

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie

**Der Einfluss der interventionellen Strategie auf die Endothelfunktion
bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Mirjam Shannon O´ Donovan Mironov, geb. Johnstone
aus Gelsenkirchen

2022

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/78440

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20230628-142951-3

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Ch. Rammos
2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. A. Weymann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. April 2023

PUBLIKATIONEN

Inhalte dieser Arbeit konnten veröffentlicht werden:

Rammos, C., Steinmetz, M., Johnstone, M., Manzke, A., Lortz, J., Petrikhovich, O., Hendgen-Cotta, U., Janosi, R. A., Rassaf, T. (2021): The impact of percutaneous peripheral interventions on endothelial function. *Vasa* 50, 423-430.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	6
1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6
1.2 Risikofaktoren und Therapiestrategien	7
1.3 Funktion und Aufbau der Gefäßwand	8
1.4 Scherkraftinduzierte Dilatation und endotheliale Dysfunktion	9
1.5 Lokale und systemische flussvermittelte Vasodilatation	11
1.6 Endothelunabhängige Nitroglycerin-vermittelte Vasodilatation	12
1.7 Mikrovaskuläre Funktion	13
1.8 Makrovaskuläre Funktion	13
1.9 Biochemische Marker der Gefäßfunktion	15
1.10 Klassifikationssysteme der PAVK	16
1.11 Periphere endovaskuläre Interventionsstrategien	18
2 FRAGESTELLUNGEN	21
3 MATERIAL UND METHODEN	22
3.1 Studiendesign	22
3.2 Flussvermittelte Vasodilatation	26
3.3 Exogene Nitroglycerin-vermittelte Vasodilatation	30
3.4 Angiologische Funktionsdiagnostik	30
3.5 Endovaskuläre Interventionstherapie der PAVK	32
3.6 Laborchemische Analysen	34
4 STATISTIK	37
5 ERGEBNISSE	38
5.1 Patientenkollektiv	38
5.2 Basale klinische Patientencharakteristika	39

5.3 Vergleich zwischen brachialer und femoraler FMD	45
5.4 Akuter Einfluss der interventionellen Strategie auf die Gefäßfunktion	46
5.5 Langfristiger Einfluss der interventionellen Strategie auf die Gefäßfunktion	51
5.6 Einfluss der Lokalisation der intervenierten Gefäßläsion auf die Gefäßfunktion: Femoropopliteale versus iliofemorale Läsionen	59
5.7 Einfluss des Stenteinsatzes auf die Gefäßfunktion	62
5.8 Einfluss von medikamentenbeschichteten Ballons auf die Endothelfunktion	66
6 DISKUSSION	69
6.1 Fazit	84
ZUSAMMENFASSUNG	86
LITERATURVERZEICHNIS	87
ANHANG	94
DANKSAGUNG	97
LEBENS LAUF	98

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechtsidentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1 EINLEITUNG

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) stellt neben dem Herzinfarkt und dem Schlaganfall die dritte entscheidende Säule der in der Todesursachenstatistik führenden kardiovaskulären Morbidität und Mortalität dar (Fowkes et al., 2013).

Ursache der chronisch fortschreitenden Systemerkrankung ist in über 95 % eine Atherosklerose, die auf der Grundlage einer endothelialen Dysfunktion entsteht und durch stenosierende und okkludierende atherosklerotische Gefäßwandveränderungen eine periphere Durchblutungsstörung zur Folge hat (Lawall et al., 2015, S. 17).

Klinisch manifestiert sich die PAVK durch eine typische *Claudicatio intermittens* - Symptomatik, einen reproduzierbaren belastungsabhängigen ischämischen Muskelschmerz distal der Stenose, welcher die Patienten zum Stehenbleiben zwingt. Nach einer gewissen Erholungsphase ist eine erneute Belastung der Muskulatur möglich. Daher wird die Krankheit umgangssprachlich auch als Schaufensterkrankheit bezeichnet. Die Lebensqualität ist durch das verminderte Gehvermögen stark eingeschränkt (Hardman et al., 2014).

Weltweit wird die Prävalenz der Gefäßerkrankung auf ca. 10 % geschätzt (Criqui & Aboyans, 2015). Sie steigt mit zunehmendem Lebensalter altersabhängig an. Im Jahre 2016 waren in Deutschland gemäß der *getABI*-Studie 21 % der über 65-Jährigen erkrankt, mit einer Neuerkrankungsrate von 13 % innerhalb von 7 Jahren. 2018 waren 2,3 Millionen Menschen in Deutschland betroffen (Krause et al., 2016; Rammos et al., 2021).

Die Atherosklerose betrifft als systemische Erkrankung alle Gefäße des Körpers. Im Rahmen der PAVK erkranken jedoch in über 90 % der Fälle die Gefäße der unteren Extremität. Eine Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien (koronare Herzkrankheit, KHK) und an den Carotiden (cerebrale arterielle Verschlusskrankheit, CAVK) korreliert mit einem hohen Risiko für myokardiale oder cerebrale Ischämien (Major Adverse Cardio- and Cerebrovascular Events, MACCE). Patienten mit PAVK haben eine etwa doppelt so hohe kardiovaskuläre

Mortalität und Morbidität verglichen mit einem Patientenkollektiv ohne PAVK (Steg et al., 2007). Dies ist zum einen bedingt durch die häufige Koinzidenz der PAVK mit KHK, Herz- und Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus. Zum anderen wird die jährliche Rate an MACCE für die PAVK selbst gegenüber der KHK deutlich unterschätzt und sie steigt abhängig vom Schweregrad der PAVK an (Krause et al., 2016; Lawall et al., 2015, S. 20-22).

Da die PAVK initial über einen längeren Zeitabschnitt asymptomatisch verläuft, sind Screening-Methoden zur Früherkennung entscheidend. Gerade im Hinblick auf den demographischen Wandel und den weiterhin steigenden Stellenwert kardiovaskulärer Erkrankungen als Haupttodesursache, stellt die Gefäßkrankheit eine Herausforderung für die Zukunft dar (Krause et al., 2016; Rammos et al., 2021).

1.2 Risikofaktoren und Therapiestrategien

Die Morbidität der PAVK wird maßgeblich durch die ihr zugrundeliegenden kardiovaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie sowie Bewegungsmangel beeinflusst. Eine Optimierung der modifizierbaren Risikofaktoren durch eine Lebensstiländerung sowie durch leitliniengetreue medikamentöse Einstellung jener ist daher essenziell und bildet die Grundlage der Therapie (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, 2020; Krause et al., 2016).

Eine anhaltende Verlängerung der symptomfreien Gehstrecke, einhergehend mit einer Verbesserung der Lebensqualität und einer nachhaltigen Reduktion von MACCE, wird neben der medikamentösen Therapie durch die interventionelle Therapie der Gefäßstenosen erreicht. Bedingt durch den technischen Fortschritt und zunehmende klinische Erfahrung steigt die Anzahl der interventionellen endovaskulären Revaskularisationen einer symptomatischen PAVK in den vergangenen Jahren stetig an. Gleichzeitig stoßen die interventionellen Eingriffe aufgrund der geringen Invasivität auf eine breite Akzeptanz bei den Betroffenen (Huang & Schneider, 2014).

Es existieren verschiedene interventionelle Behandlungsansätze im Rahmen der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA), wie beispielsweise der Einsatz von medikamentenbeschichteten und nicht-medikamentenbeschichteten Stents, einer Ballonangioplastie ohne Stentimplantation oder die Rotationsthrömbektomie.

Die postinterventionelle medikamentöse Therapie stützt sich gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlungen vor allem auf die duale antithrombozytäre Therapie (DAPT) mit ASS plus Clopidogrel für einen Monat mit anschließender dauerhafter Monotherapie mit einem der beiden Präparate. Schwerwiegende thrombotische Komplikationen wie frühe In-stent-Stenosen und Restenosen können so verhindert werden. Bringt die Intervention keinen ausreichenden Erfolg, muss bei fortgeschrittener Erkrankung eine operative Behandlung und als Ultima Ratio eine Amputation erfolgen (Lawall et al., 2015, S. 48; 71-74).

Die genauen Auswirkungen der verschiedenen interventionellen Behandlungsansätze auf die lokale und systemische Gefäßfunktion sind bislang noch nicht eindeutig geklärt und Gegenstand der vorliegenden Dissertationsschrift.

1.3 Funktion und Aufbau der Gefäßwand

Mit einem Herzminutenvolumen von etwa fünf Litern wird über das Gefäßsystem als Transport- und Austauschsystem die Versorgung der Organe mit lebenswichtigen Nährstoffen ermöglicht. Hierbei gewährleistet die Beschaffenheit der Gefäßwand aus Intima, Media und Adventitia, situationsabhängig über die Anpassung der Gefäßweite, eine regelrechte Perfusion.

Die Intima kleidet mit einer selektiv permeablen Endothelzellschicht das Lumen als strukturelle und metabolische Barrierschicht aus. Ein intaktes Endothel ist maßgeblich für die Regulation von Blutdruck, Stoffaustausch, Gerinnungsprozessen, Entzündungsprozessen und Angiogenese. Myoepithelzellen sorgen hier für eine feine Regulation des Gefäßtonus. Eine Schädigung der Intima ist pathophysiologisch der führende Mechanismus der endothelialen Dysfunktion. Die Media reguliert mithilfe von glatten Muskelzellen, elastischen Fasern und Kollagen wesentlich die Gefäßweite und sorgt für einen myotonen Basaltonus. Die Adventitia dient als äußere Grenzschicht und ist über die *Vasa vasorum* an der Versorgung und Innervation der Blutgefäße verantwortlich. Die Regulation der peripheren Perfusion erfolgt über eine Gefäßdilatation beziehungsweise Gefäßkonstriktion und unterliegt einem multifaktoriellen Einfluss über eine Vielzahl an neuralen, hormonellen, lokal parakrinen, endothelialen und lokal chemischen Mechanismen (Pape et al., 2014, S. 218-220; 243-248; Verma et al., 2004b).

1.4 Scherkraftinduzierte Dilatation und endotheliale Dysfunktion

Einen in Bezug auf die Endothelfunktion wesentlichen Bestandteil der Durchblutungsregulation stellt die scherkraftinduzierte Dilatation dar. Eine Steigerung der Blutströmungsgeschwindigkeit bewirkt eine Zunahme der Wandschubspannung. Diese wiederum ist ein Stimulus für die Produktion der endothelialen NO-Synthase (eNOS), die ihrerseits vermehrt Stickstoffmonoxid (NO) aus L-Arginin synthetisiert. Das produzierte NO wirkt an den glatten Muskelzellen der Gefäßwand relaxierend und ermöglicht den über Zellkontakte kommunizierenden Endothelzellen eine ascendierende Dilatation. Somit kommt es scherkraftinduziert und NO-abhängig im Sinne einer flussvermittelten Vasodilatation zu einer maximalen Steigerung der Perfusion. Stickstoffmonoxid ist als endothelabhängiger Relaxierungsfaktor ein wichtiger Modulator der Gefäßweite und Hauptmediator einer physiologischen Gefäßfunktion (Verma et al., 2003).

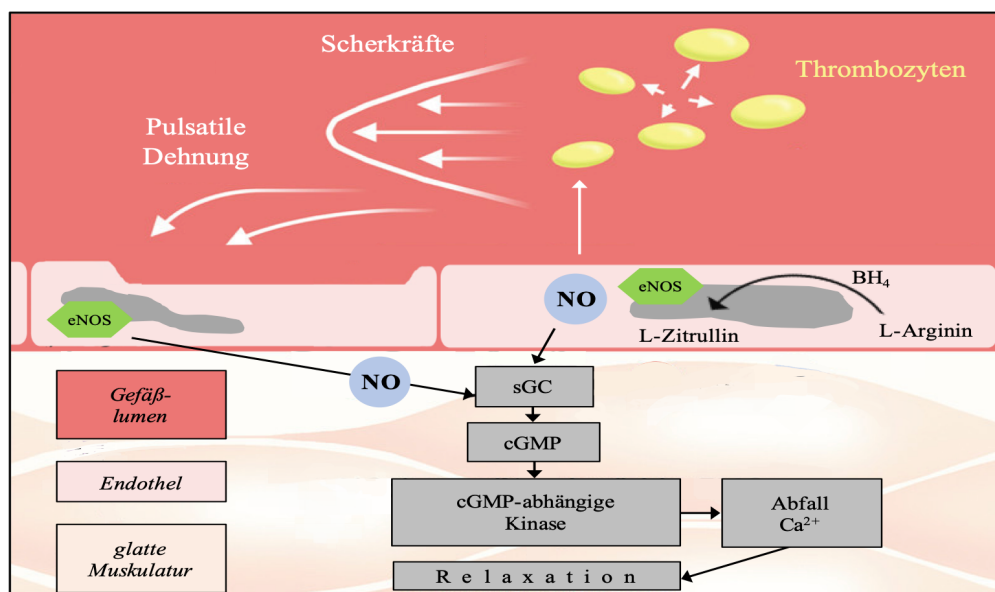


Abbildung 1 **Scherkraftinduzierte NO-vermittelte Vasodilatation.** Die Steigerung der Wandschubspannung durch einen erhöhten Blutfluss fördert die Produktion der endothelialen NO-Synthase (eNOS). eNOS synthetisiert mithilfe des Co-Faktors Tetrahydrobiopterin (BH₄) Stickstoffmonoxid (NO) aus L-Arginin. In der glatten Muskelzelle aktiviert NO die lösliche Guanylatzyklase (sGC), welche zyklisches Guanosin-Monophosphat (cGMP) bildet, was wiederum die cGMP-abhängige Kinase aktiviert. Diese führt über einen Abfall der intrazellulären Calciumkonzentration zur Relaxation. Zudem wirkt NO indirekt vasodilatierend über die Hemmung der Thrombozytenaggregation und vasokonstriktischer Substanzen (Münzel & Gori, 2009).

Durch einen NO-Mangel hingegen werden die endotheliale Dysfunktion und Gefäßschäden wesentlich begünstigt. In einem dysfunktionalen Endothel werden vasoaktive Substanzen unbalanciert freigesetzt und bewirken eine Thrombozytenaktivierung, Leukozytenadhäsion, oxidative Prozesse, Inflammation und pathologische Vasokonstriktion mit verminderter NO-Aktivität (Verma et al., 2004b).

Exogen zugeführtes Nitrat wird über den Nitrat-Nitrit-NO-Metabolismus zu NO reduziert. So kann die orale Zufuhr von diätischem Nitrat die Endothelfunktion deutlich verbessern und die Gefäßsteifigkeit reduzieren (Lundberg et al., 2009; Rammos et al., 2014).

Die Dysfunktion des Endothels ist ein frühes Kardinalereignis in der Atherosklerose-Entstehung. Pathologen gehen entsprechend der „*response-to-injury*“-Hypothese davon aus, dass eine Endothelschädigung über das Einwandern von Entzündungszellen, Makrophagen und *Low-density-Lipoproteinen* (LDL), sowie durch oxidative, inflammatorische und prokoagulatorische Prozesse, eine Fibrosierung der Intima induziert. Oxidiertes LDL ist stark atherogen, wird unkontrolliert in Makrophagen aufgenommen und in Form von Lipidtropfen gespeichert. Es bildet sich luminal eine fibrotische Plaque mit nekrotischem Lipidkern aus abgestorbenen Schaumzellen, die sich später in eine atherosklerotische Plaque differenziert. Die Ausbildung von konfluierenden Plaques ist das Kerncharakteristikum der Atherosklerose und führt durch die Stenosierung des Gefäßlumens zu Einschränkungen des Blutflusses und letztlich zu Gewebeischämien. Die Diagnostik der endothelialen Dysfunktion bekommt als Biomarker der Atherosklerose zunehmend Bedeutung in der Klinik (Ross et al., 1977).

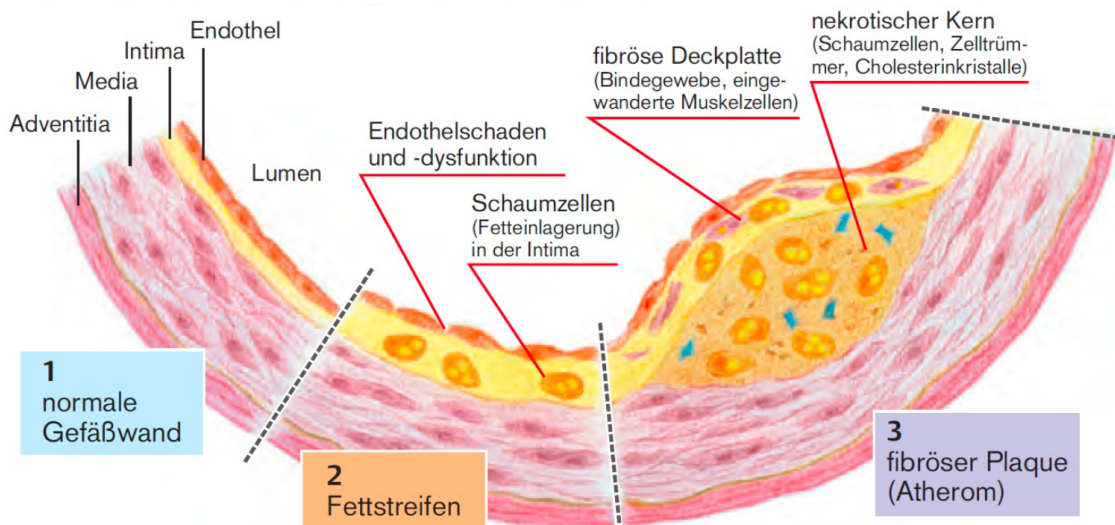


Abbildung 2 **Entstehung von atherosklerotischen Plaques** gemäß der „response-to-injury“-Hypothese. Durch eine endotheliale Schädigung werden Low-Density-Lipoprotein-Moleküle in der Intima oxidiert und unkontrolliert in Makrophagen aufgenommen. Es bilden sich Schaumzellen (2). Durch Apoptose der Schaumzellen und Freisetzung von Lipidtropfen in die Intima erfolgt ein entzündlich-fibrotischer Gewebeumbau zur atherosklerotischen Plaque mit nekrotischem Kern (3) (Silbernagl & Lang, 2013, S. 237).

1.5 Lokale und systemische flussvermittelte Vasodilatation

Die scherkraftinduzierte NO-vermittelte Dilatation hat diagnostischen Nutzen. Celermajer et al. beschrieben erstmals 1992 die nicht-invasive sonografische Messmethode der flussvermittelten Vasodilatation (FMD) an der A. brachialis als Parameter der Endothelfunktion. Bei Kindern und Erwachsenen mit kardiovaskulären Risikofaktoren konnte hierdurch bereits frühzeitig eine subklinische endotheliale Dysfunktion festgestellt werden, noch bevor es zur Ausbildung makroskopischer Plaques kam (Celermajer et al., 1992).

Bei der FMD-Messung wird eine fünf-minütige Ischämie am Unterarm mithilfe einer Blutdruckmanschette, die auf suprasystolische Werte aufgepumpt wird, erzeugt. Hiernach wird durch Lösen des Manschettendrucks eine reaktive Hyperämie induziert. Durch den verstärkten Blutfluss wird unter Einwirkung einer erhöhten Scherkraft auf die Gefäßwand, über eine verstärkte NO-Ausschüttung eine flussvermittelte endotheliale Vasodilatation ausgelöst. Die FMD ist dabei die maximale Änderung im arteriellen Durchmesser relativ zur basalen Messung. Die

endotheliale Dysfunktion zeigt sich klinisch über eine reduzierte NO-Aktivität in einer herabgesetzten endothelabhängigen FMD (Celermajer, 1998; Corretti et al., 2002). Die Messung der FMD an der A. brachialis gilt als prognostisch relevanter Surrogatmarker für kardiovaskuläre Ereignisse für Patientengruppen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen. Dabei korreliert die Messung der peripheren Endothelfunktion mit der koronaren Gefäßfunktion (Frick et al., 2002; Heitzer et al., 2005).

Während sich die FMD-Messung an der Brachialarterie etabliert hat, präsentieren sich PAVK-Patienten mit einer Atherosklerose der unteren Extremitäten. Bislang ungeklärt ist der Stellenwert einer lokalen FMD-Messung der Femoralarterie, zum Beispiel zur Untersuchung des Effekts der interventionellen PAVK-Behandlung auf die lokale Endothelfunktion.

Die Endothelfunktion wird sowohl durch systemische als auch lokale Faktoren beeinflusst. Heinen et al. stellten 2015 durch vergleichende Messungen der FMD an der A. brachialis und A. femoralis superficialis (AFS) eine Assoziation zwischen den lokalen strukturellen atherosklerotischen Veränderungen und der dokumentierten endothelialen Dysfunktion fest. Auch im Bereich der unteren Extremität ist die FMD NO-vermittelt und in einem PAVK-Patientenkollektiv im Vergleich zu Gesunden vermindert (Heinen et al., 2015; Kooijman et al., 2008).

Die systemischen Auswirkungen der interventionellen Therapie der PAVK werden in einer Verbesserung der brachialen FMD erkenntlich. Um auch lokale Effekte der Intervention im behandelten Gefäßstromgebiet direkt abzubilden, wurde im Rahmen dieser Dissertation zusätzlich die Messung der FMD an den Femoralarterien genutzt. Zum direkten Vergleich wurde die FMD sowohl an der intervenierten als auch an der nicht-intervierten Femoralarterie gemessen.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen sowohl die systemischen als auch die lokalen Auswirkungen einer peripheren Intervention auf die Endothelfunktion abgebildet werden.

