinischen Alltag ermöglicht eine Evaluierung der optimalen Therapiestrategie. So entstehend möglicherweise kombinierte Interventionen aus exemplarisch DEB und Atherektomie zur Behandlung von verkalkten Läsionen oder *in-stent*-Restenosen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit*, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF-Register Nr. 065/003. Available at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf.
- [2] M. Abedin, Y. Tintut, and L.L. Demer, *Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004), pp. 1161-70.
- [3] T. Albrecht, U. Speck, C. Baier, K.J. Wolf, M. Bohm, and B. Scheller, *Reduction of stenosis due to intimal hyperplasia after stent supported angioplasty of peripheral arteries by local administration of paclitaxel in swine*, *Invest Radiol* 42 (2007), pp. 579-85.
- [4] H. Alfke, R.H. Boger, and S.M. Bode-Boger, *[Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty: I. Etiology and clinical significance]*, *Vasa* 25 (1996), pp. 13-20.
- [5] M.A. Allison, M.H. Criqui, and C.M. Wright, *Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24 (2004), pp. 331-6.
- [6] K. Amann, *Media calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease*, *Clin J Am Soc Nephrol* 3 (2008), pp. 1599-605.
- [7] D.I. Axel, W. Kunert, C. Goggelmann, M. Oberhoff, C. Herdeg, A. Kuttner, D.H. Wild, B.R. Brehm, R. Riessen, G. Koveker, and K.R. Karsch, *Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery*, *Circulation* 96 (1997), pp. 636-45.
- [8] V. Bartsch, *Das Taxol®-Buch*, ed, Georg Thieme Verlag KG, 2004.
- [9] G. Bauriedel, R. Kandolf, U. Welsch, and B. Hofling, *[Mechanisms of re-stenosis after angioplasty]*, *Z Kardiol* 83 Suppl 4 (1994), pp. 31-41.
- [10] E. Blessing, *[Update peripheral arterial occlusive disease]*, *Herz* 40 (2015), pp. 1013-24. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26432712>.
- [11] M. Brodmann, *Prime time for drug eluting balloons in SFA interventions?*, *J Cardiovasc Surg (Torino)* 55 (2014), pp. 461-4.
- [12] S. Bundesamt, *Zahl der Todesfälle im Jahr 2013 um 2,8% gestiegen*, DESTATIS (2014).

- [13] S. Cassese, R.A. Byrne, I. Ott, G. Ndrepepa, M. Nerad, A. Kastrati, and M. Fusaro, *Paclitaxel-coated versus uncoated balloon angioplasty reduces target lesion revascularization in patients with femoropopliteal arterial disease: a meta-analysis of randomized trials*, *Circ Cardiovasc Interv* 5 (2012), pp. 582-9.
- [14] M.H. Criqui, *Peripheral arterial disease--epidemiological aspects*, *Vasc Med* 6 (2001), pp. 3-7.
- [15] M.D. Dake, G.M. Ansel, M.R. Jaff, T. Ohki, R.R. Saxon, H.B. Smouse, T. Zeller, G.S. Roubin, M.W. Burket, Y. Khatib, S.A. Snyder, A.O. Ragheb, J.K. White, and L.S. Machan, *Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results*, *Circ Cardiovasc Interv* 4 (2011), pp. 495-504.
- [16] R. Dattilo, S.I. Himmelstein, and R.F. Cuff, *The COMPLIANCE 360 degrees Trial: a randomized, prospective, multicenter, pilot study comparing acute and long-term results of orbital atherectomy to balloon angioplasty for calcified femoropopliteal disease*, *J Invasive Cardiol* 26 (2014), pp. 355-60.
- [17] J.P. De Vries, A. Karimi, B. Fioule, M. Van Leersum, D.A. Werson, and D.A. Van Den Heuvel, *First- and second-generation drug-eluting balloons for femoropopliteal arterial obstructions: update of technique and results*, *J Cardiovasc Surg (Torino)* 54 (2013), pp. 327-32.
- [18] H.H. Diehm C, Schulte KL, Spengel FA, Theis W. , *DGA-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der AVK der Becken-Beinarterien*, *Vasa* 30 (2001), pp. 5-19.
- [19] C. Diehm, S. Kareem, and H. Lawall, *Epidemiology of peripheral arterial disease*, *Vasa* 33 (2004), pp. 183-9.
- [20] N. Diehm, A. Shang, A. Silvestro, D.D. Do, F. Dick, J. Schmidli, F. Mahler, and I. Baumgartner, *Association of cardiovascular risk factors with pattern of lower limb atherosclerosis in 2659 patients undergoing angioplasty*, *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31 (2006), pp. 59-63.
- [21] S.H. Duda, M. Bosiers, J. Lammer, D. Scheinert, T. Zeller, V. Oliva, A. Tielbeek, J. Anderson, B. Wiesinger, G. Tepe, A. Lansky, M.R. Jaff, C. Mudde, H. Tielemans, and J.P. Beregi, *Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: long-term results from the SIROCCO trial*, *J Endovasc Ther* 13 (2006), pp. 701-10.
- [22] S.H. Duda, M. Bosiers, J. Lammer, D. Scheinert, T. Zeller, A. Tielbeek, J. Anderson, B. Wiesinger, G. Tepe, A. Lansky, C. Mudde, H. Tielemans, and J.P. Beregi, *Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial*, *J Vasc Interv Radiol* 16 (2005), pp. 331-8.