1.6 Endothelunabhängige Nitroglycerin-vermittelte Vasodilatation

Während die FMD die endothelabhängige NO-medierte Endothelfunktion abbildet, dient die Methode der Nitroglycerin-vermittelten Vasodilatation (NMD) dazu, die

maximal mögliche Gefäßdilatation unabhängig von der endothelvermittelten NO-Freisetzung zu beurteilen. Dazu wird Nitroglycerin sublingual verabreicht und bewirkt über die Aktivierung der Guanylatcyclase und eine Verminderung des intrazellulären Calciums eine Relaxation der glatten Muskulatur. Diese Messung ist allerdings nur bei Patienten mit arterieller Hypertonie möglich, da Nitroglycerin NO-vermittelt blutdrucksenkende Eigenschaften hat (Rassaf et al., 2006).

1.7 Mikrovaskuläre Funktion

Blutgefäße sind in der Lage, sich an die Flusseigenschaften des Blutes zu adaptieren. Als Reaktion auf eine erzeugte Ischämie kommt es zu einer vorübergehenden überschießenden Steigerung der Durchblutung, der reaktiven oder postokklusiven Hyperämie. Hierdurch wird das Defizit in den unterversorgten Geweben kompensiert. Die reaktive Hyperämie wird durch eine lokale Anhäufung von lokal chemischen Metaboliten wie CO₂, ADP, AMP und Adenosin, durch eine veränderte Elektrolytzusammensetzung (Kalium, Wasserstoff, Calcium und Laktat) und einen Abfall des Sauerstoffpartialdruckes (pO₂) verursacht. Bei anhaltender Ischämie kommt es zur Ansammlung vasoaktiver Mediatoren wie insbesondere NO, Prostazyklin und Endothelin. Die Dauer und das Ausmaß der postokklusiven Mehrdurchblutung nehmen mit der Länge der Ischämiedauer zu (Verma et al., 2003). Die lokale Durchblutung erreicht hierbei seine Maximalwerte und eignet sich zur Beurteilung der Durchblutungsreserve. Die reaktive Hyperämie gilt als Maß für die mikrovaskuläre Gefäßfunktion (Pyke & Tschakovsky, 2007; Rosenberry & Nelson, 2020).

PAVK-Patienten haben eine beeinträchtigte mikrovaskuläre Perfusion als Antwort auf eine erzeugte Ischämie. Sie weisen neben der bereits erwähnten verringerten FMD auch eine verminderte reaktive Hyperämie und Nitroglycerin-medierte Dilatation auf, sogar in einem höheren Ausmaß als Patienten mit einer KHK. Dennoch hat die reaktive Hyperämie allein, im Gegensatz zur FMD, keinen ausreichenden prognostischen Stellenwert (Kiani et al., 2013; Ostad et al., 2014).

1.8 Makrovaskuläre Funktion

Die funktionelle Diagnostik der PAVK erlaubt die Beurteilung der makrovaskulären Gefäßfunktion, anhand welcher man mögliche Effekte durch die Intervention

beurteilen kann. Die makrovaskulären Auswirkungen der PAVK gehen mit dem Bedarf an endovaskulären Interventionen einher (Kansal et al., 2019).

Die wohl entscheidendste Untersuchungsmethode in der Diagnostik der asymptomatischen PAVK ist, neben der klinischen Erhebung des Gefäßstatus, die dopplersonografische Messung des *Ankle-Brachial-Index* (ABI). Dieser ergibt sich für jede Seite aus dem Quotienten des jeweils höchsten systolischen Blutdruckwertes am Knöchel und des Armes. Für die Diagnose der PAVK ist der niedrigste gemessene ABI maßgeblich. Die Diagnose kann ab einem ABI-Wert von $< 0,9$ gestellt werden. Die Sensitivität für das Bestehen einer mindestens 50-prozentigen Stenose beträgt 95 %. Der ABI kann als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden (Lawall et al., 2015, S. 18, 30).

Ein falsch hoher ABI-Wert $> 1,3$ kann im Rahmen einer Mönckeberg-Mediasklerose bei Diabetikern oder Patienten mit Niereninsuffizienz auftreten. In diesem Fall ist eine Messung des *Toe-Brachial-Index* (TBI) sinnvoll. Dabei wird photoplethysmografisch der systolische Druck an der Großzehe im Verhältnis zum systolischen Armarteriendruck gemessen. Ein TBI $< 0,7$ gilt als pathologisch (Lawall et al., 2015, S. 32). Rückschlüsse auf die gewährleistete Durchblutung des Fußes durch das Kapillarnetz lässt bei Vorliegen einer trophischen Störung die Messung des *transkutanen Sauerstoffpartialdrucks* (tcPO₂) zu. Der tcPO₂ gilt als Abschätzungsmaß des Amputationsrisikos bei kritischer Ischämie. Diese ist definiert für tcPO₂-Werte unter 30 mmHg (Lawall et al., 2015, S. 34). Als unabhängiger Prädiktor für Wundheilungsstörungen gelten Werte unter 20 mmHg. Unter 10 mmHg beträgt das Risiko zur Amputation bereits 70 % (Spronk et al., 2005). Zur Ermittlung der schmerzfreien Gehstrecke, zur Erkennung einer hämodynamisch relevanten Stenose oder von adäquat kollateralisierten Gefäßverschlüssen dient zusätzlich eine Laufbanduntersuchung. Sinkt der ABI nach der Belastung um mindestens 20 % unter den Ausgangsruhedruck, gilt eine PAVK ebenfalls als gesichert (Lawall et al., 2015, S. 33-35).

Als Methode der ersten Wahl zur Visualisierung der Gefäßstenosen und zur Vorbereitung der endovaskulären Therapie gilt die nicht-invasive farbkodierte Duplexsonografie (FKDS), die trotz der Untersucherabhängigkeit eine Sensitivität von 97 % und Spezifität von 98% aufweist sowie sicher und kostengünstig verfügbar ist (Boström et al., 2001). Die FKDS erlaubt einen enormen Informationsgewinn

über die Morphologie der Gefäßwand, des perivaskulären Gewebes sowie über die funktionelle Hämodynamik von Stenosen und Flusseigenschaften mittels Pulswellen-Doppler (PW) und Farbeingebung. Unter dem Doppler-Effekt versteht man eine Frequenzverschiebung zwischen den ausgesandten und reflektierten Schallwellen, die durch die Bewegung der schallreflektierenden zellulären Bestandteile des Blutes zustande kommt (Jenderka & Delorme, 2015). Aufgrund dieser physikalischen Gegebenheiten wird für die Pulswellendoppleraufnahme ein empfohlener Winkel von 45° bis 60° zwischen dem Schallstrahl und der Bewegungsrichtung des Blutes gewählt (Widder & Görtler, 2004).

Das Ausmessen der Intima-Media-Dicke (*Intima-Media-Thickness*, IMT) dient dem Erkennen von frühen atherosklerotischen Wandveränderungen und fungiert als Vorhersagewert für zukünftige zerebrovaskuläre Ereignisse. Das Vorliegen von Carotisstenosen erhöht das Risiko dafür dramatisch (Ludwig et al., 2003).

1.9 Biochemische Marker der Gefäßfunktion

Um auf biochemischer Ebene die Prozesse der Atherosklerose und die Effekte der Interventionsstrategien zu erfassen, werden serologische Biomarker bestimmt. Da die Halbwertszeit von Stickstoffmonoxid als bedeutender Marker des Gefäßtonus zu kurz für eine aussagekräftige Messung im Blut ist, muss auf andere zuverlässige Biomarker der Gefäßfunktion zurückgegriffen werden (Schini & Vanhoutte, 1993).

Dem inflammatorischen Marker *hoch-sensitives CRP* wird eine große Bedeutung als starker Vorhersagewert für kardiovaskuläre Komplikationen und Mortalität beigemessen, sogar bei subklinischen Verläufen (Torres & Ridker, 2003). Über die Herunterregulation der eNOS und die Produktion des Vasokonstriktors Endothelin-1 beeinträchtigt es die endothelabhängige Vasodilatation direkt. Zudem werden die Kompensationsmöglichkeiten einer Ischämie durch die Inflammationsreaktion eingegrenzt, da die Endothelzell-Apoptose gefördert und die Neubildung von Kollateralen verringert wird (Verma et al., 2003; Verma et al., 2004a).

Die Plaquebildung wird zudem maßgeblich von der Zusammensetzung der Lipide im Blut beeinflusst. Erhöhte LDL-Cholesterin-Spiegel sind direkt mit der PAVK vergesellschaftet und deren Senkung durch eine adäquate Statin-Therapie verbessern das Outcome deutlich (Bhatt et al., 2018; Sabatine et al., 2017; Szarek et al., 2019). Auch kardiale Marker wie das Troponin und nt-pro-BNP sind als

wesentliche Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse nicht zu vernachlässigen. Auf weitere vaskuläre Parameter, die noch keinen Einzug in die klinische Routine erhalten haben, wird in Kapitel 3.6 genauer eingegangen.

1.10 Klassifikationssysteme der PAVK

Anhand der klinischen Symptomatik wird die periphere arterielle Verschlusskrankheit nach Fontaine-Ratschow klassifiziert. Obwohl im Stadium I bereits Plaqueablagerungen an der Intima aufzuweisen sind, sind die Patienten aufgrund der hämodynamischen Irrelevanz zunächst klinisch asymptomatisch. Das Stadium I beinhaltet 75 % der Fälle, was das Ausmaß des Problems der Unterdiagnostik der Krankheit verdeutlicht (Conte & Vale, 2018).

Sobald *Claudicatio intermittens*-Beschwerden auftreten, liegt ein Fontaine-Stadium II vor, wobei im Stadium II a noch eine schmerzfreie Gehstrecke von über 200 Metern zu bewerkstelligen ist und im Stadium II b die schmerzfreie Gehstrecke nur noch weniger als 200 Meter beträgt. Der im Stadium III auftretende Ruheschmerz tritt vor allem nachts und bei Hochlagerung der betroffenen Extremität auf. Im Stadium IV bestehen trophische Spätfolgen der schlechten Durchblutung wie Ulzera, Nekrosen oder Gangrän. Liegen Ruheschmerzen oder trophische Störungen vor, handelt es sich um eine kritische Extremitäten-Ischämie. Eine Komplikation ist der akute Arterienverschluss (Hardman et al., 2014).

Vor allem im angloamerikanischen Raum wird die PAVK häufig nach der Rutherford-Klassifikation eingeteilt. Sie ähnelt der Fontaine-Klassifikation, beinhaltet allerdings 6 Stadien. Als zusätzliches diagnostisches Kriterium fließt hierbei die Dopplerdruckmessung mit in die Bewertung ein und differenziert den Schweregrad der *Claudicatio intermittens* genauer (siehe Tabelle 1) (Hardman et al., 2014).

Tabelle 1 Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nach Fontaine-Ratschow und Rutherford im direkten Vergleich (Lawall et al., 2015, S. 18)

FONTAINE-RATSCHOW	SYMPTOMATIK	RUTHERFORD	SYMPTOMATIK
I	asymptomatisch	0	asymptomatisch
II	Claudicatio intermittens	I	geringe Claudicatio intermittens, Doppler > 50 mmHg
II a	Beschwerdefreie Gehstrecke > 200 m	II	Mäßige Claudicatio intermittens
II b	Beschwerdefreie Gehstrecke < 200 m	III	Schwere Claudicatio intermittens, Doppler < 50 mmHg
III	Ruhschmerz	IV	Ruhschmerz
IV	Trophische Störungen (Nekrosen, Ulzera, Gangrän)	V	Distal atrophische Läsion mit akralem Gewebsuntergang
		VI	Nach proximal über Mittelfußknochen ausgedehnte Läsion

Anatomisch kann die PAVK außerdem nach der Lokalisation der Gefäßstenose klassifiziert werden. Hierbei wird ein aortoiliakaler, femoropoplitealer und Unterschenkel-Typ unterschieden. Die häufigste Läsionslokalisierung ist im Bereich der Oberschenkelarterie, der A. femoralis superficialis. Die Lokalisation des Ischämieschmerzes ist grundsätzlich distal der Stenose anzutreffen. Meist findet sich eine Mehretagenerkrankung (Hardman et al., 2014).

Eine weitere anatomische Klassifikation, die zusätzlich eine Behandlungsempfehlung im Hinblick auf eine interventionelle Therapie beinhaltet, ist die TASC-II-Klassifikation. Sie unterteilt die Läsionen anhand ihrer anatomischen Lokalisation in eine aortoiliakale und femoropopliteale Gruppe und differenziert anhand der Komplexität der Läsionsmuster weiter in Gruppen A bis D. Bei Läsionen der Gruppe TASC II A und B stellt die endovaskuläre Therapie aufgrund ihrer ausgezeichneten Resultate die Behandlungsmethode der ersten Wahl dar. Bei Läsionen der Gruppe TASC II C liegen für die operative Therapie bessere Langzeitergebnisse vor, sodass die Nutzung einer endovaskulären Therapie Patienten mit hohem OP-Risiko vorbehalten ist. Gefäßläsionen der Gruppe TASC II D sollen primär chirurgisch behandelt werden (Hardman et al., 2014; Jaff et al., 2015).

Die Vorteile der endovaskulären gegenüber der chirurgischen Therapie liegen in der geringeren Invasivität und konsekutiv geringeren Komplikationsrate, sodass die interventionelle Strategie in zahlreiche Studien auch für TASC C- und D-Läsionen als potenzielle Alternative zur Operation exploriert wurde (Hardman et al., 2014). Pulli et al. bewiesen exzellente Akut- und Langzeitergebnisse in der endovaskulären Behandlung von iliakalen Verschlüssen und Stenosen und Davaine et al. bezeichneten das primäre Stenting in femoralen Läsionen der Gruppe TASC C als sichere und anhaltende Behandlungsstrategie (Davaine et al., 2014; Pulli et al., 2011). Letztendlich bleibt die Entscheidung zwischen chirurgischer oder interventioneller Strategie eine individuelle Entscheidung. Die endovaskulären Interventionsmethoden stellen einen symptomatischen Behandlungsansatz der PAVK dar und richten sich sowohl nach dem Krankheitsstadium, der Lokalisation und Komplexität der Gefäßläsionen, als auch nach Begleiterkrankungen und dem individuellen Therapiewunsch der Patienten. Die interventionelle Therapie ist indiziert bei Patienten mit *Claudicatio intermittens*, wenn ein konservatives Gehtraining nicht möglich beziehungsweise erfolglos war, eine medikamentöse Therapie und Kontrolle der Risikofaktoren nicht ausreichend ist oder der Leidensdruck des Patienten nicht tolerierbar ist. Dies gilt in der Regel für PAVK-Patienten ab Fontaine-Stadium IIb. Prophylaktische Revaskularisationsmaßnahmen bei asymptomatischen Patienten sind hingegen nicht indiziert (Lawall et al., 2015, S. 70-73).

1.11 Periphere endovaskuläre Interventionsstrategien

Der Einsatz von endovaskulären Techniken ist mittlerweile in der Behandlung der PAVK etabliert und in vielen Fällen mit *Claudicatio intermittens*-Symptomatik als primäre Revaskularisationsstrategie empfohlen (Huang & Schneider, 2014; Lawall et al., 2015, S. 70-76). Auch bei schwerer Extremitätenischämie war die endovaskuläre Therapie in der *BASIL*-Studie die schonendere und kostengünstigere Variante im Vergleich zur primären Chirurgie, bei äquivalenten Ergebnissen (Adam et al., 2005). Dennoch fehlt bislang eine ausführliche Charakterisierung des Einflusses der invasiven Katheterintervention auf das Endothel und dessen Funktionen. Der tatsächliche Nutzen der jeweiligen Strategien ist bisher unzureichend erforscht.

Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) gilt als Goldstandard zur Gefäßdarstellung und bietet den Vorteil einer therapeutischen Intervention in der gleichen Sitzung. Mögliche Komplikationen der endovaskulären Strategie sind Blutungen, Hämatombildung, Aneurysma spurium, arterio-venöse Fisteln und kontrastmittelbedingte Nephropathie, Hyperthyreose oder Anaphylaxie (Lawall et al., 2015, S. 42; Yanagita & Noda, 2011).

Mittels perkutaner transluminaler Angioplastie kann eine hohe initiale Erfolgsrate erzielt werden, allerdings treten an der Femoralarterie in bis zu 60 % der Fälle im Verlauf Restenosen auf (Tepe et al., 2015). Daher finden medikamentenbeschichtete Ballons (DCBs) mit Paclitaxel zunehmend Anwendung. Durch die lokal antiproliferative Wirkung von Paclitaxel wird eine längere Offenheitsdauer der dilatierten Engstelle (18,7 % vs. 45,5 %, p-Wert < 0,0001) und eine Reduktion von Restenosen und Reinterventionsraten (12,2 % vs. 27,7 %, p-Wert < 0,0001) versprochen (Cassese et al., 2012; Tepe et al., 2015).

Größere Studien hingegen zeigten in einer Langzeituntersuchung nach 12 Monaten gegenteilige Effekte der DCBs mit sogar erhöhter Amputationsrate (Zeller et al., 2014). Erst neulich äußerten Studien widersprüchliche Bedenken bezüglich einer erhöhten Mortalität bei der Verwendung von Paclitaxel in den unteren Extremitätenarterien (Katsanos et al., 2018; Schneider et al., 2019). Der wahre Nutzen der DCBs bleibt also weiterhin zu klären, ebenso wie deren Effekt auf die Endothelfunktion.

Bei vielen und besonders bei längerstreckigen Gefäßstenosen wird der Einsatz einer dauerhaften Gefäßstütze der luminalen Gefäßwand nötig. Verschiedene Metaanalysen beschreiben die Offenheitsraten von Stents an Iliakalgefäßen und Femoralgefäßen.

Unter aortoiliakalen Interventionen konnte eine gute langfristige primäre Durchgängigkeit der *Bare-Metal-Stents* (BMS) innerhalb des ersten Jahres nach Intervention von 90 % gezeigt werden und nach 4 Jahren immer noch von ca. 60 % bis 86 % (Jongkind et al., 2010; Ye et al., 2011). Laird et al. bestätigten in femoropoplitealen Läsionen einen Vorteil der langfristig verbesserten Offenheitsrate mit BMS gegenüber der alleinigen PTA (Laird et al., 2012).

Eine andere Studie zeigte, dass die primäre Offenheitsrate mit dem Gebrauch von beschichteten Stents in femoropoplitealen, nicht aber in aortoiliakalen Läsionen verbessert wurde (Hajibandeh et al., 2016).

Die Läsionslokalisierung scheint also die Interventionsergebnisse zu beeinflussen. Zudem ist der Effekt auf die Endothelfunktion unklar. Der Einsatz von Stents sichert zwar die Durchgängigkeit des Gefäßlumens, verursacht andererseits jedoch durch die starre Materialimplantation eine Denudation des Gefäßendothels. Dies geht mit einer Einbuße der natürlichen vasomotorischen Funktion einher. Die darauf folgenden langwierigen Re-Endothelialisierungsprozesse sind oft inkomplett oder fördern wiederum In-Stent-Stenosen oder Restenosen (Cornelissen & Vogt, 2019). Bereits Caramori et al. vermuteten 1999, dass ein permanentes Metallstent-Implantat in der Koronararterie die Endothelfunktion verschlechtert (Caramori et al., 1999). Jacomella et al. (2012) konnten hingegen zeigen, dass die endovaskuläre Behandlung von Nierenarterienstenosen mit Stents die Endothelfunktion akut verbessert und die Scherkraft vermindert (Jacomella et al., 2012).

Insgesamt wird durch die Vielzahl an interventionellen Strategien, sei es PTA, DCB oder Stent-Behandlung, zwar die Durchblutung durch die Beseitigung der Stenosen wiederhergestellt, doch die Auswirkungen auf die Endothelfunktion durch diese interventionellen Behandlungsmethoden wurde an PAVK-Patienten noch nicht ausreichend untersucht (Caramori et al., 1999; Kim et al., 2008). Inwieweit sich der Einsatz von Stents, PTA oder DCBs akut und langfristig auf die lokale und systemische Endothelfunktion auswirkt, ist daher Gegenstand dieser Arbeit.

2 FRAGESTELLUNGEN

Interventionelle Strategien stellen zwar die Gewebepfusion wieder her, die dysfunktionale vaskuläre Homöostase, die die Endothelfunktion weiter beeinträchtigt, bleibt jedoch unberührt (Caramori et al., 1999; Kim et al., 2008). Der Einfluss der peripheren Intervention auf die endotheliale Funktion lässt sich anhand einer veränderten Flussvermittelten Vasodilatation (FMD) ableiten. Mit dem Fokus auf die lokalen Effekte nach endovaskulärer Therapie der PAVK wurde diese Methodik zusätzlich an der Femoralarterie etabliert. Da die interventionelle Behandlungsstrategie die primäre Revaskularisationsmaßnahme in der Therapie der PAVK darstellt, ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Hat die endovaskuläre Therapie der PAVK einen akuten oder langfristigen Einfluss auf die lokale und systemische Gefäßfunktion?
2. Hat die Wahl der Behandlungsmodalität einen Einfluss auf die Gefäßfunktion?
 - 2.1. Welche Rolle spielt die Lokalisation der interventionell behandelten Gefäßläsion bei der Auswirkung auf die lokale oder systemische Endothelfunktion?
 - 2.2. Welche Auswirkung hat der Einsatz von Stentmaterial auf die Endothelfunktion?
 - 2.3. Welchen Effekt haben Paclitaxel-beschichtete Ballons auf die Endothelfunktion?

Die zugrundeliegende Hypothese lautet:

Die endovaskuläre Intervention der PAVK hat einen akuten und langfristigen Effekt auf die mittels FMD gemessene lokale und prognostisch relevante systemische Endothelfunktion sowie auf makrovaskulärer und mikrovaskulärer Ebene.

3 MATERIAL UND METHODEN

Zur Prüfung der Hypothese wurden bei Patienten mit PAVK am Tag vor, am Tag nach und sechs Monate nach der interventionellen Behandlung die systemische und lokale endotheliale, makro- und mikrovaskuläre Gefäßfunktion beurteilt.

3.1 Studiendesign

Zur Etablierung der Methoden wurde zunächst eine Validierungsstudie mit 13 Personen, die nicht an einer PAVK leiden, durchgeführt. Als Kollektiv dienten dabei Patienten und Mitarbeiter des Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrums der Universitätsmedizin Essen. Duplexsonographisch erfolgte die Bestimmung der FMD an A. brachialis und Aa. femorales superficiales sowie der IMT der Carotiden. Des Weiteren wurde der ABI, der TBI und der tcPO₂ ermittelt. Außerdem wurde die schmerzfreie Gehstrecke und der ABI nach Laufbelastung gemessen.

Im Zentrum der klinischen Studie steht die interventionelle Therapie der PAVK. Eingeschlossen wurde ein Patientenkollektiv von 50 an PAVK erkrankten Personen, die sich für eine elektive Katheterintervention ihrer Becken-/ Beinarterien vorstellten. Die im Folgenden erläuterten Untersuchungen und Messungen wurden jeweils am Tag oder unmittelbar vor der Katheterintervention (Basal), am postinterventionellen Folgetag (Akut) und drei bis sechs Monate nach der Intervention (*Follow-up*) durchgeführt.

Das Studienprotokoll setzt sich an diesen drei Beobachtungszeitpunkten jeweils aus den folgenden Teilen zusammen (siehe Abbildung 3):

Nach einer internistisch-angiologischen Anamnese und körperlichen Untersuchung wurde die FMD der A. brachialis und der beidseitigen Aa. femorales superficiales mittels Sonografie gemessen. Anschließend wurde, ebenfalls sonografisch, die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis bestimmt. Die Nitroglycerin-vermittelte-Dilatation wurde hingegen nur einmalig am Tag des Follow-up drei bis sechs Monate nach der Intervention ermittelt. Nach den Ultraschalluntersuchungen wurden weitere angiologische Parameter erhoben. Dazu zählen die Messungen des ABI, TBI, tcPO₂ und eine Laufbanduntersuchung zur Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke mit einer weiteren ABI-Messung nach der Belastung.

Hiernach wurden je Beobachtungszeitpunkt im Rahmen von routinemäßigen Blutentnahmen Blutproben gewonnen, aus denen im Zentrallabor Laborparameter (siehe 3.6) bestimmt wurden. Zusätzlich wurde eine Serum- und eine Plasma-Monovette für spätere ELISAs im Cardio-Science-Lab Essen von der Westdeutschen Biobank aufbereitet und gelagert.

Am basalen Untersuchungstag wurde eine Echokardiografie zur Ermittlung der linksventrikulären Funktion durchgeführt.

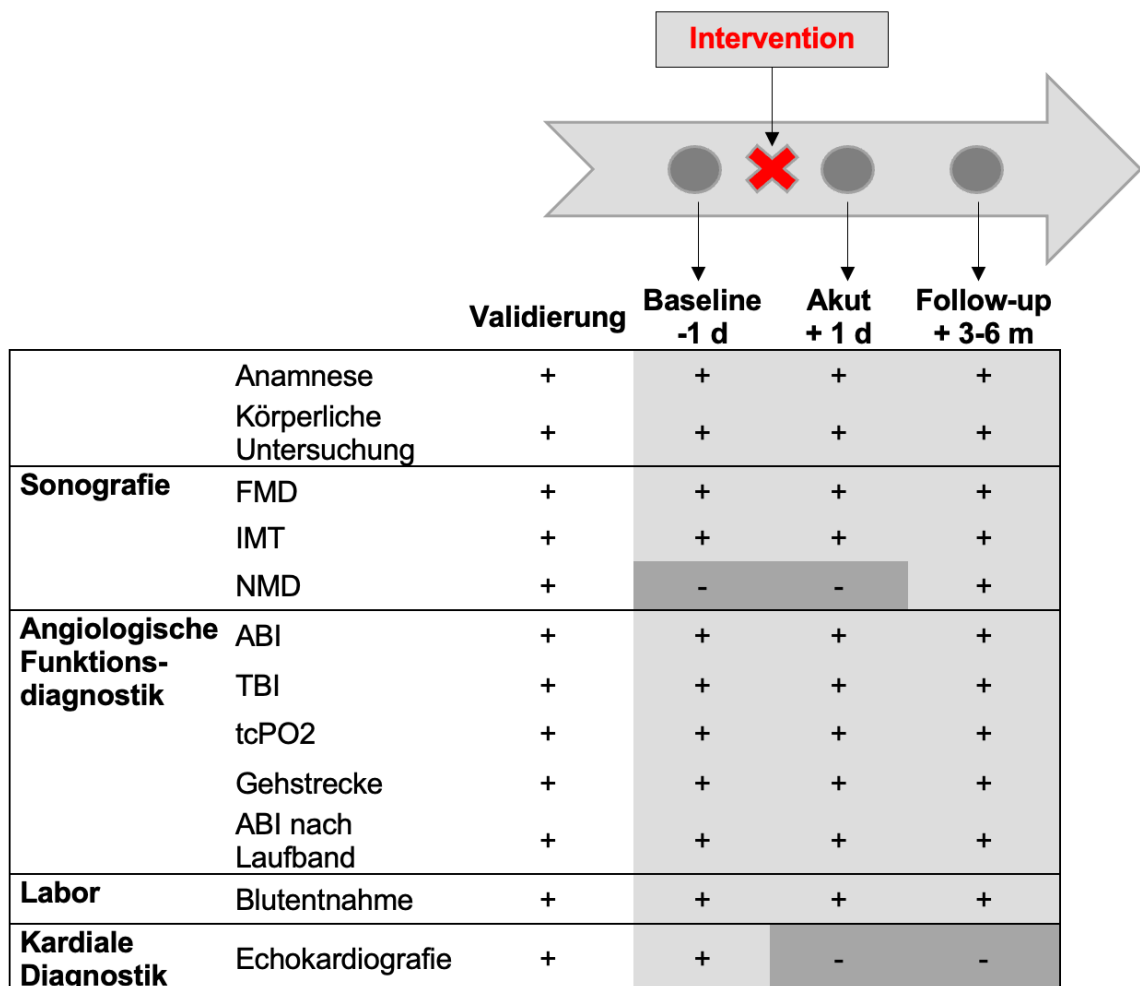


Abbildung 3 **Studiendesign.** Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen an den einzelnen Untersuchungstagen. Für die Validierung der Studie wurden Patienten, die nicht an PAVK erkrankt sind, untersucht (n = 13). Das Studienkollektiv (n = 50) wurde am Tag vor der Intervention (Baseline - 1 d), am Tag nach der Intervention (Akut + 1 d) und 3 bis 6 Monate nach der Intervention (Follow-up + 3-6 m) untersucht. X kennzeichnet den Zeitpunkt der Intervention. „+“ kennzeichnet alle erfolgten Untersuchungen, „-“ kennzeichnet nicht erfolgte Untersuchungen (FMD = Flussvermittelte Vasodilatation, IMT = Intima-Media-Dicke, NMD = Nitroglycerin-vermittelte Vasodilatation, ABI = Ankle-Brachial-Index, TBI = Toe-Brachial-Index, tcPO₂ = transkutaner Sauerstoffpartialdruck).

Studienkollektiv

Für diese monozentrische prospektive klinische Studie wurden insgesamt 50 an PAVK erkrankte Patienten rekrutiert, die während ihres stationären Aufenthaltes in der Angiologie des Herz- und Gefäßzentrums des Universitätsklinikums Essen eine elektive invasive Angiografie in Interventionsbereitschaft erhielten. Die Indikation für eine kathetergestützte Intervention wurde bereits im Vorfeld ambulant festgestellt. Das mittlere Lebensalter betrug 70 ± 10 Jahre mit 34 % ($n = 17$) weiblichen und 66 % ($n = 33$) männlichen Patienten, der durchschnittliche *Body mass index* (BMI) $27,2 \pm 4,5$ kg/m². Zur Etablierung der Methodik der flussvermittelten Vasodilatation wurden zudem 13 Kontrollprobanden ohne PAVK rekrutiert und erhielten ebenfalls die oben genannten Basal-Untersuchungen. Das mittlere Lebensalter des Kontrollkollektivs betrug 47 ± 18 Jahre mit 69 % weiblichen und 31 % männlichen Teilnehmern und einem durchschnittlichen BMI von $28,1 \pm 8,3$ kg/m².

Aufklärung und Ethikvotum

Vor dem ersten Untersuchungstag wurden die Studienpatienten ausführlich sowohl mündlich als auch schriftlich über die Durchführung der Studie, die zusätzlichen Untersuchungsmethoden und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt. Sie erklärten sich mit der Teilnahme an der Studie, Dokumentation, Speicherung und Verarbeitung ihrer krankheitsbezogenen und persönlichen Daten einverstanden. Ein endgültiges Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Duisburg-Essen vom 07.08.2017 liegt vor. Die zugehörige Studiennummer lautet 17-7387-BO.

Erhebung basaler Patientencharakteristika

Alle nachfolgenden Untersuchungen fanden im Untersuchungszimmer der angiologischen Station bei einer Raumtemperatur von 22°C in ruhiger Umgebung statt.

Neben allgemeinen Angaben wie Alter, Größe und Gewicht wurde insbesondere auf die schmerzfreie Gehstrecke sowie die klinische Symptomatik im Alltag eingegangen. Die Klassifikation der PAVK erfolgte anhand der Fontaine- und Rutherford-Klassifikation (Hardman et al., 2014). Außerdem wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren erfasst. Hierzu zählen insbesondere

Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Adipositas und Diabetes mellitus (Krause et al., 2016).

Als arterielle Hypertonie wurde ein Blutdruck > 140/90 mmHg oder eine bereits bestehende blutdrucksenkende Therapie gewertet. Ein Diabetes mellitus wurde bei einem Nüchtern-Plasmaglucoese-Spiegel > 126 mg/dl oder bereits bestehender Medikation mit Antidiabetika diagnostiziert. Eine Hypercholesterinämie lag vor bei einem Gesamtcholesterin > 240 mg/dl, einem LDL-Cholesterin > 160 mg/dl, einem HDL-Cholesterin < 35 mg/dl oder einer bereits bestehenden cholesterinsenkenden Therapie. Als Nikotinabusus wurde eine aktive Raucheranamnese oder ein stattgehabter Nikotinabusus von mindestens einem Packungsjahr gewertet (Krause et al., 2016).

Darüber hinaus wurden kardiovaskuläre Komorbiditäten wie das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, einer pulmonalen Hypertonie, einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz oder eines abgelaufenen Schlaganfalls erhoben.

Vorherige operative oder interventionelle Eingriffe wurden ebenso dokumentiert. Hierzu zählen vor allem eine Herzkatheterintervention, eine operative Myokardrevaskularisierung, ein peripherer Gefäßbypass oder eine PTA innerhalb der letzten drei Monate.

In der Medikamentenanamnese wurde das Hauptaugenmerk auf Medikamente zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems und der Blutgerinnung gelegt. Dazu zählten die Thrombozytenaggregationshemmer, ADP-Rezeptor-P2Y₁₂-Hemmer, Thrombozytenfunktionshemmer und orale Antikoaganzien, die Gruppe der Statine und Medikamente zur Blutdruckregulation wie ACE-Hemmer, AT-1-Rezeptor-Blocker, Betablocker, Calcium-Antagonisten, Aldosteron-Antagonisten und Diuretika.

Körperlich untersucht wurden Herz, Lungen und Gefäße. Bei der körperlichen Untersuchung der Gefäße wurde im Rahmen der Inspektion die Hautfarbe und das Vorliegen trophischer Störungen wie Wunden, Nekrosen oder Ulcera beurteilt. Zudem wurde die Sensibilität an den Beinen geprüft und die Pulse der A. carotis communis, A. radialis, A. femoralis superficialis, A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior im Seitenvergleich getastet.

Der Blutdruck wurde nicht invasiv am linken Oberarm nach einer Ruhephase von 5 Minuten nach Riva-Rocci manuell mittels einer größengerechten Blutdruckmanschette und einem Stethoskop gemessen.

3.2 Flussvermittelte Vasodilatation

Duplexsonografische Messung der flussvermittelten Vasodilatation

Die duplexsonografische Messung der FMD ist eine nicht-invasive Methode, die als Maß für die Endothelfunktion des Gefäßes dient. Sie beruht auf der scherkraftinduzierten, endothelabhängigen Freisetzung von NO, die zu einer Gefäßdilataion führt.

Diese Gefäßerweiterung kann duplexsonografisch gemessen werden. Dazu wird unter Ruhebedingungen der Ausgangsdurchmesser des Gefäßes mittels hochauflösenden Ultraschalls gemessen, dann mithilfe einer Blutdruckmanschette im distalen Versorgungsgebiet für 5 Minuten eine periphere Ischämie erzeugt und anschließend nach Entlastung der Manschette unter Hyperperfusionsbedingungen erneut, in Zeitabständen von 20 Sekunden, der Abstand zwischen den gegenüberliegenden Gefäßwänden ausgemessen.

Aus den einzelnen Gefäßdurchmessern kann dann die prozentuale Zunahme der Gefäßerweiterung als FMD (%) errechnet werden. Die FMD (%) schildert die prozentuale Zunahme des Durchmessers im Vergleich zum mittleren basalen Ausgangsdurchmesser. Die Formel lautet (Frick et al., 2002):

$$\text{FMD (\%)} = \frac{(\text{Hyperämiedurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser})}{\text{Ausgangsdurchmesser}} \times 100$$

Durch die erzeugte Ischämie werden die Widerstandsgefäße im Endstromgebiet weit gestellt, was folglich zu einer Zunahme des Blutflusses in den vorgeschalteten Arterien führt. Durch den verstärkten Blutfluss wiederum steigt die Schubspannung der Gefäßwand und stellt den wesentlichen Stimulus für die endotheliale NO-Synthese dar. NO bewirkt eine scherkraftinduzierte Gefäßdilataion mit einer reaktiven Hyperämie des zuvor minderversorgten Gebietes.

Aufgrund des Zeitaufwandes und der Interobserver-Variabilität dieser Methode, wird sie bisher im klinischen Alltag nicht als routinemäßige Untersuchung durchgeführt.

Im Rahmen dieser klinischen Studie wurde bei jedem Patienten zusätzlich zur systemischen FMD der A. brachialis auch die FMD an beiden Aa. femorales superficiales gemessen. Hierdurch werden mögliche lokale Effekte der Katheterintervention auf die Gefäßfunktion detektiert.

Untersuchungsbedingungen

Die Ultraschalluntersuchungen der FMD wurden zwischen 8 und 12 Uhr vormittags im Behandlungsraum der angiologischen Station bei einer Raumtemperatur von 22°C durchgeführt. Sie erfolgte nach einer Ruhephase von 10 Minuten in Rückenlage und der nicht-invasiven Messung des arteriellen Blutdrucks nach Riva-Rocci am linken Arm. Es wurde ein EKG-fähiges CX50-POC-Ultraschallsystem der Firma Philips Ultrasound (SG51101956) verwendet, sowie ein zugehöriger 12 MHz Linear-Schallkopf. Die Einstellung der EKG-Funktion wurde so vorgenommen, dass die Dauer eines Video-Loops 3 bis 4 Herzzyklen beinhaltet, um die Gefäßdurchmesser standardmäßig EKG-getriggert zum Zeitpunkt der R-Zacke enddiastolisch ausmessen zu können. Für eine valide Ausmessung der Durchmesser am jeweils selben Gefäßabschnitt diente die Orientierung an anatomischen Landmarken.

Systemische flussvermittelte Vasodilatation und reaktive Hyperämie

Zur Messung der FMD wurde die rechte A. brachialis gewählt. Dafür wurde eine größengerechte Blutdruckmanschette um den rechten Unterarm angelegt. Die Extremität wurde in Neutral-Null-Stellung positioniert. Die A. brachialis wurde sonografisch proximal der Ellenbeuge im Längsschnitt so dargestellt, dass das Gefäßlumen möglichst zentral angetroffen und die Intima auf den beiden sich gegenüberliegenden Wandabschnitten gut sichtbar war. Es wurde ein basaler 2D-Video-Loop mit der Dauer von 3 Herzaktionen aufgenommen. Dann wurde die Pulswellen-Doppler-Funktion im Zentrum des dargestellten Lumens bei einem Winkel zwischen 45 und 60 Grad registriert und das Flussprofil als PW-Standbild aufgezeichnet. Mithilfe der „Tracing“-Funktion wurde die Pulswellenkurve automatisch umfahren und die über die Zeit gemittelte Flussgeschwindigkeit (TAPV) errechnet.

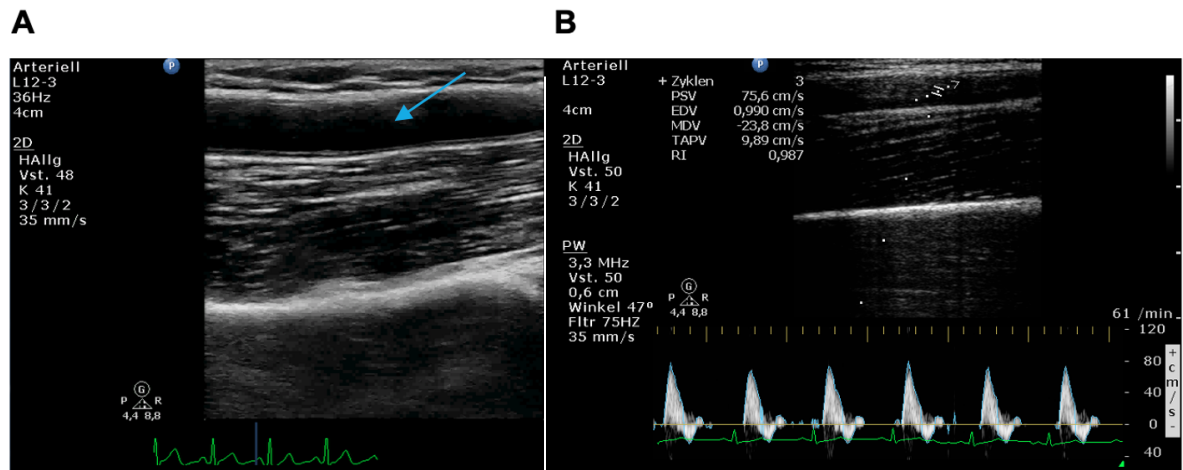


Abbildung 4 Screenshot eines basalen „2D-Video-Loops“ der A. brachialis (A, Pfeil) mit einer Dauer von 3 bis 4 Herzaktionen. Basales Pulswellendoppler-Standbild (B) mit Angabe der über die Zeit gemittelten Flussgeschwindigkeit (TAPV).

Mittels Insufflation der Manschette oberhalb des systolischen Blutdruckes auf 250 mmHg wurde daraufhin die gewünschte periphere Ischämie im Unterarm erzeugt. Nach 5 Minuten wurde durch Deflation der Manschette die Reperfusion des Unterarmes eingeleitet und unter Hyperperfusionsbedingungen für die folgenden 80 Sekunden alle 20 Sekunden jeweils ein PW-Standbild mit Tracing-Funktion sowie ein Video-Loop aufgenommen. Dabei wurden die über die Zeit gemittelten Spitzengeschwindigkeiten (TAPV) registriert. Der Effekt der reaktiven Hyperämie wird durch die gesteigerte Fließgeschwindigkeit und den gesteigerten Blutfluss nach Wiedereröffnung des Gefäßes erreicht und als die Fläche unter der TAPV-Kurve (AUC), subtrahiert vom präokklusiven basalen Fluss, kalkuliert. Kurz darauf wird auch die scherkraftinduzierte Gefäßerweiterung bemerkbar.

Lokale flussvermittelte Vasodilatation

Es erfolgte anschließend die Messung der lokalen FMD an der A. femoralis superficialis (AFS) der intervenierten unteren Extremität und der AFS der nicht-intervierten Gegenseite als Kontrollgefäß.

Zwischen den einzelnen FMD-Messungen an den drei Gefäßen lagen jeweils 10-20 Minuten als Erholungsphase. Für die Messung der lokalen FMD an den Femoralarterien wurde eine passende Manschette am distalen Oberschenkel oberhalb der Kniegelenksregion angelegt. Die AFS wurde in der Leistenregion distal ihres Abgangs aus der A. femoralis communis (AFC) dargestellt. Lag ein Verschluss der proximalen AFS unmittelbar an ihrem Abgang aus der AFC vor, wurde anstelle

der AFS der Gefäßabschnitt der AFC proximal der Stenose für die FMD-Messung genutzt.