- [23] F. Fanelli, A. Cannavale, E. Boatta, M. Corona, P. Lucatelli, A. Wlderk, C. Cirelli, and F.M. Salvatori, *Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial*, J Endovasc Ther 19 (2012), pp. 571-80.
- [24] F. Fanelli, A. Cannavale, M. Corona, P. Lucatelli, A. Wlderk, and F.M. Salvatori, *The "DEBELLUM"--lower limb multilevel treatment with drug eluting balloon--randomized trial: 1-year results*, J Cardiovasc Surg (Torino) 55 (2014), pp. 207-16.
- [25] F. Fanelli, A. Cannavale, M. Gazzetti, P. Lucatelli, A. Wlderk, C. Cirelli, A. d'Adamo, and F.M. Salvatori, *Calcium burden assessment and impact on drug-eluting balloons in peripheral arterial disease*, Cardiovasc Intervent Radiol 37 (2014), pp. 898-907.
- [26] H.H. Feringa, J.J. Bax, S. Hoeks, V.H. van Waning, A. Elhendy, S. Karagiannis, R. Vidakovic, O. Schouten, E. Boersma, and D. Poldermans, *A prognostic risk index for long-term mortality in patients with peripheral arterial disease*, Arch Intern Med 167 (2007), pp. 2482-9.
- [27] F.G. Fowkes, E. Housley, R.A. Riemersma, C.C. Macintyre, E.H. Cawood, R.J. Prescott, and C.V. Ruckley, *Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study*, Am J Epidemiol 135 (1992), pp. 331-40.
- [28] F.G. Fowkes, G.D. Murray, I. Butcher, C.L. Heald, R.J. Lee, L.E. Chambless, A.R. Folsom, A.T. Hirsch, M. Dramaix, G. deBacker, J.C. Wautrecht, M. Kornitzer, A.B. Newman, M. Cushman, K. Sutton-Tyrrell, F.G. Fowkes, A.J. Lee, J.F. Price, R.B. d'Agostino, J.M. Murabito, P.E. Norman, K. Jamrozik, J.D. Curb, K.H. Masaki, B.L. Rodriguez, J.M. Dekker, L.M. Bouter, R.J. Heine, G. Nijpels, C.D. Stehouwer, L. Ferrucci, M.M. McDermott, H.E. Stoffers, J.D. Hooi, J.A. Knottnerus, M. Ogren, B. Hedblad, J.C. Wittteman, M.M. Breteler, M.G. Hunink, A. Hofman, M.H. Criqui, R.D. Langer, A. Froncek, W.R. Hiatt, R. Hamman, H.E. Resnick, J. Guralnik, and M.M. McDermott, *Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis*, Jama 300 (2008), pp. 197-208.
- [29] C.M. Giachelli, *Vascular calcification mechanisms*, J Am Soc Nephrol 15 (2004), pp. 2959-64.
- [30] B. Goldman, H. Blanke, and H. Wolinsky, *Influence of pressure on permeability of normal and diseased muscular arteries to horseradish peroxidase. A new catheter approach*, Atherosclerosis 65 (1987), pp. 215-25.
- [31] W.A. Gray, and J.F. Granada, *Drug-coated balloons for the prevention of vascular restenosis*, Circulation 121 (2010), pp. 2672-80.