Der Ablauf der lokalen FMD-Messung der Beingefäße sowie der Erfassung der reaktiven Hyperämie entsprach dem Ablauf der systemischen FMD-Messung an der A. brachialis.

Computergestützte Analyse der Gefäßdurchmesser

Die Ultraschallbilder und Video-Loops wurden mit Einverständnis der Patienten auf einem externen USB-Datenträger gespeichert. Die genaue Abmessung der Gefäßdurchmesser erfolgte mithilfe des Computerprogramms „*Brachial Analyzer for Research*“ Version 5.0.4 (Seriennummer 2541001662) von Medical Imaging Applications LLC. Nach der Kalibrierung wurde jeweils die *Region of Interest* (ROI) manuell definiert. Die von der Software erkannten Media-Adventitia-Grenzen (M-Linien) wurden zum Zeitpunkt der Enddiastole an drei R-Zacken im unterlegten EKG manuell korrigiert und der Diameter berechnet.

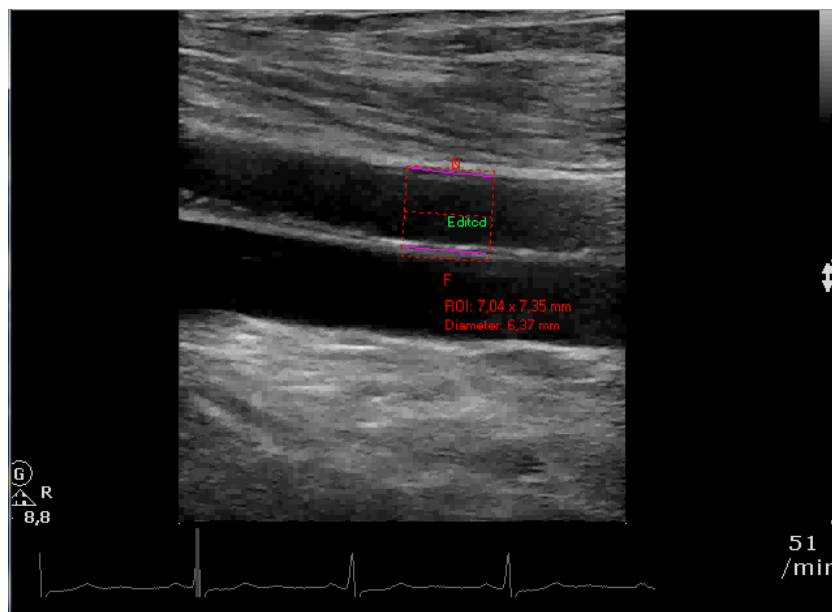


Abbildung 5 **Berechnung des enddiastolischen Diameters der A. femoralis superficialis** mithilfe des „*Brachial Analyzer for Research*“ in der *Region of Interest* (ROI) zwischen den violett markierten Media-Adventitia-Grenzen (M-Linien).

Berechnung der prozentualen flussvermittelten Vasodilatation

Aus dem arithmetischen Mittel der an den drei R-Zacken gemessenen Durchmesser mit entsprechender Standardabweichung für jeden Messzeitpunkt (basal, 20, 40, 60, 80 Sekunden) ergab sich der mittlere Ausgangs- bzw. Hyperämiedurchmesser. Aus der Differenz des jeweiligen mittleren Hyperämiedurchmessers und dem basalen mittleren Ausgangsdurchmesser ergab sich die Zunahme des Diameters für das jeweilige Gefäß in Millimeter. Die maximal erreichte prozentuale Zunahme des Durchmessers im Vergleich zum mittleren basalen Ausgangsdurchmesser ergibt die prozentuale FMD (%) (Frick et al., 2002).

3.3 Exogene Nitroglycerin-vermittelte Vasodilatation

Am dritten Untersuchungstag erhielten die Studienpatienten nach der FMD-Messung zusätzlich eine Bestimmung der NMD, die maximale Gefäßdilatation, die durch sublingual appliziertes Nitroglycerin erreicht werden kann. Die NMD ist ein exogen beeinflusster Parameter, der unabhängig von der NO-Synthesekapazität des Endothels und somit unabhängig von der blutflussinduzierten Scherkraft ist. Die exogene NMD steht damit im Kontrast zur endogenen endothelabhängigen FMD. 4 Minuten nach der sublingualen Verabreichung von 0,4 mg Nitroglycerin wurde sonografisch ein Video-Loop sowie ein PW-Doppler-Bild von denselben Regionen der A. brachialis und Aa. femorales superficiales aufgezeichnet, die zuvor für die FMD-Messung untersucht worden waren. Als Ausgangsdurchmesser galten hierbei die basalen Aufzeichnungen der FMD-Messungen. Als Ausschlusskriterium für die Applikation von Nitroglycerin galt ein Blutdruck kleiner als 120/80 mmHg oder eine bekannte Aortenklappenerkrankung.

3.4 Angiologische Funktionsdiagnostik

Ankle-Brachial-Index

Der ABI ist einer der relevantesten klinischen Marker in der Funktionsdiagnostik der PAVK hinsichtlich der Morbidität und Mortalität (Lawall et al., 2015, S. 18). Nach einer Ruhephase von 10 Minuten wurde beim liegenden Probanden jeweils an beiden oberen Extremitäten der systolische Blutdruck manuell nach Riva-Rocci gemessen. An den unteren Extremitäten wurden jeweils die Dopplerdrücke der

A. tibialis posterior und der A. dorsalis pedis mit der Dopplersonde „ELCAT logidop 1“ der Firma Kranzbühler Solingen (Seriennummer 11104) bestimmt.

Der ABI ergibt sich für jede Seite aus dem Quotienten des höchsten systolischen Blutdruckwertes des Knöchels und des Armes. Eine relevante periphere arterielle Verschlusskrankheit liegt ab einem $ABI < 0,9$ vor (Lawall et al., 2015, S. 18). Ein ABI von $> 1,3$ mit Hinweis auf eine Mediasklerose oder Niereninsuffizienz wurde in der Analyse ausgeschlossen.

Toe-Brachial-Index

Die Messung des Zehen-Arm-Index ähnelt der des ABI. Anstelle der Blutdruckmanschetten an den Unterschenkeln werden kleine Manschetten mit photoplethysmographischem Infrarotsensor an den Großzehen verwendet. Hierfür wurde ein „Videseven ELCAT vasodop“-Gerät verwendet. Der TBI berechnet sich aus dem Quotienten zwischen systolischem Blutdruck an der Großzehe und an dem Oberarm. Ein TBI $< 0,7$ gilt als pathologisch (Lawall et al., 2015, S. 32).

Transkutaner Sauerstoffpartialdruck

Für die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks wurde das Modell „Tina“ von Radiometer Medical ApS Copenhagen genutzt. Dieses lässt über Sensor-Elektrodenringe an beiden Fußrücken des liegenden Patienten nichtinvasiv Rückschlüsse auf die Durchblutung des Fußes durch das Kapillarnetz zu. Die $tcPO_2$ -Werte dienen der Abschätzung des Amputationsrisikos bei kritischer Ischämie. Die kritische Ischämie ist definiert für $tcPO_2$ -Werte unter 30 mmHg (Lawall et al., 2015, S. 34).

Schmerzfrequente Gehstrecke

Zur Feststellung einer hämodynamisch relevanten arteriellen Stenose oder Demaskierung von gut kollateralisierten Verschlüssen dient zusätzlich eine Laufbanduntersuchung. Unter standardisierter Einstellung erfolgte die Belastung mit einer Geschwindigkeit von 3 km/h und einer Steigung von 12 % (Lawall et al., 2015, S. 34). Mit der Laufbanduntersuchung wurde die schmerzfrequente Gehstrecke zur Klassifikation der PAVK nach Fontaine-Ratschow ermittelt. Unmittelbar nach der Laufband-Untersuchung wurde der ABI erneut gemessen.

Intima-Media-Dicke

Die IMT wurde sonografisch an der A. carotis communis 2 cm proximal ihrer Aufzweigungsstelle in die A. carotis externa und interna gemessen. Mithilfe des „*Brachial Analyzer for Research*“–Computerprogramms wurde der Abstand von der Intima-Lumen-Grenze bis zur Media-Adventitia-Grenze ausgemessen und ergab die Intima-Media-Dicke (mm).

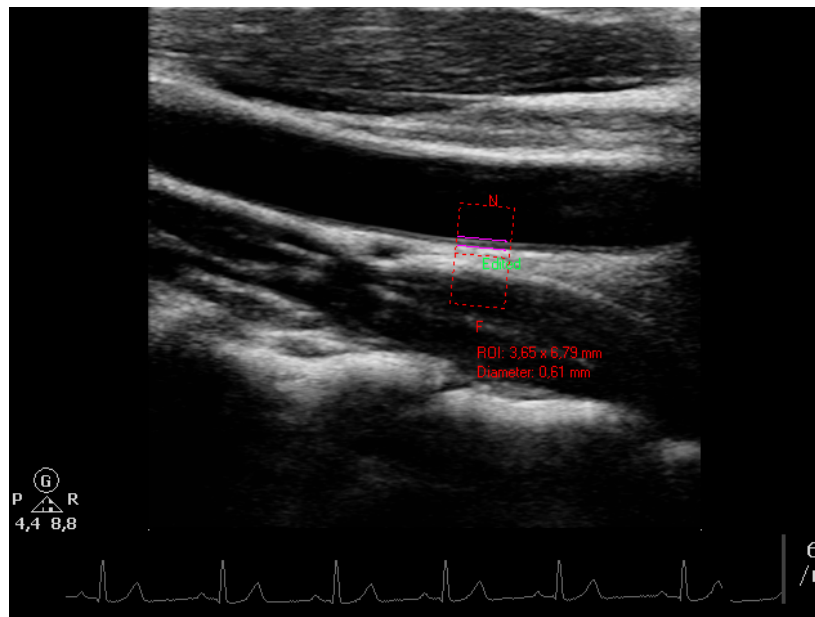


Abbildung 6 **Intima-Media-Dicke** (IMT). Gemessen wird der Abstand zwischen den violetten Markierungen, die sich auf der Intima-Lumen-Grenze und der Media-Adventitia-Grenze befinden. Hier beträgt die IMT 0,61 mm.

Echokardiografie

Eine Echokardiografie wurde zur Bestimmung der kardialen linksventrikulären Pumpfunktion anhand der Ejektionsfraktion durchgeführt.

3.5 Endovaskuläre Interventionstherapie der PAVK

Ziel ist es, durch die Beseitigung der Gefäßengstelle und der damit verbundenen verbesserten Perfusion in nachgeschalteten Versorgungsgebieten eine Steigerung der Gehstrecke und Lebensqualität zu ermöglichen. Hierdurch können wiederum weitere kardiovaskuläre Krankheiten vorgebeugt werden.

Die perkutane transluminale Angiografie wird unter Kontrastmittelgabe durchgeführt. Die arterielle Punktion der Femoral- oder Brachialarterie erfolgt in örtlicher Betäubung standardmäßig in der Seldinger-Technik mit einer

Punktionskanüle, über die ein Führungsdraht vorgeschoben wird. Über den Führungsdraht wird eine Gefäßschleuse in das Gefäß eingebracht. Nach Sondierung mittels atraumatischer Drähte stehen unterschiedliche Optionen der Revaskularisationsbehandlung zur Verfügung. Durch die Positionierung eines Ballons im Bereich der Gefäßstenose, wird die Engstelle durch das Aufblasen des Ballons für 2 Minuten erweitert und vorhandene Plaqueablagerungen mechanisch durch exzentrischen Druck an die Gefäßwand gepresst. Der PTA-Ballon wird nach der Dilatation wieder über den Führungskatheter entfernt.

Durch den zunehmenden Einsatz von medikamentenbeschichteten Ballons (DCB), die während der Aufdehnung der Gefäßstelle lokal den Wirkstoff Paclitaxel an die Gefäßwand abgeben, konnte im Vergleich zu unbeschichteten Ballonangioplastien eine längere Offenheitswahrscheinlichkeit gezeigt werden (Cassese et al., 2012).

Eine weitere Möglichkeit der endovaskulären Therapie ist das Einsetzen von Bare Metal Stents im Sinne von Gefäßstützen. Diese können im Bereich der Engstelle entweder selbstexpandierbar oder durch Aufblasen eines Ballons mit Druck an der luminalen Schicht an der Gefäßwand verankert werden. Durch unterschiedliche Material-Beschaffenheiten und Formen soll eine langfristige Stabilisierung der Gefäßwand gewährleistet werden. Auch Stents sind in medikamentenbeschichteten Versionen (DES) verfügbar (Jongkind et al., 2010; Laird et al., 2012; Ye et al., 2011).

Im Falle eines kompletten Gefäßverschlusses muss dieser erst mit einem Führungsdraht überwunden werden. Es stehen zur Rekanalisation mehrere Atherektomie-Methoden zur Verfügung. Bei der Rotationsthrombektomie werden endoluminal mithilfe eines kleinen rotierenden Bohrers die Plaque-Ablagerungen von der Gefäßwand mechanisch gelöst und in den Katheterkopf eingesogen, sodass sie aus dem Körper des Patienten entfernt werden können. Additiv stehen wiederum Stent- oder DCB-Verfahren zur Verfügung. Aufgrund der zu geringen Fallzahl wird auf die Atherektomie-Methoden nicht näher eingegangen (Lichtenberg, 2010).

3.6 Laborchemische Analysen

Blutentnahme

Die basale Blutentnahme erfolgte am Interventionstag aus der arteriellen Schleuse zu Beginn der Intervention im Katheterlabor. Am zweiten und dritten Untersuchungstag wurden die für die Studie erfassten Blutwerte gemeinsam mit dem internistischen Routinelabor mittels peripher venöser Punktion entnommen. Zusätzlich zu den Blutproben für das Zentrallabor wurden von jedem Studienpatienten je Beobachtungszeitpunkt eine weitere 7,5 ml-EDTA-Plasma-Monovette und eine 7,5 ml-Serum-Gel-Monovette für die Westdeutsche Biobank des Universitätsklinikums Essen entnommen, die diese für 10 Minuten bei + 4 °C und 3800 g zentrifugierte, aliquotierte und bei - 80 °C eingefroren lagerte. Diese Biobank-Proben wurden später im CardioScienceLab, dem kardiologischen Forschungslabor des Universitätsklinikums Essen, für die Durchführung verschiedener ELISA-Tests verwendet.

Laborchemische Analysen im Zentrallabor

Im Zentrallabor wurde für jeden Patienten ein Studienprofil entnommen. Hierzu zählen vor allem Parameter des Eisenhaushaltes, der Niere, des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, des Blutbildes, der Gerinnung, des Hormonhaushaltes, Elektrolyte, Entzündungsparameter, Herzenzyme und der Vitaminstatus. Eine Auflistung der einzelnen Parameter ist Tabelle 4 zu entnehmen.

Biochemische Bestimmung vaskulärer Marker

Zusätzlich wurden im *CardioScienceLab* mithilfe von *Enzyme-linked Immunosorbent Assays* (ELISA) biochemische Marker vaskulärer Erkrankungen quantitativ bestimmt.

Der oxidative Stress lässt sich anhand der Oxidation von LDL zu *oxidiertem LDL* (oxLDL) quantifizieren und ist entscheidend für die Schaumzellbildung und atherosklerotische Plaquebildung. Das stark atherogene oxidierte LDL ist messbar erhöht bei Patienten mit subklinischer Atherosklerose der Beinarterien, koronarer Herzkrankheit und metabolischem Syndrom und liefert einen guten Biomarker für die Endotheldysfunktion (Holvoet, 2004; Hulthe & Fagerberg, 2002).

Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) wird von Endothelzellen und glatten Muskelzellen der Gefäße sezerniert, interagiert an der Endotheloberfläche mit zirkulierenden Monozyten und spielt eine Rolle in der frühen Phase von Entzündungsprozessen und Atherogenese. Erhöhte MCP-1-Level sind unter anderem assoziiert mit Autoimmunerkrankungen, Atherosklerose und einigen Karzinomarten (Ellingsen et al., 2001; Kusano et al., 2004; Ohta et al., 2003).

Das Peptid *Endothelin-1* (ET-1) bewirkt als Gegenspieler des vasodilatativ wirksamen NO an den glatten Muskelzellen der Gefäßwand eine potente Vasokonstriktion, Inflammation, Zell-Proliferation und stimuliert die Thrombozyten-Aktivierung (Boulanger & Lüscher, 1990). ET-1 fördert die Entstehung und den Progress von Endotheldysfunktion, Atherosklerose, arterieller Hypertonie sowie von kardialen Erkrankungen. Entsprechend finden sich bei den genannten Erkrankungen erhöhte ET-1-Spiegel (Boulanger & Lüscher, 1990; Cardillo et al., 2002; Lüscher & Barton, 2000). Der Vasokonstriktor ET-1 wird durch endotheliales NO, Prostazyklin und ANP inhibiert. Eine medikamentöse Blockade des ET-A-Rezeptors führt zu einer verbesserten endothelabhängigen Vasodilatation (Boulanger & Lüscher, 1990; Cardillo et al., 2002; Lüscher & Barton, 2000).

Macrophage migration inhibitory factor (MIF) ist ein Zytokin, das durch die erhöhte Expression in atherosklerotischen Schaumzellen, Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Kardiomyozyten und Immunzellen die akute und chronische Inflammation, Tumorgenese, Angiogenese und Atherogenese fördert (Bach et al., 2009; Noels et al., 2009). Bei Hirntumoren korreliert die MIF-Expression mit einer erhöhten Gefäßdichte (Bach et al., 2009; Noels et al., 2009). Erhöhte Plasma-Level von MIF korrelierten bei Patienten mit terminaler Nierenerkrankung mit einer schlechteren Endothelfunktion, einer größeren myokardialen Schädigung und einer erhöhten Gefäßsteifigkeit (Rammos et al., 2013; Sobierajski et al., 2013).

Zuletzt ist das der Interleukin-1-Rezeptor-Familie zugehörige *Growth stimulation expressed gene 2* (ST-2) bei Patienten mit Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom erhöht und gilt als unabhängiger Prädiktor für das Mortalitätsrisiko (Eggers et al., 2010; Mueller et al., 2008).

Folgende ELISA-Kits wurden verwendet:

- Quantikine® ELISA Human CCL2/MCP-1 Immunoassay (R&D Systems, Abingdon, United Kingdom, DCP00)
- Quantikine® ELISA Endothelin-1 Immunoassay (R&D Systems, Abingdon, United Kingdom, DET100)
- Quantikine® ELISA Human MIF Immunoassay (R&D Systems, Abingdon, United Kingdom, DMF00B)
- Mercodia® Oxidized LDL ELISA (Mercodia AB, Uppsala, Schweden, 10-1143-01)
- Presage® ST2-Assay (Critical Diagnostics, San Diego, California, BC-1065E)

Die Versuche wurden strikt nach den Versuchsanleitungen der Hersteller durchgeführt und es wurden nur die vorgesehenen beiliegenden Chemikalien verwendet.

Die oben genannten ELISA-Kits unterschieden sich in ihren Verdünnungen, Inkubationszeiten, der Anzahl der Waschvorgänge und in den Wellenlängen der photometrischen Bestimmung.

Bei dem ELISA-Testprinzip werden die Proben und Standards in den entsprechenden Verdünnungsstufen in die Vertiefungen der Well-Platten pipettiert, wo es zu einer Bindung zwischen dem immobilen monoklonalen Antikörper mit seinem Substrat kommt. Eine vorgegebene Anzahl an Waschvorgängen löst die ungebundenen Substanzen. Es wird ein enzymgebundener polyklonaler Antikörper hinzugefügt, der wiederum eine Bindung mit dem Substrat eingeht. Nach erneutem Abwaschen aller ungebundenen Antikörper-Enzym-Komplexe, wird mithilfe einer Substratlösung ein Farbumschlag provoziert, der mit einer Stopplösung beendet wird (Rammos et al., 2013).

Die Quantifizierung des vaskulären Markers erfolgte abschließend durch eine photometrische Messung der optischen Dichte bei einer vorgegebenen Wellenlänge mithilfe des Photometers FLUOstar Omega der BMG LABTECH GmbH Ortenberg. Alle Waschvorgänge konnten mithilfe des Waschautomaten „Thermo Scientific Wellwash“ durchgeführt werden.

4 STATISTIK

Für die statistischen Analysen wurde die IBM SPSS-Software 23 für Microsoft Windows und Graph Pad Prism 7 eingesetzt.

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden das arithmetische Mittel \pm Standardabweichung (SD) oder die gültige Prozentangabe gewählt.

Die Unterschiede der Mittelwerte zwischen dem basalen Untersuchungstag, dem akuten Zeitpunkt nach der Intervention und dem Follow-up wurden durch den T-Test für verbundene Stichproben untersucht.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen wurden mit einem unverbundenen T-Test überprüft.

Die Korrelation zwischen zwei quantitativen Parametern wurden mittels univariater Analysen berechnet und die Ergebnisse als Pearson's Korrelationskoeffizient angegeben. Ein Korrelationskoeffizient von +1 gilt als perfekter linearer Zusammenhang, 0 bedeutet kein Zusammenhang, -1 gilt als perfekter invers linearer Zusammenhang. Ein Korrelationskoeffizient $> +0,5$ bzw. $< -0,5$ gilt als starke Korrelation.

Die Verteilung der Daten wurde mittels Chi-Quadrat-Test überprüft.

Ein alpha-Fehler $< 5\%$ galt als statistisch signifikant (p-Wert $< 0,05$).

5 ERGEBNISSE

5.1 Patientenkollektiv

Von den initial 50 eingeschlossenen Patienten erhielten 42 Patienten an 45 Gefäßen eine erfolgreiche Intervention, 5 Patienten erhielten eine diagnostische digitale Subtraktionsangiographie (DSA) und 3 Patienten mussten nach frustraner Intervention einer operativen Therapie zugeführt werden. Alle intervenierten Patienten konnten am Tag nach der Intervention (akut) erneut untersucht werden. Im Verlauf der Studie verstarben 3 Patienten, 3 weitere Patienten erschienen aus unbekanntem Gründen nicht zum Follow-up. Letztendlich lag zur Auswertung ein Datensatz für 36 Patienten mit 38 intervenierten Gefäßen vor. Von den 38 intervenierten Gefäßen betrug die Anzahl der Beckeninterventionen 14 und die der femoropoplitealen Interventionen 24. Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe mit 13 Patienten ohne PAVK untersucht.

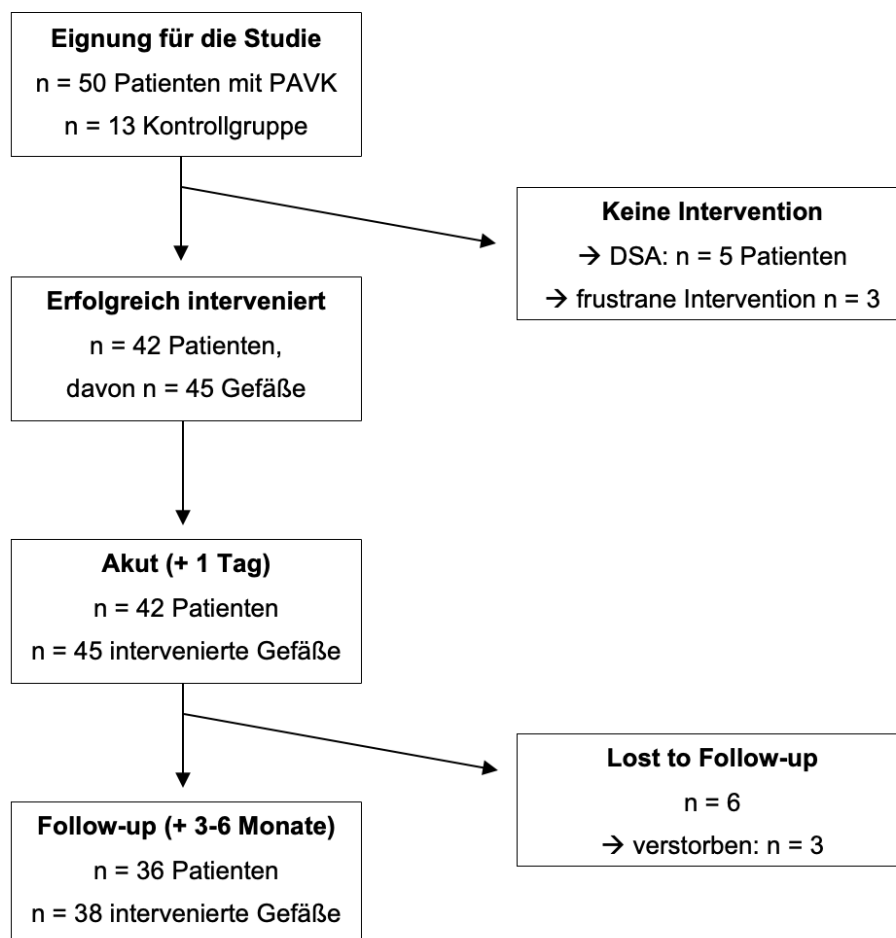


Abbildung 7 **Patientenkollektiv** (DSA = digitale Subtraktionsangiografie)

5.2 Basale klinische Patientencharakteristika

Demografische Daten, Risikofaktoren und Komorbiditäten

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug $70,3 \pm 9,9$ Jahre mit 34 % (n = 17) weiblichen und 66 % (n = 33) männlichen Patienten. Der jüngste Patient war 45 Jahre, der Älteste 90 Jahre alt. 72 % der Patienten waren zwischen 60 und 80 Jahren alt.

Die Kontrollgruppe umfasste 13 Patienten ohne diagnostizierte periphere arterielle Verschlusskrankheit mit einem mittleren Lebensalter von ca. $46,9 \pm 17,7$ Jahren. Hierfür standen Patienten und Mitarbeiter aus dem Westdeutschen Herz- und Gefäßzentrum der Universitätsmedizin Essen zur Verfügung.

Das Patientenkollektiv zeigte im Vergleich mit der Kontrollgruppe die typischen Risikofaktoren der PAVK, wie einen arteriellen Hypertonus (92 % vs. 54 %; p-Wert 0,0006), eine Hyperlipidämie (78 % vs. 62 %; p-Wert 0,2311) und einen Diabetes mellitus Typ 2 (42 % vs. 15 %; p-Wert 0,078).

76 % der Studienpopulation gab an, aktiv oder in der Vergangenheit Zigaretten konsumiert zu haben, während in der Kontrollgruppe 62 % Nichtraucher waren.

72 % der Studienpatienten wiesen zusätzlich zu ihrer peripheren Gefäßkrankheit auch eine koronare Herzkrankheit auf, 30 % der Patienten wiesen Folgeerkrankungen wie einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall auf (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Basale Patientencharakteristika: Demografische Daten, Risikofaktoren und Komorbiditäten der an PAVK erkrankten Studiengruppe und der nicht an PAVK erkrankten Kontrollgruppe (BMI = Body Mass Index; PTA = perkutane transluminale Angioplastie; PCI = perkutane Koronarintervention; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; Z.n. = Zustand nach)

PATIENTENCHARAKTERISTIKA		STUDIEN-GRUPPE	KONTROLL-GRUPPE	P-WERT
Anzahl		50	13	
Alter (a)		70,3 ± 9,9	46,8 ± 17,7	0,0001
Geschlecht	weiblich	17 (34%)	9 (69%)	0,0213
	männlich	33 (66%)	4 (31%)	0,0213
BMI (kg/m²)		27,2 ± 0,6	28,1 ± 2,3	0,6026
Arterielle Hypertonie		46 (92 %)	7 (54 %)	0,0006
Koronare Gefäßkrankheit		36 (72 %)	6 (46 %)	0,0805
Z. n. Myokardinfarkt		15 (30 %)	2 (15 %)	0,2978
Ejektionsfraktion	> 50 %	38 (83 %)	6 (67 %)	0,3697
	40-50 %	7 (15 %)	1 (11 %)	0,6317
	< 40 %	1 (2 %)	2 (22 %)	0,0149
Vorhofflimmern		7 (14 %)	0 (0 %)	0,1574
Hyperlipidämie		39 (78 %)	8 (62 %)	0,2311
Diabetes mellitus	Typ 1	1 (2 %)	1 (8 %)	0,3047
	Typ 2	21 (42 %)	2 (15 %)	0,0780
Apoplex		15 (30 %)	1 (8 %)	0,1029
Terminale Niereninsuffizienz		3 (6 %)	0 (0 %)	0,3736
COPD		12 (24 %)	1 (8 %)	0,2016
Nikotinkonsum	Aktiv	20 (40 %)	2 (15 %)	0,1003
	Ex-Raucher	18 (36 %)	3 (23 %)	0,3867
	Nichtraucher	12 (24 %)	8 (62 %)	0,0090
Angiologische Intervention	PTA in letzten 3 Monaten	15 (30 %)	0 (0 %)	0,0236
	Peripherer Bypass	7 (14 %)	0 (0 %)	0,1574
Koronare Intervention	PCI	31 (62 %)	9 (69 %)	0,6361
	Koronararterienbypass	6 (12 %)	0 (0 %)	0,1951

Basale Medikation

Bei der Erfassung der Medikation wurde das Hauptaugenmerk auf Antikoagulation, antithrombozytäre, lipidsenkende und antihypertensive Medikamente gelegt.

78 % der Studienpopulation erhielten im Vergleich mit der Kontrollgruppe bereits vor der Intervention eine Therapie mit Statinen (78 % vs. 46 %; p-Wert 0,0234),

88 % der Patienten nahmen bereits ASS ein (88 % vs. 31 %; p-Wert < 0,0001) und 38 % Clopidogrel (38 % vs. 15 %; p-Wert 0,1273) (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3 Basale Patientencharakteristika: Häufigkeitsvergleich der Medikation in der Studiengruppe und Kontrollgruppe vor der Intervention (ASS = Acetylsalicylsäure, NOAKS = neue orale Antikoagulantien, ACE = Angiotensin-Converting-Enzym)

MEDIKATION		STUDIEN-GRUPPE	KONTROLL-GRUPPE	P-WERT
Clopidogrel		19 (38 %)	2 (15 %)	0,1273
ASS		44 (88 %)	4 (31 %)	0,0001
Phenprocoumon		9 (18 %)	1 (8 %)	0,3730
NOAKs		2 (4 %)	2 (15 %)	0,1381
Statine		39 (78 %)	6 (46 %)	0,0234
ACE-Hemmer		32 (64 %)	8 (62 %)	0,8721
Sartane		11 (22 %)	2 (15 %)	0,6065
Betablocker		31 (62 %)	8 (62 %)	0,9761
Calcium-Kanal-Blocker		19 (38 %)	3 (23 %)	0,3225
Diuretika	Aldosteron-Antagonist	5 (10 %)	0 (0 %)	0,2415
	Thiazid-Diuretika	16 (32 %)	3 (23 %)	0,5399
	Schleifendiuretika	18 (36 %)	0 (0 %)	0,0099

Basale Laborparameter

Bei der Studienpopulation lag der basale Mittelwert für Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure und Glucose im Gegensatz zur Kontrollgruppe ohne PAVK oberhalb des vom Labor angegebenen Referenzbereichs. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren außerdem initial das Lipoprotein a, das C-reaktive Protein (CRP), das hoch sensitive CRP, die aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) und Fibrinogen bei den Erkrankten erhöht.

In beiden Gruppen waren zudem der HBA1c-Wert, das Troponin und das NT-pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP) erhöht.

Während der Mittelwert für das High-Density-Lipoprotein (HDL) bei der Patientengruppe nur knapp über dem Mindestwert lag, zeigte er bei der Kontrollgruppe bessere Werte. Eine detaillierte Übersicht über die Signifikanz der basalen Laborwerte zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4 Basale Patientencharakteristika: Laborparameter (MW ± SD).

KLINISCHES ROUTINELABOR	STUDIEN-GRUPPE	KONTROLL-GRUPPE	P-WERT
Natrium (mmol/l)	140 ± 4	140 ± 2	0,6560
Kalium (mmol/l)	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,2	0,8791
Phosphat (mg/dl)	3,4 ± 0,7	3,6 ± 0,4	0,5389
Eisen (µg/dl)	76 ± 36	85 ± 28	0,4001
Ferritin (µg/l)	136 ± 256	68 ± 77	0,3704
Transferrin (g/l)	2,4 ± 0,4	2,9 ± 0,4	0,0029
löslicher Transferrinrezeptor (mg/l)	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,5	0,9451
Gesamt-Eiweiß (g/dl)	6,6 ± 0,5	6,6 ± 1,8	0,8243
Albumin (g/dl)	4 ± 0,3	4,4 ± 0,3	0,0003
Kreatinin (mg/dl)	1,2 ± 0,8	0,9 ± 0,2	0,1507
Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73q)	54 ± 12	59 ± 3	0,0920
Harnstoff (mg/dl)	22 ± 13	14 ± 4	0,0198
Harnsäure (mg/dl)	7 ± 2	5,5 ± 1,5	0,0175
Glukose (mg/dl)	120 ± 46	95 ± 33	0,0908
HbA1c (%)	6,7 ± 1,3	5,8 ± 1	0,0310
Cholesterin (mg/dl)	178 ± 52	184 ± 31	0,7127
Triglyceride (mg/dl)	189 ± 120	154 ± 61	0,3153
High Density Lipoprotein (mg/dl)	43 ± 16	50 ± 14	0,1370
Low Density Lipoprotein (mg/dl)	106 ± 34	111 ± 28	0,6364
Lipoprotein a (mg/dl)	37 ± 47	16 ± 19	0,1257
Apolipoprotein A1 (mg/dl)	132 ± 25	144 ± 27	0,1259
Apolipoprotein B (mg/dl)	93 ± 22	88 ± 13	0,4665
C-reaktives Protein (mg/dl)	1,2 ± 1,1	0,9 ± 1	0,3750
hoch sensitives CRP (mg/dl)	0,76 ± 0,9	0,55 ± 0,9	0,4829
Procalcitonin (ng/ml)	0,05 ± 0,06	0,02 ± 0,003	0,0456
Interleukin-6 (pg/ml)	7,5 ± 8,2	4,2 ± 4,1	0,1960
Leukozyten /nl	7,4 ± 1,9	6,7 ± 2,3	0,2567
freies Hämoglobin (mg/dl)	11,7 ± 31	11,4 ± 7	0,9764
Haptoglobin (g/l)	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,5	0,1530
Hämopexin (g/l)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,3	0,6991
Hämoglobin (g/dl)	12,7 ± 1,7	13,6 ± 1,1	0,0834
Hämatokrit (l/l)	0,37 ± 0,04	0,39 ± 0,03	0,0542
Thrombozyten /nl	237 ± 74	251 ± 81	0,5482
Quick-Wert (%)	92 ± 18	96 ± 16	0,5020
aktivierte partielle Thromboplastinzeit (s)	37 ± 27	27 ± 3	0,1941
Fibrinogen (mg/dl)	369 ± 91	336 ± 76	0,4369
Homocystein (µmol/l)	15,2 ± 7	17,4 ± 14	0,4526
Creatinkinase (U/l)	96 ± 88	104 ± 44	0,7547
Myoglobin (µg/l)	86 ± 70	47 ± 26	0,0614
Troponin I (ng/l)	12,4 ± 22	12,7 ± 21	0,6274
Laktatdehydrogenase (U/l)	182 ± 37	210 ± 54	0,0378
Aspartat-Aminotransferase/GOT (U/l)	26 ± 14	24 ± 11	0,6872
Alanin-Aminotransferase/GPT (U/l)	24 ± 14	33 ± 16	0,0386
B-natriuretisches Peptid/BNP (pg/ml)	155 ± 175	51 ± 40	0,3159
NT-pro-BNP (pg/ml)	875 ± 1559	767 ± 1498	0,8299
TSH (mU/l)	1,5 ± 1,3	1,2 ± 0,6	0,5255
Triiodthyronin (pmol/l)	4,5 ± 0,9	4,7 ± 0,7	0,4306
Thyroxin (pmol/l)	14,9 ± 2,1	15,4 ± 2,5	0,5150
Vitamin B12 (pg/ml)	432 ± 262	306 ± 78	0,1069
Folsäure (ng/ml)	15 ± 20	16 ± 27	0,9498

Interventionscharakteristika

Es wurden 14 Interventionen der Beckengefäße (33 %) und 28 Interventionen der femoropoplitealen Gefäße (67 %) durchgeführt. Hierunter wiesen im Ermessen des Behandlers 67 % der Patienten eine schwere Kalzifizierung der Gefäße und 33 % eine moderate Kalzifizierung auf. Insgesamt wurden 22 Patienten (52 %) aufgrund einer totalen Okklusion rekanalisiert. Die Mehrzahl der Patienten hatte mit 74 % (n = 31) de-novo-Stenosen, in 11 Fällen (26 %) handelte es sich um Restenosen beziehungsweise In-Stent-Stenosen. Zur Behandlung der Engstellen kamen, wie oben beschrieben, verschiedene Methoden zum Einsatz: In 88 % (n = 34) der Interventionen wurden insgesamt 80 unbeschichtete Ballonkatheter im Sinne der PTA zur Erweiterung der Stenosen eingesetzt. Die kumulative Länge der verwendeten PTA-Ballons betrug im Mittelwert $151,4 \pm 113,5$ mm. Die minimale kumulative PTA-Länge betrug 40 mm, die maximale Länge 440 mm.

Medikamentenbeschichtete Ballons wurden in 64 % (n = 27) der Interventionen verwendet. Dabei kamen insgesamt 69 DCB-Produkte vom Typ Passeo-18-Lux® (Biotronik) zum Einsatz. Die kumulative Länge der eingesetzten DCBs betrug im Mittelwert 167 ± 109 mm mit einer minimalen kumulativen DCB-Länge von 40 mm und einer maximalen Länge von 380 mm.

In 50 % (n = 21) der Interventionen kamen insgesamt 28 Stents zum Einsatz mit einer kumulativen Länge von im Mittelwert $94,6 \pm 94,2$ mm, einer minimalen Stentgröße von 25 mm und einer maximalen kumulativen Stentgröße von 350 mm. Verwendet wurden dabei die Produkte Dynamic® (Biotronik), Supera™ (Abbott), FLEXIVE™ (Boston Scientific), EverFlex™ (Medtronic), BIOMIMICS 3D® (Vervan) und Innova™ (Boston Scientific).

Thrombektomieverfahren kamen in 19 Interventionen zum Einsatz. Dabei wurde in 21 % ROTAREX® der Straub Medical AG verwendet, HawkOne™ von Medtronic wurde in 5 % der Fälle verwendet und AngioJet™ und Jetstream™ von Boston Scientific fanden in 19 % Anwendung. Bei einem Patienten erfolgte außerdem eine Lysetherapie und bei einem Patienten wurde aufgrund einer Niereninsuffizienz unter Verzicht auf jodhaltiges Kontrastmittel eine CO₂-Angiographie durchgeführt. Die genauen Angaben zu den Interventionscharakteristika sind Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5 Interventionscharakteristika

INTERVENTIONSCHARAKTERISTIKA		
Dosisflächenprodukt ($\mu\text{Gy}/\text{m}^2$)		5304 \pm 10065
Durchleuchtungszeit (min)		18,9 \pm 10,9
Kontrastmittel (ml)		89,2 \pm 36,4
Diameter der Stenose (%)		90,7 \pm 11,6
Länge der Läsion (mm)		117 \pm 66
Referenzdurchmesser des Gefäßes (mm)		5,1 \pm 1,4
Lokalisation	Becken	14 (33 %)
	Femoropopliteal	28 (67 %)
Läsionstyp	De-novo	31 (74 %)
	Restenose / In-Stent-Stenose	11 (26 %)
Kalzifizierung	Moderat	14 (33 %)
	Schwer	28 (67 %)
Rekanalisation	Chronischer totaler Verschluss	22 (52 %)
Thrombektomiekatheter	ROTAREX®	9 (21 %)
	HawkOne™	2 (5 %)
	AngioJet™ / Jetstream™	8 (19 %)
Stent	Interventionen mit Stenteinsatz	21 (50 %)
	Totale Anzahl an Stents	28
	kumulative Länge der Stents (mm)	94,6 \pm 94,2
Medikamentenbeschichtete Ballons (DCB)	Interventionen mit DCB	27 (64 %)
	Totale Anzahl an DCB	69
	kumulative Länge der DCBs (mm)	167 \pm 109
Perkutane transluminale Angioplastie (PTA)	Interventionen mit PTA	37 (88 %)
	Totale Anzahl an PTA	80
	Kumulative Länge der PTA (mm)	151,4 \pm 113,5
TASC Becken	A	2 (14 %)
	B	7 (50 %)
	C	5 (36 %)
TASC Femoral	A	6 (20,7 %)
	B	6 (20,7 %)
	C	15 (51,7 %)
	D	2 (6,9 %)

Läsionscharakteristika

Interveniert wurden Läsionen unterschiedlicher Größen. Langstreckige Stenosen mit einer Länge von 100 bis 200 mm traten in 41 % der Fälle (n = 17) auf. 27 % der PAVK-Patienten (n = 11) hatten eine kurzstreckige Stenose mit einer Länge von unter 50 mm, 12 % (n = 5) eine Läsionslänge von 50 bis 100 mm und in 20 % der Fälle (n = 8) betrug die Gefäßstenose sogar über 200 mm.

Das interventionelle Verfahren wurde gemäß der Größe und des Schweregrades der Läsion gewählt.

5.3 Vergleich zwischen brachialer und femoraler FMD

In bisherigen Studien wurde zur Messung der flussvermittelten Vasodilatation die Brachialarterie verwendet. Es ist jedoch fraglich, ob sich jegliche lokale Effekte, die sich durch eine interventionelle Therapie der Beinarterien ergeben, auf die FMD der Armarterie messbar auswirken. Daher wurde zunächst innerhalb einer ersten Validierung die Messung der lokalen FMD an den Femoralarterien etabliert.

Zur Etablierung der Methode für die Messung der flussvermittelten Vasodilatation an den Femoralarterien wurde zunächst mithilfe eines ungepaarten T-Tests untersucht, ob signifikante Unterschiede zwischen der Studien- und Kontrollgruppe vorlagen.

Wie auf Grundlage von Vorläuferstudien zu erwarten, waren die brachial gemessenen FMD-Werte in der an PAVK-erkrankten Population signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ohne PAVK ($4,28 \pm 0,96$ % vs. $10,6 \pm 1,7$ %; p-Wert $< 0,001$) (Heiss et al., 2005).

Dasselbe Ergebnis boten auch die Messungen an den Femoralarterien: die FMD der AFS war bei den PAVK-Patienten signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (rechts $3,72 \pm 1$ % vs. $9,34 \pm 2,3$ % und links $3,84 \pm 1$ % vs. $8,91 \pm 1,4$ %; p-Wert $< 0,001$).

Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass die FMD sowohl am Arm als auch am Bein bei PAVK-Patienten messbar niedriger ist als bei Patienten ohne PAVK.

Die FMD an der Femoralarterie und der Brachialarterie korrelieren sowohl in der Studiengruppe ($r = 0,4$) als auch in der Kontrollgruppe ($r = 0,7$) miteinander. Es ist also davon auszugehen, dass die Messung der FMD an der Femoralarterie der

bereits etablierten Messung der FMD an der Brachialarterie gleichwertig ist (siehe Abb. 8).

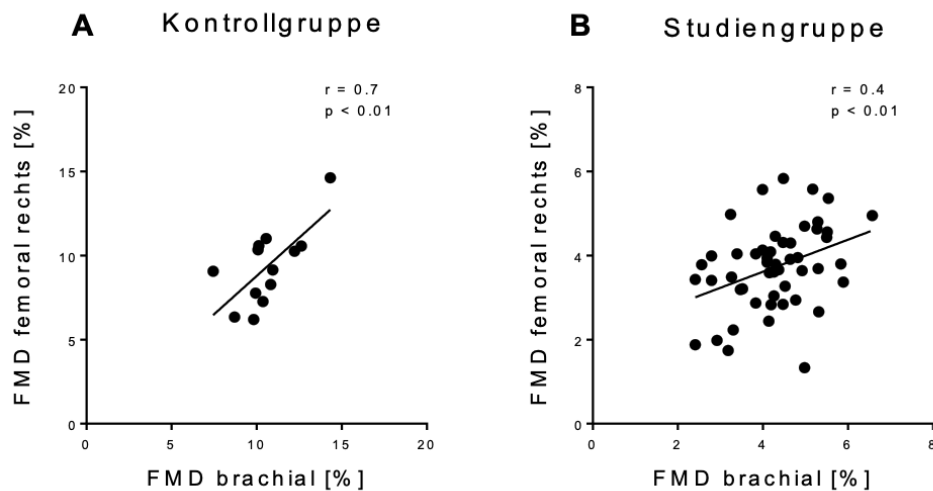


Abbildung 8 **Vergleich der brachialen und femoralen FMD.** Die Abbildung zeigt die Korrelation zwischen der FMD (flussvermittelte Vasodilatation), gemessen an der A. brachialis und der rechten A. femoralis, (A) für die Kontrollgruppe ohne PAVK ($r = 0,7$) und (B) die an PAVK erkrankte Studiengruppe ($r = 0,4$).

Auch die basalen ABI-Werte ($1,0 \pm 0,1$ vs. $0,8 \pm 0,4$; p-Wert $< 0,01$) und TBI-Messungen ($0,9 \pm 0,1$ vs. $0,7 \pm 0,3$; p-Wert $< 0,01$) waren bei der erkrankten Studienpopulation signifikant geringer als in der Kontrollgruppe.

Die IMT wurde bei der PAVK-Gruppe signifikant dicker als in der Kontrollgruppe bemessen ($0,77 \pm 0,1$ mm vs. $0,97 \pm 0,12$ mm; p-Wert $< 0,001$).

Der transkutane Sauerstoffpartialdruck hingegen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Erkrankten und Gesunden (48 ± 21 mmHg vs. 44 ± 16 mmHg; p-Wert $> 0,4$).

5.4 Akuter Einfluss der interventionellen Strategie auf die Gefäßfunktion

Akute Verbesserung der lokalen Endothelfunktion

Am Folgetag nach der Intervention zeigte sich akut eine signifikante Verbesserung der lokalen FMD am intervenierten Femoralgefäß ($3,7 \pm 1,1$ % vs. 4 ± 1 %; $n = 44$; p-Wert $0,02$). Die systemische FMD brachte hingegen akut keine signifikante Verbesserung hervor (brachial $4,3 \pm 1$ % vs. $4,5 \pm 1$ %, p-Wert $0,14$; Kontrolle $3,9 \pm 1$ % auf 4 ± 1 %, p-Wert $0,26$).

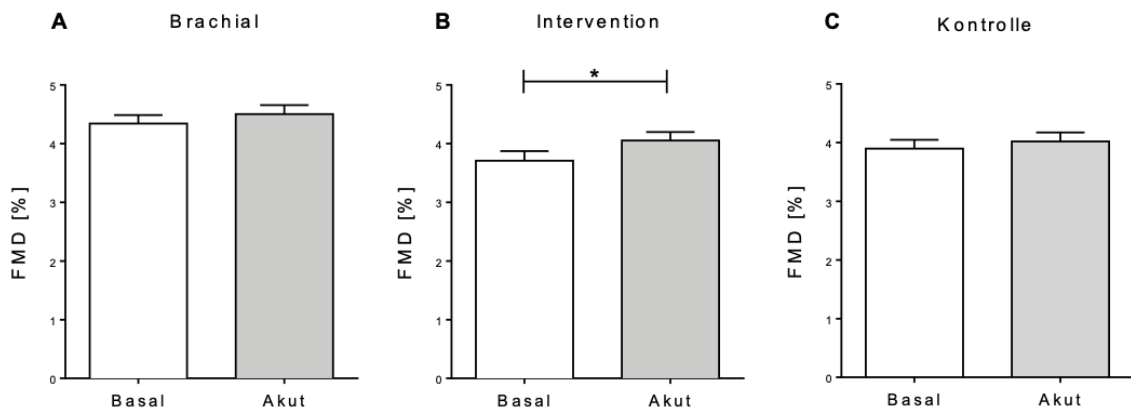


Abbildung 9 **Akute Verbesserung der lokalen flussvermittelten Vasodilatation (FMD)** an der intervenierten A. femoralis (B). Keine signifikante Verbesserung der systemischen FMD, gemessen an der A. brachialis (A) sowie an der nicht intervenierten A. femoralis (C).

Die prozentuale FMD des intervenierten Gefäßes zeigte also als einziges bereits akut nach der Intervention eine Verbesserung (p-Wert 0,02) und auch nach 6 Monaten blieb die signifikante Verbesserung der Endothelfunktion (p-Wert 0,01) erhalten.

Unterdessen kam es erst im Verlauf nach 6 Monaten zu einer systemischen Verbesserung der FMD am nicht intervenierten kontralateralen Kontrollgefäß (p-Wert 0,03) und brachial (p-Wert 0,01).

Dabei verhielt sich das Ausmaß der FMD-Änderung (Delta-FMD) an den einzelnen Gefäßen für den Vergleich des Interventions- und Kontrollgefäßes (p-Wert 0,23) sowie zwischen Interventions- und Brachialgefäß (p-Wert 0,47) nicht signifikant unterschiedlich. Die Delta-FMD berechnet sich aus der Differenz zwischen der FMD im Follow-up und der basalen FMD für die jeweiligen Gefäße.

Akute Verbesserung der makrovaskulären Perfusion

Bereits akut nach der Intervention fiel eine signifikante Verbesserung des ABI an der intervenierten Extremität ($0,7 \pm 0,4$ vs. $0,9 \pm 0,3$; p-Wert < 0,05) auf.

Bei gleichzeitig ausbleibender Verbesserung am nicht intervenierten Kontrollgefäß ($0,8 \pm 0,3$ vs. $0,8 \pm 0,3$; p-Wert 0,66) suggeriert dies eine verbesserte makrovaskuläre Perfusion durch die Intervention.

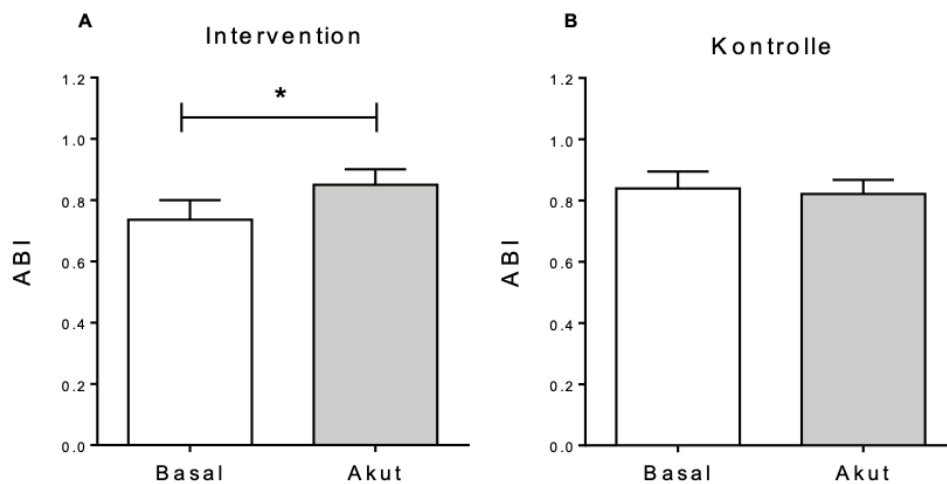


Abbildung 10 **Akute postinterventionelle Verbesserung des Ankle-Brachial-Index (ABI)** an der intervenierten Extremität (A) im Vergleich zur nicht intervenierten Kontrollextremität (B).

Akute Steigerung der mikrovaskulären Funktion

Die reaktive Hyperämie konnte akut nach der Intervention lokal signifikant gesteigert werden (890 ± 92 vs. 1322 ± 154 ; p-Wert 0,23), während sich am nicht intervenierten Kontrollgefäß sowie an der A. brachialis keine signifikanten Änderungen ergaben. Die lokale Steigerung der reaktiven Hyperämie suggeriert eine akute Verbesserung der Mikrozirkulation in der intervenierten Extremität.

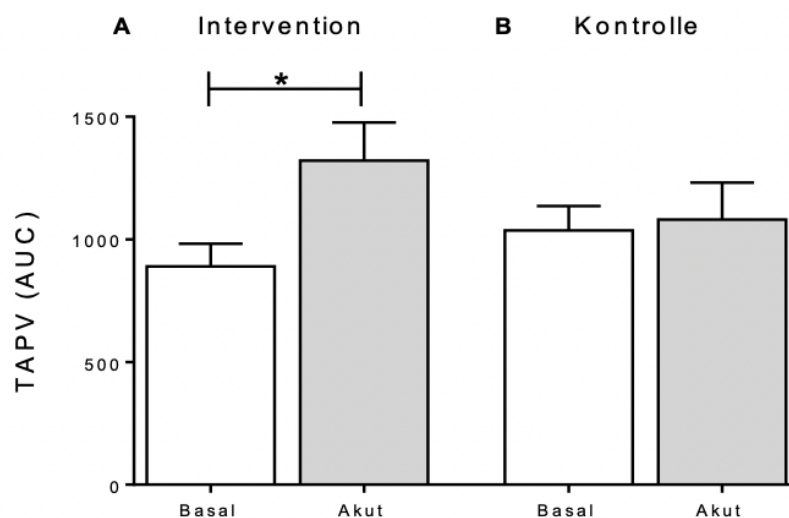


Abbildung 11 **Akute Steigerung der reaktiven Hyperämie in der intervenierten Extremität (A)**. Die Kontrollextremität bleibt unverändert (B). Die reaktive Hyperämie wird mittels Dopplerflussmessung anhand der Area under the curve (AUC) der über die Zeit gemittelten Flussgeschwindigkeit (TAPV) kalkuliert.

Weitere funktionsdiagnostische Auswirkungen

Akut postinterventionell änderte sich der TBI sowohl in der Interventionsgruppe (n = 19; p-Wert 0,18) als auch in der Kontrollgruppe (n = 20; p-Wert 0,44) nicht signifikant. Der tcpO₂-Wert wies ebenfalls sowohl an der intervenierten (p-Wert 0,52) als auch an der nicht intervenierten unteren Extremität (p-Wert 0,75) keine signifikanten akuten Veränderungen auf. Auch die Intima-Media Dicke unterschied sich am Tag nach der Intervention nicht signifikant von den Ausgangsmessungen (0,97 ± 0,12 mm vs. 0,96 ± 0,12 mm; p-Wert 0,61).

Die Gehstrecke verlängerte sich bereits akut nach der Intervention signifikant um durchschnittlich 36 ± 82 m (104 ± 62 m vs. 140 ± 82 m; p-Wert < 0,01).

Auch die ABI-Messung nach der Belastung zeigte akut nach der Intervention eine signifikante Verbesserung am intervenierten Bein (0,4 ± 0,2 vs. 0,7 ± 0,3; n = 11; p-Wert 0,005) im Gegensatz zur Kontroll Extremität (0,6 ± 0,3 vs. 0,5 ± 0,2; n = 11; p-Wert 0,45).

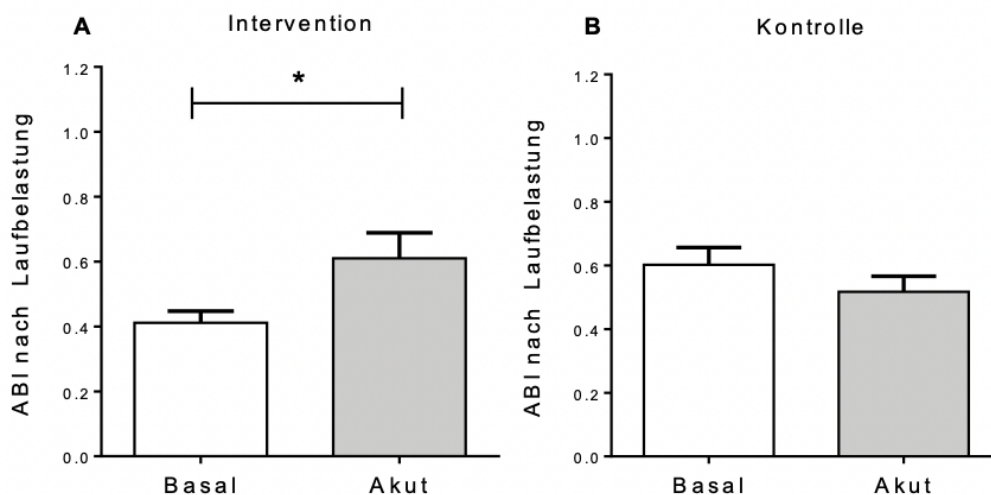


Abbildung 12 **Akute Verbesserung des Ankle-Brachial-Index (ABI) nach der Laufbelastung** an der intervenierten unteren Extremität (A) im Gegensatz zur Kontroll Extremität (B).

Akute Laborwertveränderungen

Im Sinne einer akuten inflammatorischen Reaktion stiegen akut nach der Intervention das C-reaktive Protein (1,03 ± 0,95 mg/dl vs. 2,24 ± 1,9 mg/dl; p-Wert < 0,0001), das sensitive CRP (0,72 ± 0,88 mg/dl vs. 1,83 ± 1,8 mg/dl; p-Wert < 0,0001), Interleukin-6 (6,73 ± 5,9 pg/ml vs. 16,08 ± 17,9 pg/ml; p-Wert < 0,001), die Leukozytenanzahl (7,3 ± 1,7 pro nl vs. 8,3 ± 2,2 pro nl; p-Wert < 0,001) und

Fibrinogen als „Akute-Phase-Protein“ (350 ± 123 mg/dl vs. 417 ± 89 mg/dl; p-Wert $< 0,0001$) signifikant an.

Das Kreatinin stieg postinterventionell akut an ($1,29 \pm 0,8$ mg/dl vs. $1,43 \pm 1$ mg/dl; p-Wert 0,03), während die GFR akut sank (52 ± 12 ml/min vs. 50 ± 14 ml/min; p-Wert $< 0,01$) und der Hämoglobin-Wert abfiel ($12,7 \pm 1,9$ g/dl auf $12,3 \pm 1,8$ g/dl; p-Wert $< 0,01$).

Das kardiale Troponin I ($13,1 \pm 23,5$ µg/l vs. $14 \pm 25,5$ µg/l; p-Wert 0,34) und das NT-pro-BNP (1118 ± 2039 ng/l vs. 1286 ± 2512 ng/l; p-Wert 0,1849) zeigten keine signifikanten Veränderungen.

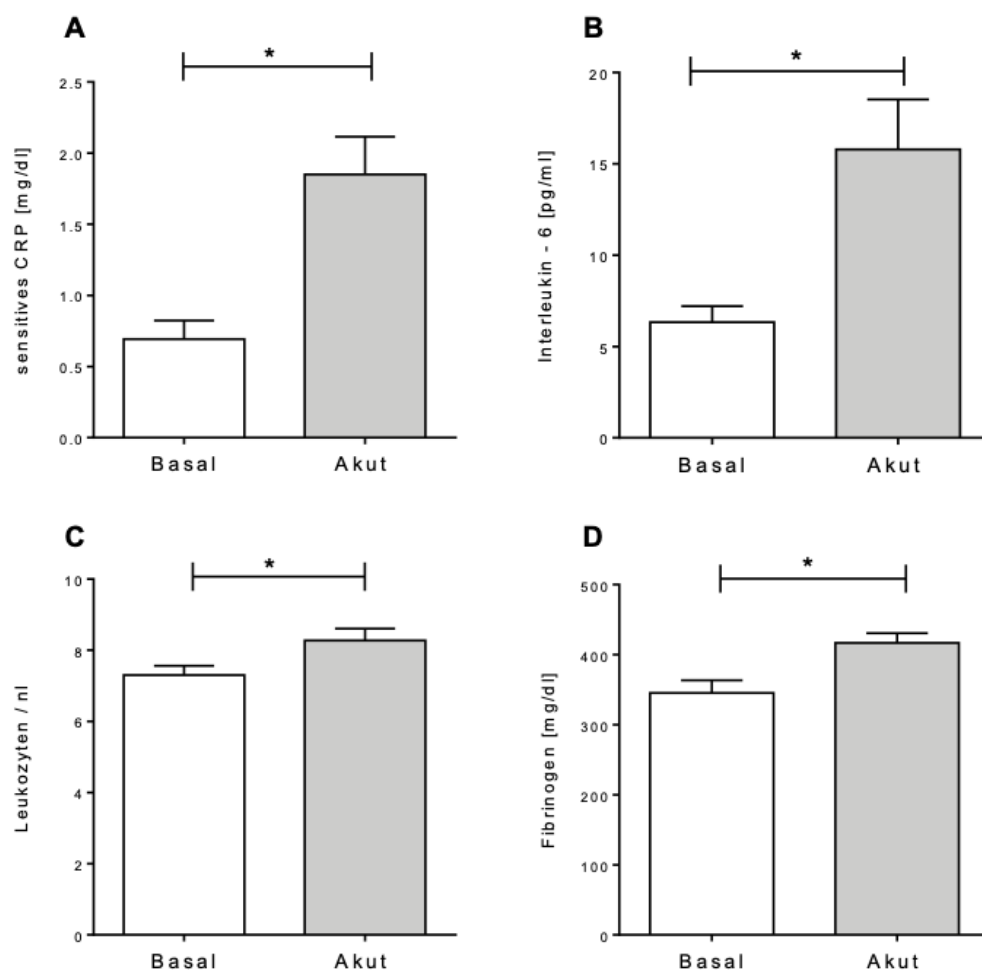


Abbildung 13 **Akute inflammatorische Reaktion.** Signifikanter Anstieg des sensitiven C-reaktiven Proteins (A), Interleukin-6 (B), der Leukozyten (C) und des Fibrinogens (D).

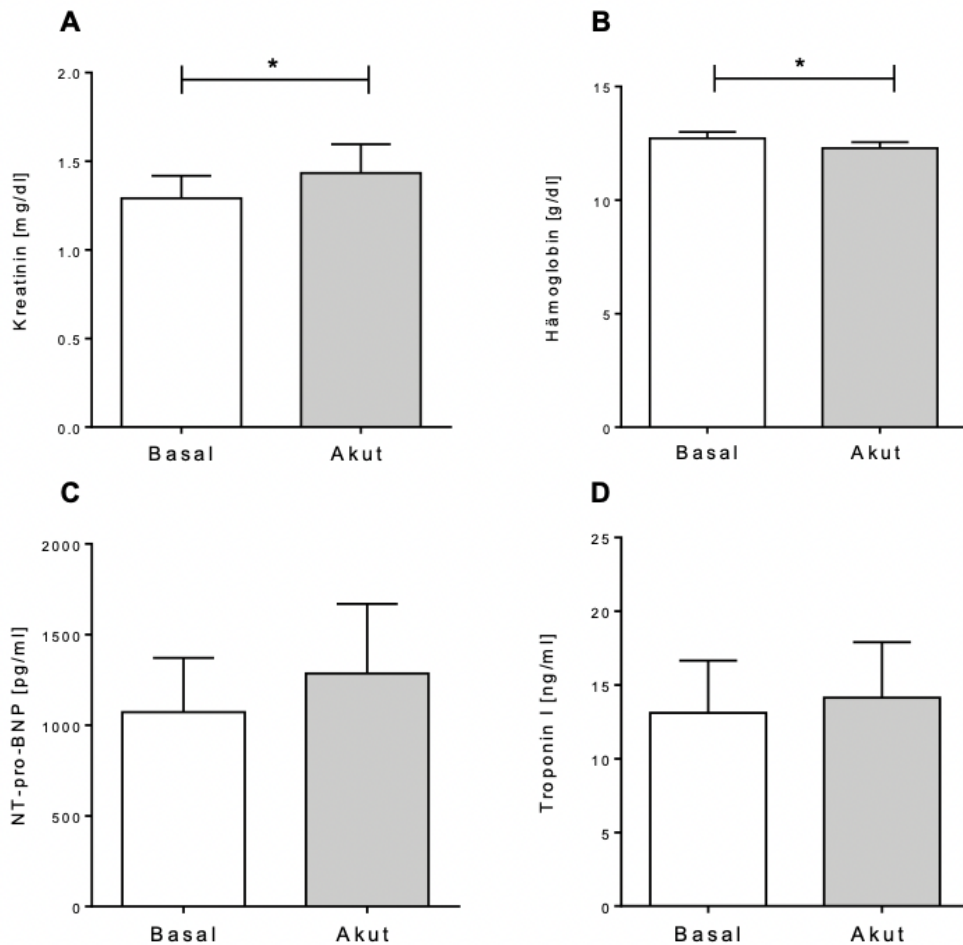


Abbildung 14 **Akute Beeinflussung renaler und kardialer Parameter.** Signifikanter Anstieg des Kreatinins (A), signifikanter Abfall des Hämoglobins (B) akut postinterventionell. Keine signifikanten Veränderungen des NT-pro BNP (C) und Troponin I (D).