- [32] A. Gruntzig, *Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis*, Lancet 1 (1978), pp. 263.
- [33] R.L. Hardman, O. Jazaeri, J. Yi, M. Smith, and R. Gupta, *Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease*, Semin Intervent Radiol 31 (2014), pp. 378-388.
- [34] C.C. Haudenschild, *Pathobiology of restenosis after angioplasty*, Am J Med 94 (1993), pp. 40s-44s.
- [35] M.R. Hayden, S.C. Tyagi, L. Kolb, J.R. Sowers, and R. Khanna, *Vascular ossification-calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis-calcific uremic arteriolopathy: the emerging role of sodium thiosulfate*, Cardiovasc Diabetol 4 (2005), pp. 4.
- [36] C. Hehrlein, M. Zimmermann, J. Pill, J. Metz, W. Kubler, and E. von Hodenberg, *The role of elastic recoil after balloon angioplasty of rabbit arteries and its prevention by stent implantation*, Eur Heart J 15 (1994), pp. 277-80.
- [37] C. Herdeg, M. Oberhoff, A. Baumbach, A. Blattner, D.I. Axel, S. Schroder, H. Heinle, and K.R. Karsch, *Local paclitaxel delivery for the prevention of restenosis: biological effects and efficacy in vivo*, J Am Coll Cardiol 35 (2000), pp. 1969-76.
- [38] C. Herdeg, M. Oberhoff, D.I. Siegel-Axel, A. Baumbach, A. Blattner, A. Kuttner, S. Schroder, and K.R. Karsch, *[Paclitaxel: a chemotherapeutic agent for prevention of restenosis? Experimental studies in vitro and in vivo]*, Z Kardiol 89 (2000), pp. 390-7.
- [39] M. Herten, S. Stahlhoff, B. Imm, E. Schonefeld, A. Schwindt, and G.B. Torsello, *[Drug-coated balloons in the treatment of peripheral artery disease (PAD). History and current level of evidence]*, Radiologe 56 (2016), pp. 240-53.
- [40] A.T. Hirsch, Z.J. Haskal, N.R. Hertzler, C.W. Bakal, M.A. Creager, J.L. Halperin, L.F. Hiratzka, W.R. Murphy, J.W. Olin, J.B. Puschett, K.A. Rosenfield, D. Sacks, J.C. Stanley, L.M. Taylor, Jr., C.J. White, J. White, R.A. White, E.M. Antman, S.C. Smith, Jr., C.D. Adams, J.L. Anderson, D.P. Faxon, V. Fuster, R.J. Gibbons, S.A. Hunt, A.K. Jacobs, R. Nishimura, J.P. Ornato, R.L. Page, and B. Riegel, *ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation*, Circulation 113 (2006), pp. e463-654.