5.5 Langfristiger Einfluss der interventionellen Strategie auf die Gefäßfunktion

Verbesserung der klinischen Symptomatik

Postinterventionell wurde langfristig anhand der Fontaine-Klassifikation ein verbesserter klinischer Status der Patienten festgestellt (p-Wert < 0,0001). Zu Beginn der Studie waren noch 18 % der Patienten dem Stadium IV zugeteilt, nach 6 Monaten nur noch 5,1 %. Der Anteil im Stadium III verringerte sich von 16 % auf 7,7 % und das Stadium IIb, das mit 66 % den größten Anteil ausmachte, beinhaltete nach 6 Monaten nur noch 56,4 %, während dem Stadium I im Follow-up 7,7 % und dem Stadium IIa 23,1 % zuteilwurden.

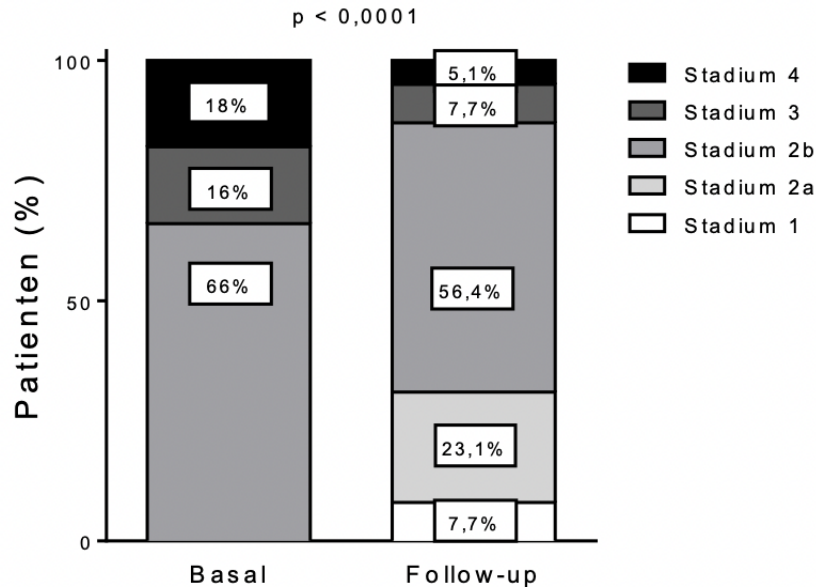


Abbildung 15 **Fontaine-Klassifikation** basal (n = 50) und im Follow-up (n = 39). 6 Monate nach der Intervention (Follow-up) konnte anhand der Fontaine-Klassifikation eine klinische Verbesserung der Symptomatik gezeigt werden. Die Verteilung der Patienten in den Fontaine-Stadien verschob sich in Richtung weniger schwerwiegende Stadien (p-Wert < 0,0001).

Auch in der Rutherford-Klassifikation zeigte sich postinterventionell eine klinische Verbesserung (p-Wert < 0,0001). 6 Monate nach der Intervention befand sich von initial 10 % kein Patient mehr im Stadium 6. Auch der Anteil der Patienten im Stadium 5 verringerte sich von initial 8 % auf 5,1 %, im Stadium 4 von 16 % auf 7,7 % und im Stadium 3 von 24 % auf 10,3 %. Das Stadium 2 war mit 42 % basal und 41 % nach der Intervention konstant vertreten, während 7,7 % der Patienten das Stadium 0 erreichten und 28,2 % in das Stadium 1 aufstiegen.

Änderung der Medikation

Obwohl die lipidsenkende und antihypertensive Medikation während des Aufenthaltes intensiviert wurde, änderte sich die Häufigkeitsverteilung der oben beschriebenen Medikamenteneinnahme nach der Intervention nicht signifikant. Nach der Intervention erhielten die Patienten eine duale antithrombozytäre Therapie mit ASS und Clopidogrel für mindestens einen Monat.

Chronische Verbesserung der lokalen und systemischen Endothelfunktion

Die FMD verbesserte sich langfristig zum Zeitpunkt des Follow-up verglichen mit den basalen Messwerten in allen Gefäßen, sowohl systemisch als auch lokal.

Die brachial gemessene FMD verbesserte sich von basal $4,3 \pm 0,99$ % auf $4,7 \pm 0,96$ %; p-Wert 0,01.

Die lokale FMD an der intervenierten AFS verbesserte sich von $3,7 \pm 1,12$ % auf $4,2 \pm 0,76$ %; p-Wert 0,01.

Die Kontroll-FMD an der nicht intervenierten AFS verbesserte sich von basal $3,9$ % $\pm 0,99$ auf $4,4$ % $\pm 0,96$; p-Wert 0,03.

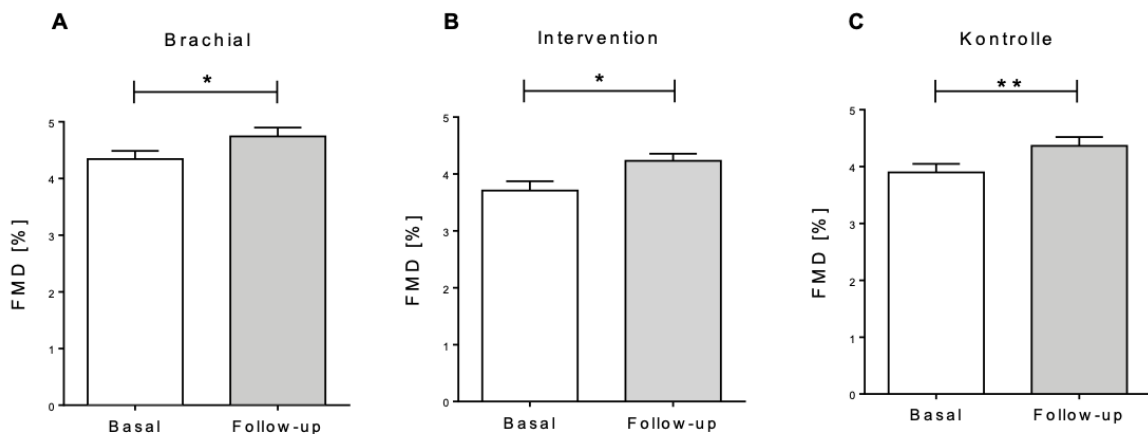


Abbildung 16 **Chronische Verbesserung der flussvermittelten Vasodilatation (FMD) systemisch und lokal.** Sowohl lokal an der (B) intervenierten A. femoralis superficialis (Intervention; *p-Wert 0,01) als auch systemisch an der (A) A. brachialis (Brachial; *p-Wert 0,01) und an der (C) nicht intervenierten A. femoralis superficialis (Kontrolle; **p-Wert 0,03) verbesserte sich die FMD im Verlauf signifikant.

Die Delta-FMD war sowohl für den Vergleich des Interventions- mit dem Kontrollgefäß (p-Wert 0,99) als auch für den Vergleich von Interventions- mit dem Brachialgefäß (p-Wert 0,66) nicht signifikant unterschiedlich. Demnach ist am ehesten von einer langfristig ubiquitär gleichförmigen FMD-Änderung auszugehen.

Chronische Verbesserung der makrovaskulären Perfusion

Auch die im langfristigen Verlauf gemessenen ABI-Werte haben sich am intervenierten Bein signifikant verbessert (basal $0,8 \pm 0,4$ vs. $0,9 \pm 0,4$; p-Wert $< 0,01$). Dies weist auf eine klinisch relevante chronische Verbesserung der makrovaskulären Perfusion hin.

Im Gegensatz dazu konnte keine dauerhaft signifikante Verbesserung des ABI am nicht intervenierten Bein festgestellt werden (basal $0,9 \pm 0,34$ auf $0,9 \pm 0,45$; p-Wert 0,63). Von der Auswertung ausgeschlossen wurden hierbei Patienten mit einem falsch-hohen ABI, beispielsweise durch eine Mediasklerose.

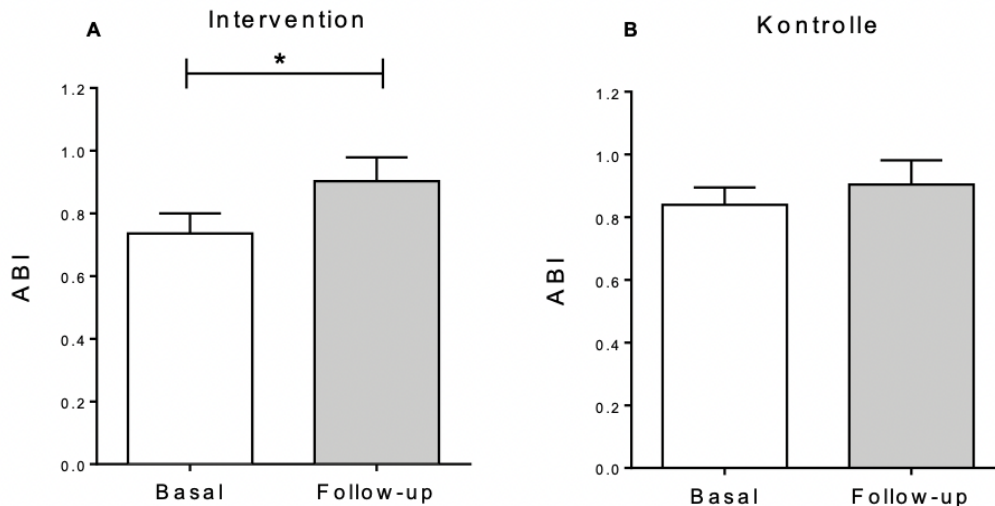


Abbildung 17 **Chronische Verbesserung des Ankle-Brachial-Index (ABI)** und damit der makrovaskulären Perfusion lokal an der (A) intervenierten Extremität (Intervention, p-Wert < 0,01). Im Gegensatz dazu blieb eine signifikante Verbesserung an der (B) nicht intervenierten Kontroll Extremität (Kontrolle, p-Wert 0,63) aus.

Anhaltende Steigerung der mikrovaskulären Funktion

Die starke Beschleunigung der Flussgeschwindigkeit als Reaktion auf die Aufhebung der Ischämie zeigte ihren Peak 20 Sekunden nach der Deflation der Manschette und ist ein maßgebliches Merkmal der reaktiven Hyperämie. Die flussvermittelte Vasodilatation zeigt sich in Bezug auf die Scherkraftinduktion durch die reaktive Hyperämie zeitlich leicht verzögert.

Hierbei ergab sich langfristig für das intervenierte Bein eine signifikante Steigerung der reaktiven Hyperämie (890 ± 92 vs. 1201 ± 150 ; p-Wert < 0,05), während das nicht intervenierte Kontrollgefäß sowie die A. brachialis keine signifikante Änderung zeigte. Die Steigerung der reaktiven Hyperämie suggeriert eine chronische Verbesserung der Mikrozirkulation in der intervenierten Extremität.

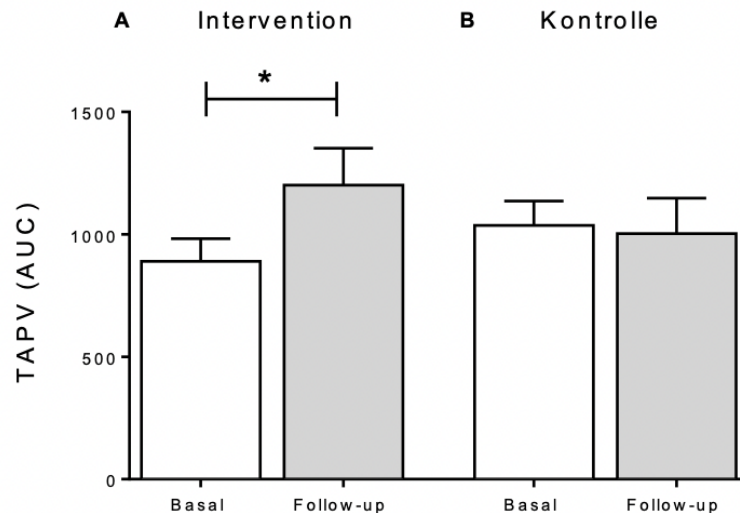


Abbildung 18 **Chronische Steigerung der reaktiven Hyperämie** an der intervenierten Extremität (A) suggeriert eine chronische Verbesserung der Mikrozirkulation (p-Wert < 0,05), während die Mikrozirkulation der Kontrollextremität (B) unverändert bleibt (p-Wert < 0,05). Die reaktive Hyperämie wird mittels Dopplerflussmessung anhand der Area under the curve (AUC) der über die Zeit gemittelten Flussgeschwindigkeit (TAPV) kalkuliert.

Weitere funktionsdiagnostische Auswirkungen

Der TBI zeigte im Follow-up an der intervenierten (n = 13; p-Wert 0,06) und an der nicht intervenierten unteren Extremität (p-Wert 0,19) keinen signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten. Auch der tcpO₂-Wert wies an der intervenierten (n = 20; p-Wert 0,465) und an der nicht intervenierten unteren Extremität (p-Wert 0,94) keine signifikanten Veränderungen auf. Die Intima-Media-Dicke zeigte ebenfalls im Vergleich zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe keinen Unterschied (0,96 ± 0,1 mm vs. 1,0 ± 0,53 mm; p-Wert 0,39).

Eine signifikant verlängerte Gehstrecke um durchschnittlich 38 ± 88 m konnte 6 Monate nach der Intervention bei einer initialen mittleren Gehstrecke von 97 ± 60 m gemessen werden (p-Wert 0,03). Die verlängerte Gehstrecke verbesserte anamnestisch die Lebensqualität und Alltagskompetenz der Patienten deutlich.

Auch die ABI-Messung nach der Belastung auf dem Laufband konnte langfristig nach der Intervention signifikant am intervenierten Bein verbessert werden (0,4 ± 0,16 vs. 0,7 ± 0,25; p-Wert 0,001). An der Kontrollextremität hingegen war keine signifikante Änderung zu beobachten.

Nitroglycerinvermittelte Vasodilatation der Femoralarterien

Es konnte gezeigt werden, dass die NMD-Methode, die am dritten Untersuchungstag durchgeführt wurde, auch an den Femoralarterien durchgeführt werden kann. Die NMD unterschied sich hierbei am jeweiligen Gefäß signifikant von der am selben Tag gemessenen endogenen FMD ($n = 30$; p -Wert $< 0,0001$; Intervention: NMD $8,3 \pm 2,2$ % vs. FMD $4,2 \pm 0,76$ %; Kontrolle: NMD $8 \pm 2,3$ % vs. FMD $4,4 \pm 0,96$ %; Brachial: NMD 9 ± 2 % vs. FMD $4,7 \pm 0,96$ %).

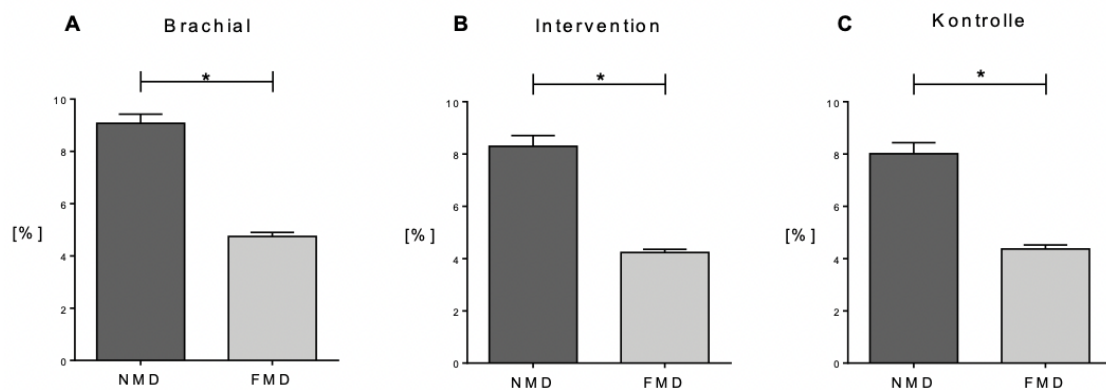


Abbildung 19 **Endothelunabhängige Nitroglycerin-vermittelte Vasodilatation (NMD)**. Die gemessene maximale Vasodilatation durch exogen zugeführtes Nitroglycerin ist in allen gemessenen Gefäßen, (A) A. brachialis, (B) interveniertes Femoralgefäß (Intervention) und (C) nicht interveniertes Femoralgefäß (Kontrolle), signifikant unterschiedlich zur endogenen flussvermittelten Vasodilatation (FMD). Die NMD-Methode kann nicht nur brachial durchgeführt werden, sondern auch an der A. femoralis superficialis.

Die NMD der drei Gefäße wurde auch untereinander verglichen. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

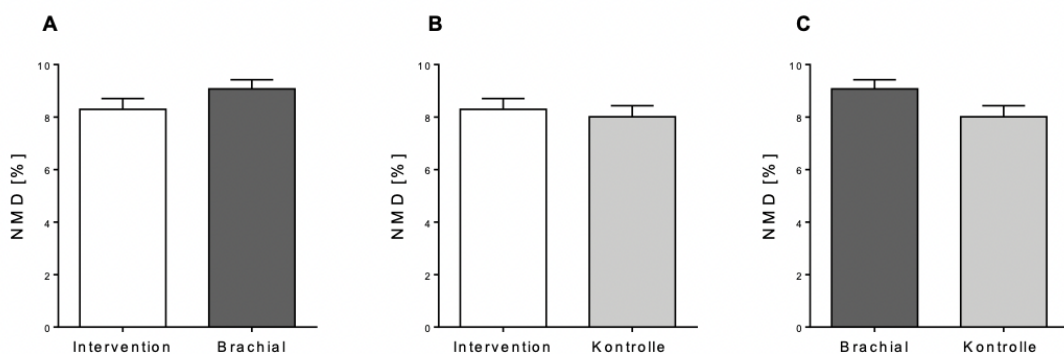


Abbildung 20 **Keine signifikanten Unterschiede der Nitroglycerin vermittelten Vasodilatation (NMD)**. Vergleich brachial (A und C), an der intervenierten Extremität (A und B) und der Kontroll Extremität (B und C).

Anhaltende Laborwertveränderungen der Lipide

Langfristige Laborwertveränderungen wurden in den Lipid-Werten beobachtet. Das LDL sank (basal 100 ± 32 mg/dl vs. Follow-up 90 ± 28 mg/dl; p-Wert 0,04) und das Apolipoprotein A1 stieg an (basal 136 ± 28 mg/dl vs. Follow-up 144 ± 27 mg/dl; p-Wert 0,04). Das Lipoprotein a stieg zwar akut an (basal 43 ± 55 mg/dl vs. akut 48 ± 66 mg/dl; p-Wert 0,04), zeigte langfristig jedoch keine signifikanten Auswirkungen. Das Gesamtcholesterin zeigte keine signifikanten Änderungen.

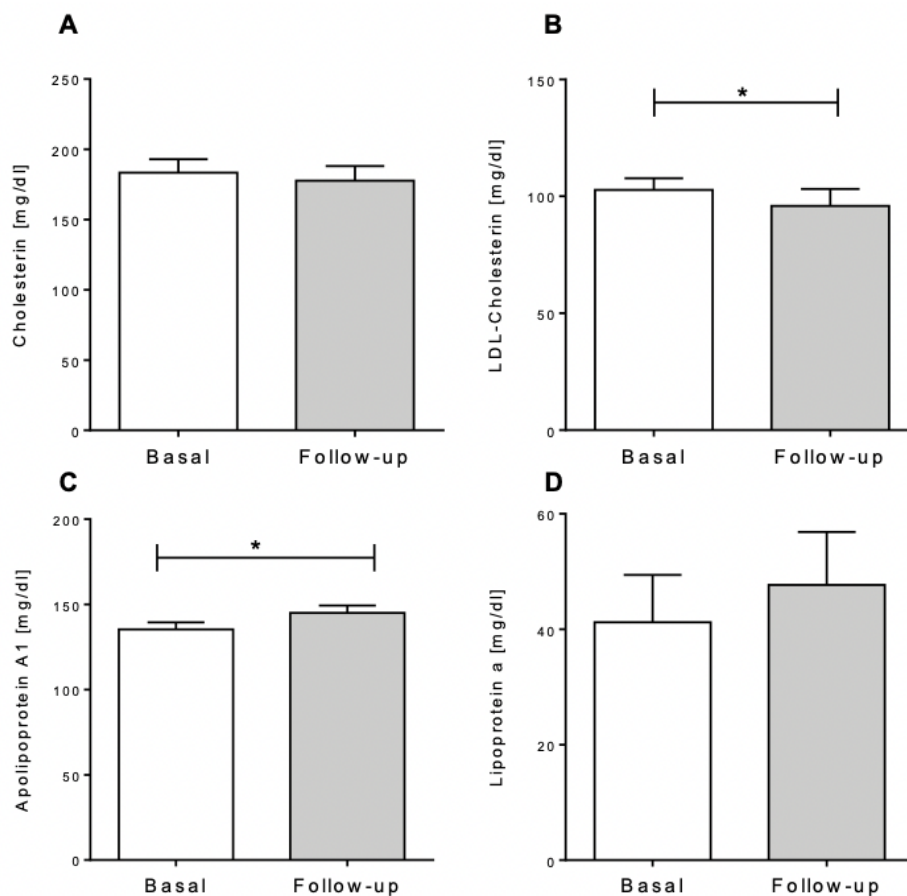


Abbildung 21 **Langfristige Laborwertveränderungen der Lipide.** Signifikante Senkung des LDL-Cholesterins (B) und signifikanter Anstieg des Apolipoproteins A1 (C) im Follow-up. Keine signifikante Veränderung im Gesamtcholesterin (A) und Lipoprotein a (D).