- [41] M.A. Hofmann Bowman, and E.M. McNally, *Genetic pathways of vascular calcification*, Trends Cardiovasc Med 22 (2012), pp. 93-8.
- [42] M.K. Hong, S.C. Wong, A. Farb, M.D. Mehlman, R. Virmani, J.J. Barry, and M.B. Leon, *Feasibility and drug delivery efficiency of a new balloon angioplasty catheter capable of performing simultaneous local drug delivery*, Coron Artery Dis 4 (1993), pp. 1023-7.
- [43] M.R. Jaff, *The THUNDER Trial Results: Clearing the Way or Ushering the Storm?*, JACC Cardiovasc Interv 8 (2015), pp. 109-10.
- [44] W. Karwowski, B. Naumnik, M. Szczepanski, and M. Mysliwiec, *The mechanism of vascular calcification - a systematic review*, Med Sci Monit 18 (2012), pp. Ra1-11.
- [45] K. Katsanos, G. Tepe, D. Tsetis, and F. Fanelli, *Standards of Practice for Superficial Femoral and Popliteal Artery Angioplasty and Stenting*, Cardiovasc Intervent Radiol (2014).
- [46] J.R. Laird, B.T. Katzen, D. Scheinert, J. Lammer, J. Carpenter, M. Buchbinder, R. Dave, G. Ansel, A. Lansky, E. Cristea, T.J. Collins, J. Goldstein, and M.R. Jaff, *Nitinol stent implantation versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the RESILIENT randomized trial*, Circ Cardiovasc Interv 3 (2010), pp. 267-76.
- [47] P. Lanzer, M. Boehm, V. Sorribas, M. Thiriet, J. Janzen, T. Zeller, C. St Hilaire, and C. Shanahan, *Medial vascular calcification revisited: review and perspectives*, Eur Heart J 35 (2014), pp. 1515-25.
- [48] P.C. Lee, G.H. Gibbons, and V.J. Dzau, *Cellular and molecular mechanisms of coronary artery restenosis*, Coron Artery Dis 4 (1993), pp. 254-9.
- [49] P. Libby, D. Schwartz, E. Brogi, H. Tanaka, and S.K. Clinton, *A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression*, Circulation 86 (1992), pp. Iii47-52.
- [50] A.M. Lincoff, E.J. Topol, and S.G. Ellis, *Local drug delivery for the prevention of restenosis. Fact, fancy, and future*, Circulation 90 (1994), pp. 2070-84.
- [51] J.P. Loh, I.M. Barbash, and R. Waksman, *The current status of drug-coated balloons in percutaneous coronary and peripheral interventions*, EuroIntervention 9 (2013), pp. 979-88.
- [52] E.S. Michael Schünke, Udo Schumacher, *Prometheus Innere Organe*, ed, Georg Thieme Verlag KG, 2005.
- [53] E. Minar, *Critical limb ischaemia*, Hamostaseologie 29 (2009), pp. 102-9.
- [54] E. Minar, and M. Schillinger, *Innovative technologies for SFA occlusions: drug coated balloons in SFA lesions*, J Cardiovasc Surg (Torino) 53 (2012), pp. 481-6.

- [55] M. Mizobuchi, D. Towler, and E. Slatopolsky, *Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease*, J Am Soc Nephrol 20 (2009), pp. 1453-64.
- [56] J.G. Mönckeberg, *Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose*, Virchows Archiv (1903), pp. 141-167.
- [57] M.S. Monika Hirsch-Kaufmann, *Biologie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, ed, Georg Thiem Verlag KG, 2004.
- [58] A.C. Newby, *An overview of the vascular response to injury: a tribute to the late Russell Ross*, Toxicol Lett 112-113 (2000), pp. 519-29.
- [59] S. Nikol, T.Y. Huehns, and B. Hofling, *Molecular biology and post-angioplasty restenosis*, Atherosclerosis 123 (1996), pp. 17-31.
- [60] M. Oberhoff, C. Herdeg, R. Al Ghobainy, S. Cetin, A. Kuttner, B. Horch, A. Baumbach, and K.R. Karsch, *Local delivery of paclitaxel using the double-balloon perfusion catheter before stenting in the porcine coronary artery*, Catheter Cardiovasc Interv 53 (2001), pp. 562-8.
- [61] M. Oberhoff, W. Kunert, C. Herdeg, A. Kuttner, A. Kranzhofer, B. Horch, A. Baumbach, and K.R. Karsch, *Inhibition of smooth muscle cell proliferation after local drug delivery of the antimetabolic drug paclitaxel using a porous balloon catheter*, Basic Res Cardiol 96 (2001), pp. 275-82.
- [62] H.C. Quevedo, S.A. Arain, G. Ali, and N. Abi Rafeh, *A critical view of the peripheral atherectomy data in the treatment of infrainguinal arterial disease*, J Invasive Cardiol 26 (2014), pp. 22-9.
- [63] Q. Rasheed, J.G. Cacchione, J. Berry, F. Richards, L. Bryant, J. Strony, C. Enger, and J.M. Hodgson, *Local intramural drug delivery using an infusion balloon following angioplasty in normal and atherosclerotic vessels*, Cathet Cardiovasc Diagn 31 (1994), pp. 240-5.
- [64] K.J. Rocha-Singh, T. Zeller, and M.R. Jaff, *Peripheral arterial calcification: Prevalence, mechanism, detection, and clinical implications*, Catheter Cardiovasc Interv (2014).
- [65] E.K. Rowinsky, and R.C. Donehower, *Paclitaxel (taxol)*, N Engl J Med 332 (1995), pp. 1004-14.
- [66] A. Sage, Y. Tintut, A. Garfinkel, and L. Demer, *Systems biology of vascular calcification*, Trends Cardiovasc Med 19 (2009), pp. 118-23.
- [67] A.P. Sage, Y. Tintut, and L.L. Demer, *Regulatory mechanisms in vascular calcification*, Nat Rev Cardiol 7 (2010), pp. 528-36.
- [68] D. Scheinert, S. Duda, T. Zeller, H. Krankenberg, J. Ricke, M. Bosiers, G. Tepe, S. Naisbitt, and K. Rosenfield, *The LEVANT I (Lutonix paclitaxel-coated balloon*

- for the prevention of femoropopliteal restenosis) trial for femoropopliteal revascularization: first-in-human randomized trial of low-dose drug-coated balloon versus uncoated balloon angioplasty*, JACC Cardiovasc Interv 7 (2014), pp. 10-9.
- [69] D. Scheinert, K.L. Schulte, T. Zeller, J. Lammer, and G. Tepe, *Paclitaxel-Releasing Balloon in Femoropopliteal Lesions Using a BTHC Excipient: Twelve-Month Results From the BIOLUX P-I Randomized Trial*, J Endovasc Ther 22 (2015), pp. 14-21. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25775674>.
- [70] B. Scheller, U. Speck, C. Abramjuk, U. Bernhardt, M. Bohm, and G. Nickenig, *Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis*, Circulation 110 (2004), pp. 810-4.
- [71] P.B. Schiff, and S.B. Horwitz, *Taxol assembles tubulin in the absence of exogenous guanosine 5'-triphosphate or microtubule-associated proteins*, Biochemistry 20 (1981), pp. 3247-52.
- [72] M. Schillinger, M. Exner, W. Mlekusch, M. Haumer, R. Ahmadi, H. Rumpold, O. Wagner, and E. Minar, *Inflammatory response to stent implantation: differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries*, Radiology 224 (2002), pp. 529-35.
- [73] M. Schillinger, and E. Minar, *Percutaneous treatment of peripheral artery disease: novel techniques*, Circulation 126 (2012), pp. 2433-40.
- [74] A. Schmidt, M. Piorkowski, M. Werner, M. Ulrich, Y. Bausback, S. Braunlich, H. Ick, J. Schuster, S. Botsios, H.J. Kruse, R.L. Varcoe, and D. Scheinert, *First experience with drug-eluting balloons in infrapopliteal arteries: restenosis rate and clinical outcome*, J Am Coll Cardiol 58 (2011), pp. 1105-9.
- [75] N.W. Shammass, *An overview of optimal endovascular strategy in treating the femoropopliteal artery: mechanical, biological, and procedural factors*, Int J Angiol 22 (2013), pp. 1-8.
- [76] G.V. Shrikhande, and J.F. McKinsey, *Use and abuse of atherectomy: where should it be used?*, Semin Vasc Surg 21 (2008), pp. 204-9.
- [77] R.C. Shroff, and C.M. Shanahan, *The vascular biology of calcification*, Semin Dial 20 (2007), pp. 103-9.
- [78] S.J. Sollott, L. Cheng, R.R. Pauly, G.M. Jenkins, R.E. Monticone, M. Kuzuya, J.P. Froehlich, M.T. Crow, E.G. Lakatta, E.K. Rowinsky, and et al., *Taxol inhibits neointimal smooth muscle cell accumulation after angioplasty in the rat*, J Clin Invest 95 (1995), pp. 1869-76.
- [79] M. Tendera, V. Aboyans, M.L. Bartelink, I. Baumgartner, D. Clement, J.P. Collet, A. Cremonesi, M. De Carlo, R. Erbel, F.G. Fowkes, M. Heras, S. Kownator, E. Minar, J. Ostergren, D. Poldermans, V. Riambau, M. Roffi, J. Rother, H. Sievert, M. van Sambeek, and T. Zeller, *ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of*

- extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)*, Eur Heart J 32 (2011), pp. 2851-906.
- [80] G. Tepe, *DCB and atherectomy for complex lesions: DEFINITIVE AR - final data*, LINC 2015 Leipzig (2015). Available at http://linc2015.cloudcontrolled.com/media/15_t_1005_tepe.pdf.
- [81] G. Tepe, U. Beschorner, C. Ruether, I. Fischer, P. Pfaffinger, E. Noory, and T. Zeller, *Drug-Eluting Balloon Therapy for Femoropopliteal Occlusive Disease: Predictors of Outcome With a Special Emphasis on Calcium*, J Endovasc Ther 22 (2015), pp. 727-33. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26250747>.
- [82] G. Tepe, J. Laird, P. Schneider, M. Brodmann, P. Krishnan, A. Micari, C. Metzger, D. Scheinert, T. Zeller, D.J. Cohen, D.B. Snead, B. Alexander, M. Landini, and M.R. Jaff, *Drug-Coated Balloon Versus Standard Percutaneous Transluminal Angioplasty for the Treatment of Superficial Femoral and Popliteal Peripheral Artery Disease: 12-Month Results From the IN.PACT SFA Randomized Trial*, Circulation 131 (2015), pp. 495-502.
- [83] G. Tepe, S. Schmitmeier, and T. Zeller, *Drug-coated balloons in peripheral arterial disease*, EuroIntervention 7 Suppl K (2011), pp. K70-6.
- [84] G. Tepe, B. Schnorr, T. Albrecht, K. Brechtel, C.D. Claussen, B. Scheller, U. Speck, and T. Zeller, *Angioplasty of femoral-popliteal arteries with drug-coated balloons: 5-year follow-up of the THUNDER trial*, JACC Cardiovasc Interv 8 (2015), pp. 102-8.
- [85] G. Tepe, T. Zeller, T. Albrecht, S. Heller, U. Schwarzwaldner, J.P. Beregi, C.D. Claussen, A. Oldenburg, B. Scheller, and U. Speck, *Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg*, N Engl J Med 358 (2008), pp. 689-99.
- [86] M.C. Wani, H.L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggon, and A.T. McPhail, *Plant antitumor agents. VI. The isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from Taxus brevifolia*, J Am Chem Soc 93 (1971), pp. 2325-7.
- [87] K. Wattanakit, A.R. Folsom, E. Selvin, J. Coresh, A.T. Hirsch, and B.D. Weatherley, *Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*, J Am Soc Nephrol 18 (2007), pp. 629-36.
- [88] I. Weinberg, J. Giri, M.A. Calton, B.M. Hawkins, M.D. Weinberg, R. Margey, K. Hannon, R.M. Schainfeld, and M.R. Jaff, *Anatomic correlates of supra-normal ankle brachial indices*, Catheter Cardiovasc Interv 81 (2013), pp. 1025-30.

- [89] W.S. Weintraub, *The pathophysiology and burden of restenosis*, Am J Cardiol 100 (2007), pp. 3k-9k.
- [90] M. Werk, T. Albrecht, D.R. Meyer, M.N. Ahmed, A. Behne, U. Dietz, G. Eschenbach, H. Hartmann, C. Lange, B. Schnorr, H. Stiepani, G.B. Zoccai, and E.L. Hanninen, *Paclitaxel-coated balloons reduce restenosis after femoropopliteal angioplasty: evidence from the randomized PACIFIER trial*, Circ Cardiovasc Interv 5 (2012), pp. 831-40.
- [91] M. Werk, S. Langner, B. Reinkensmeier, H.F. Boettcher, G. Tepe, U. Dietz, N. Hosten, B. Hamm, U. Speck, and J. Ricke, *Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial*, Circulation 118 (2008), pp. 1358-65.
- [92] S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, J.P. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S.J. Head, P. Juni, A.P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G. Laufer, F.J. Neumann, D.J. Richter, P. Schauerte, M. Sousa Uva, G.G. Stefanini, D.P. Taggart, L. Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns, and A. Witkowski, *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*, Eur Heart J 35 (2014), pp. 2541-619. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173339>.
- [93] J. Wiskirchen, W. Schober, N. Scharf, R. Kehlbach, A. Wersebe, G. Tepe, C.D. Claussen, and S.H. Duda, *The effects of paclitaxel on the three phases of restenosis: smooth muscle cell proliferation, migration, and matrix formation: an in vitro study*, Invest Radiol 39 (2004), pp. 565-71.
- [94] M. Wu, C. Rementer, and C.M. Giachelli, *Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment*, Calcif Tissue Int 93 (2013), pp. 365-73.
- [95] S.K. Yazdani, E. Pacheco, M. Nakano, F. Otsuka, S. Naisbitt, F.D. Kolodgie, E. Ladich, S. Rousselle, and R. Virmani, *Vascular, downstream, and pharmacokinetic responses to treatment with a low dose drug-coated balloon in a swine femoral artery model*, Catheter Cardiovasc Interv 83 (2014), pp. 132-40.
- [96] T. Zeller, I. Baumgartner, D. Scheinert, M. Brodmann, M. Bosiers, A. Micari, P. Peeters, F. Vermassen, M. Landini, D.B. Snead, K.C. Kent, and K.J. Rocha-Singh, *Drug-eluting balloon versus standard balloon angioplasty for infrapopliteal arterial revascularization in critical limb ischemia: 12-month results from the IN.PACT DEEP randomized trial*, J Am Coll Cardiol 64 (2014), pp. 1568-76.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der RoMed Klinik Rosenheim und dem Herzzentrum Bad Krozingen der Universität Freiburg unter Betreuung von Herrn Professor Gunnar Tepe durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Frau Dr. Imma Fischer, Biostatistik Tübingen.

Datenerhebungen erfolgten eigenständig und unter Zusammenarbeit mit dem coreLab Bad Krozingen der Universität Freiburg.

Ich versichere das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

München, den 20.07.2017

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht. G. Tepe, U. Beschorner, C. Ruether, I. Fischer, P. Paffinger, E. Noory, T. Zeller, *Drug-Eluting balloon therapy for Femoropopliteal occlusive disease: predictors of outcome with a special emphasis on calcium*. Journal of Endovascular Therapy 22:727-733.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank an die Personen richten die in unterschiedlichster Weise ihren Beitrag zur Fertigstellung meiner Promotionsschrift geleistet haben.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Professor Gunnar Tepe, nicht nur für die freundliche Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas, sondern auch für die Möglichkeit mich intensiv in das große Fachgebiet der interventionellen Radiologie einzuarbeiten. Herzlichen Dank für Anregungen, Austausch und Motivation.

Bedanken möchte ich mich in ebenso herzlicher Form für die freundliche Aufnahme zu meinen Besuchen im Herzzentrum der Universität Freiburg in Bad Krozingen unter der Leitung von Professor Thomas Zeller. Danke für die professionelle und hilfsbereite Betreuung durch Dr. Ulrich Beschorner und das perfekte Teamwork mit dem dortigen Core-Lab.

Bei Frau Dr. Imma Fischer möchte ich danke sagen für eine herausragende statistische Betreuung und für Ihre Geduld bei anfänglich vielen Fragen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, allen voran meinen Eltern und meiner Frau Julia. Ihr habt mich motiviert und unterstützt, zum Durchhalten bewegt und wegen Euch schreibe ich nun diese letzten Zeilen voller Dankbarkeit. Durch Euren Rückhalt und Euren unerschöpflichen Optimismus fand meine Energie keine Ende aber diese Dissertation.

„Es ist nicht das Glück das uns dankbar macht, sondern es ist die Dankbarkeit die uns glücklich macht“

David Steindl-Rast