Inflammatorische Marker wiesen langfristig im Gegensatz zur akuten inflammatorischen Reaktion auf die Intervention keine relevanten Auffälligkeiten auf. Auffällig war lediglich ein langfristig signifikanter Anstieg des Homocystein ($15,6 \pm 8,2$ μ mol/l vs. $18,1 \pm 8,7$ μ mol/l; p-Wert 0,004). Auch das kardiale Troponin und NT-pro-BNP veränderten sich im Verlauf nicht signifikant.

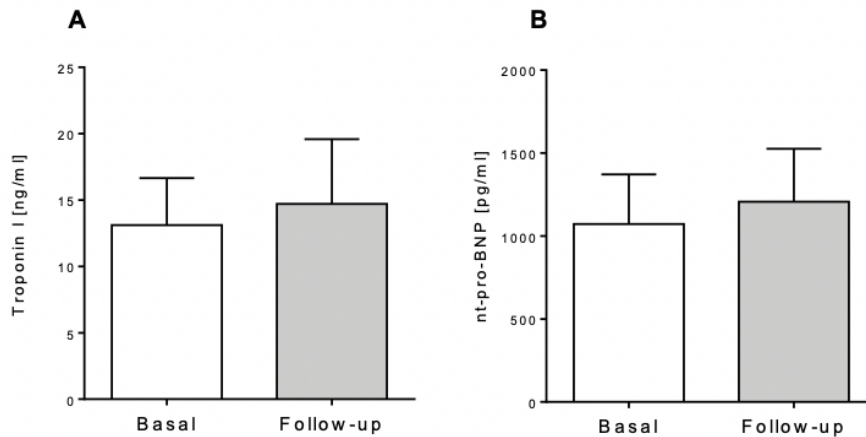


Abbildung 22 **Langfristig keine Laborwertveränderungen der kardialen Marker** Troponin I (A) und Nt-pro-BNP (B).

Auch anhand der zusätzlich gemessenen Gefäßparameter konnten keine signifikanten Unterschiede nach der Gefäßintervention festgestellt werden. Die Konzentration des Endothelin-1 und ST-2 sank, das MCP-1 stieg insgesamt etwas an und die MIF-Konzentration veränderte sich über die Zeit kaum.

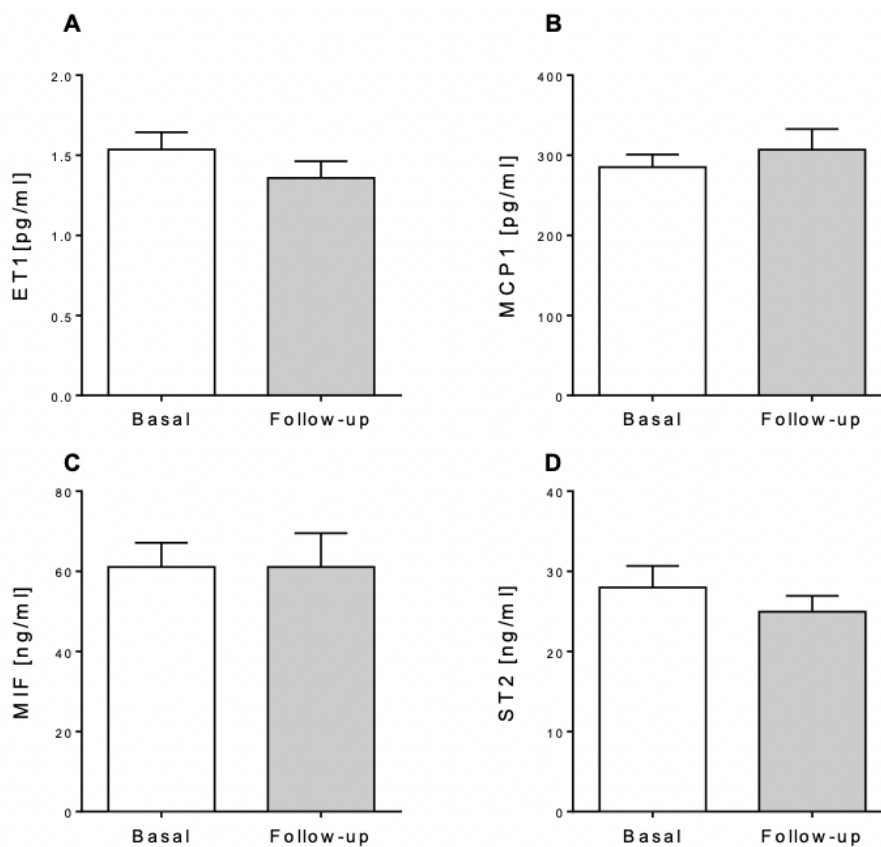


Abbildung 23 **Keine langfristigen Veränderungen der vaskulären Parameter** ET-1 (A), MCP-1 (B), MIF (C) und ST-2 (D).

5.6 Einfluss der Lokalisation der intervenierten Gefäßläsion auf die Gefäßfunktion: Femoropopliteale versus iliofemorale Läsionen

Verbesserte lokale Endothelfunktion unter femoropoplitealen Interventionen

Es wurde weiterhin geprüft, ob Veränderungen der systemischen und lokalen Gefäßfunktion in Abhängigkeit von der Lokalisation der intervenierten Gefäßstenose auftreten. Hierzu wurde die Gruppe der femoropoplitealen Interventionen (n = 24) der Gruppe der iliofemorale Beckeninterventionen (n = 14) gegenübergestellt.

Unter den Fällen der iliofemorale Interventionen zeigte sich sowohl akut als auch langfristig an keinem der drei gemessenen Gefäße eine signifikante Änderung der FMD (langfristig: interveniert $4,1 \pm 1,3$ % vs. $4,4 \pm 0,8$ %, p-Wert 0,36; Kontrolle $4 \pm 1,1$ % vs. $4,38 \pm 0,9$ %, p-Wert 0,27; brachial $4,5 \pm 1$ % vs. $4,8 \pm 1$ %, p-Wert 0,32). Unter den femoropoplitealen Interventionen hingegen zeigte sich eine signifikant verbesserte lokale Endothelfunktion am Interventionsgefäß zum Zeitpunkt des Follow-up ($3,5 \pm 0,95$ % vs. $4,1 \pm 0,72$ %; p-Wert 0,012).

Die prozentuale FMD der A. brachialis stieg ebenfalls nur unter den Fällen der femoropoplitealen Interventionen an, sowohl akut ($4,2 \pm 0,9$ % vs. $4,5 \pm 1$ %; p-Wert 0,02) als auch langfristig ($4,2 \pm 0,9$ % vs. $4,7 \pm 0,9$ %; p-Wert 0,02). Währenddessen blieb eine signifikante Veränderung der prozentualen FMD am Kontrollgefäß aus ($3,7 \pm 0,9$ % auf $4,4 \pm 1$ %; p-Wert 0,05).

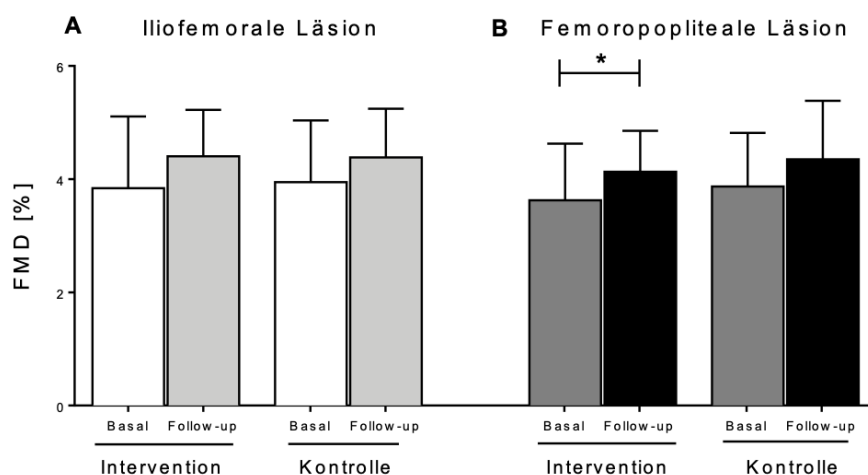


Abbildung 24 **Läsionsbezogene Änderungen der Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)**. Keine signifikante Verbesserung der Endothelfunktion unter den iliofemorale Interventionen (A) (n = 14). Langfristige lokale Verbesserung der FMD am intervenierten Gefäß unter den femoropoplitealen Interventionen (B) (n = 24).

Auswirkung der Läsionslokalisierung auf die makrovaskuläre Funktion

Unabhängig von der Lokalisation der Intervention verbesserte sich die makrovaskuläre Perfusion langfristig an der intervenierten Extremität.

Unter den iliofemorale Gefäßläsionen ($0,6 \pm 0,1$ vs. $0,8 \pm 0,2$; p-Wert 0,04) und unter den femoropoplitealen Gefäßstenosen ($0,7 \pm 0,2$ vs. $0,8 \pm 0,3$; p-Wert 0,005) stieg der ABI an der intervenierten Extremität langfristig signifikant an, während sich der ABI am Kontrollbein jeweils nicht signifikant veränderte (iliofemorale p-Wert 0,66; femoropopliteal p-Wert 0,54).

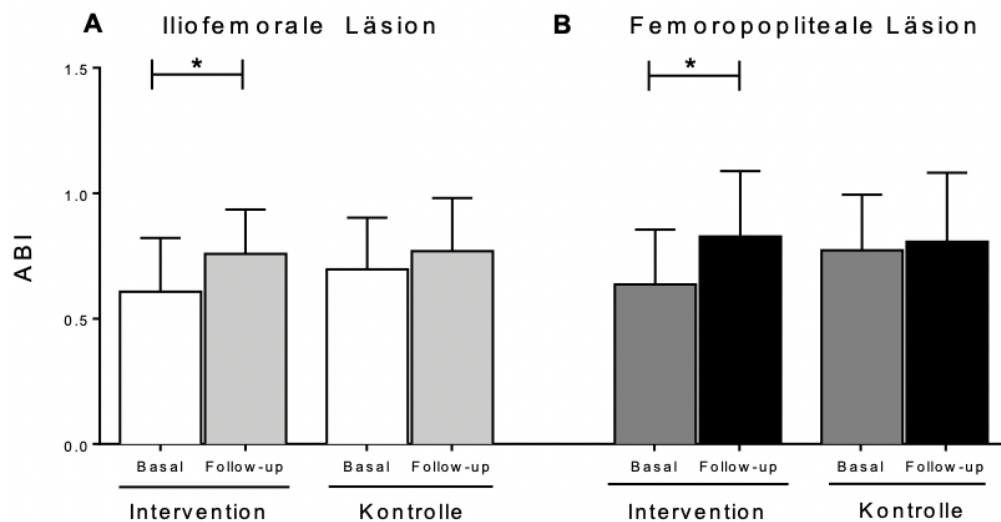


Abbildung 25 **Läsionsunabhängige makrovaskuläre Funktionsverbesserung** anhand des Ankle-Brachial-Index (ABI). Signifikante langfristige Verbesserung des ABI an der intervenierten Extremität im Vergleich zur Kontrollextremität, sowohl unter den iliofemorale Interventionen (A) als auch in der Gruppe der femoropoplitealen Läsionen (B).

Weitere läsionsbezogene funktionsdiagnostische Auswirkungen

Sowohl für die iliofemorale und femoropopliteale Läsionen ergaben die Messungen des TBI, $tcPO_2$ und der Intima-Media Dicke keine signifikanten Änderungen, weder akut noch langfristig.

Lokalisationsunabhängig verbessertes Gehvermögen

Die Gehstrecke konnte unabhängig von der Lokalisation der intervenierten Läsion, iliofemorale (82 ± 50 m vs. 138 ± 61 m; p-Wert 0,004) und femoropopliteal (92 ± 58 m vs. 137 ± 60 m; p-Wert 0,002) akut und langfristig signifikant verlängert werden.

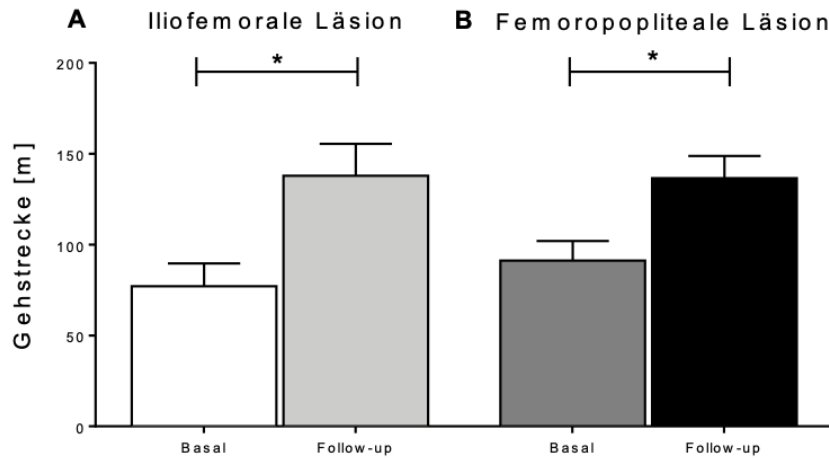


Abbildung 26 **Läsionsunabhängig verbesserte Gehstrecke.** Langfristig signifikante Verlängerung der Gehstrecke unabhängig von der Lokalisation der intervenierten Läsion, sowohl unter iliofemorale (A) als auch unter femoropopliteale Interventionen (B).

Lokalisationsunabhängig verbesserter ABI nach Laufbelastung

Auch nach der Laufbelastung konnte ein dauerhaft verbesserter ABI unabhängig von der Lokalisation der Gefäßläsion am intervenierten Bein festgestellt werden: Iliofemoral ($0,3 \pm 0,1$ auf $0,7 \pm 0,2$; p-Wert 0,03) und femoropopliteal ($0,4 \pm 0,2$ auf $0,6 \pm 0,3$; p-Wert 0,02).

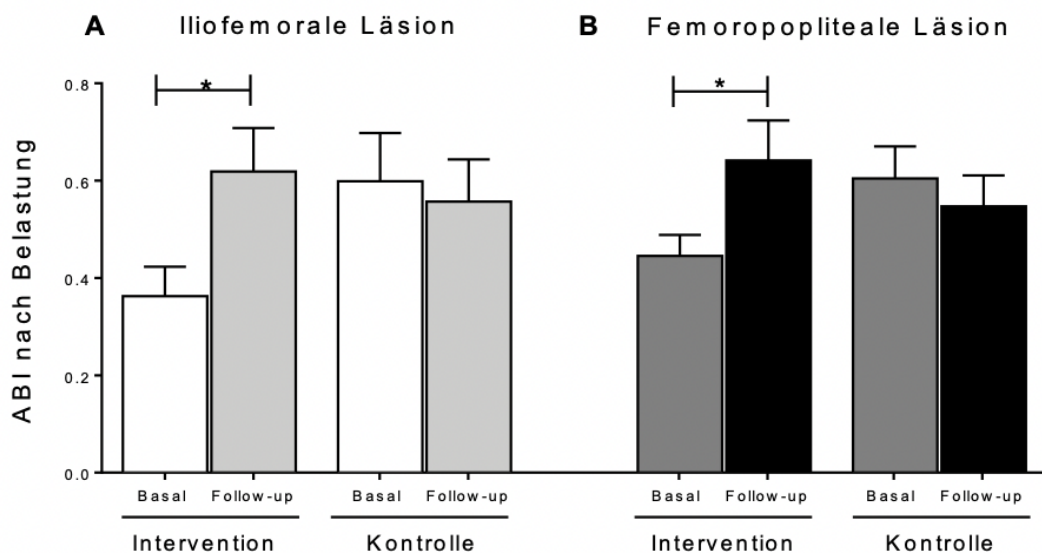


Abbildung 27 **Läsionsbezogener Ankle-Brachial-Index (ABI) nach Belastung.** Langfristig signifikante Verbesserung des ABI an der intervenierten Extremität unabhängig von der Lokalisation der Läsion, sowohl unter iliofemorale Läsionen (A) als auch unter femoropopliteale Läsionen (B).

Einfluss der Läsionslokalisierung auf Laborparameter

In der Analyse bezüglich der Lokalisation der Gefäßläsionen fielen signifikante Veränderungen der Laborparameter auf. Unter den femoropoplitealen Läsionen kam es akut zu einem signifikanten Anstieg des Endothelin-1 (p-Wert 0,04) sowie langfristig des ST-2 (p-Wert 0,04). Unter den iliofemorale Läsionen fiel langfristig ein signifikanter Anstieg des MCP-1 auf (p-Wert 0,02).

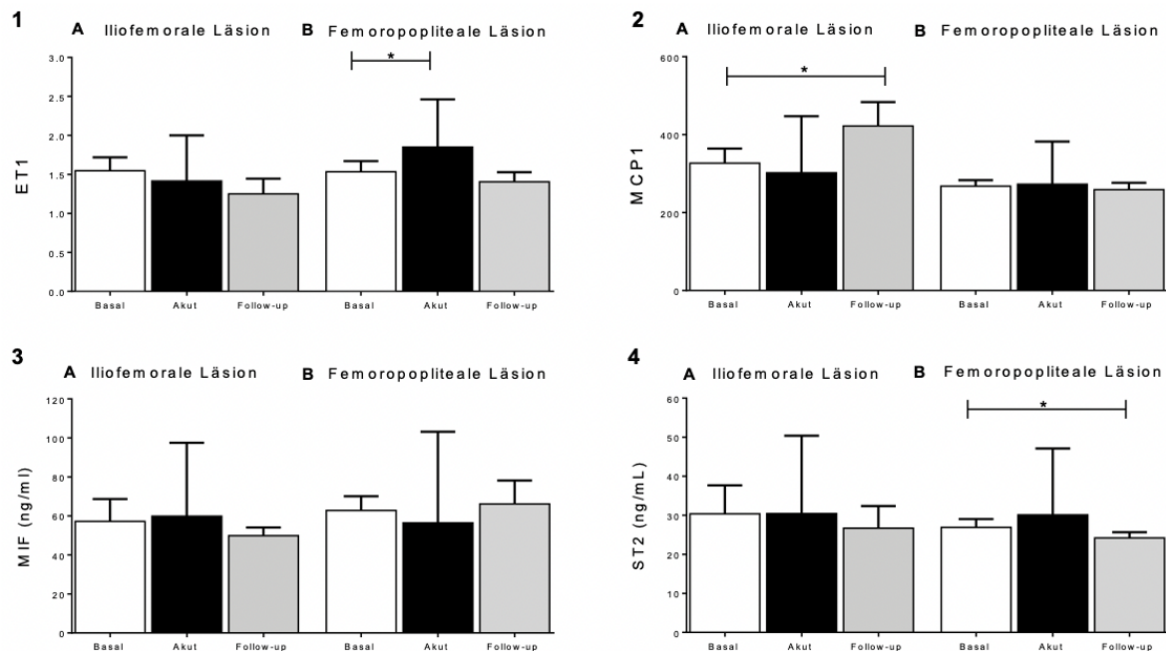


Abbildung 28 **Auswirkung der Läsionslokalisierung auf vaskuläre Laborparameter** ET1 (1), MCP1 (2), MIF (3) und ST2 (4). Unter den femoropoplitealen Interventionen signifikanter Anstieg der ET1-Konzentration akut (1B) und der ST2-Konzentration langfristig (4B). Unter iliofemorale Interventionen langfristiger Anstieg des MCP1 (2A).

5.7 Einfluss des Stenteinsatzes auf die Gefäßfunktion

Endothelfunktion in Abhängigkeit vom Stenteinsatz

22 Patienten erhielten während ihrer Intervention keinen Stent, wovon 18 in der Verlaufskontrolle betrachtet werden konnten. Bei diesen Patienten ohne Stenteinsatz zeigte sich die FMD am Interventionsgefäß nach 6 Monaten signifikant verbessert im Vergleich zu den Werten vor der Intervention ($3,2 \pm 1\%$ vs. $3,9 \pm 0,6\%$, p-Wert < 0,05).

Am nicht intervenierten Kontrollgefäß (p-Wert 0,1) und brachial (p-Wert 0,3) konnte hingegen keine signifikante Veränderung der FMD gemessen werden.

Bei den 20 Interventionen mit Stenteinsatz konnte hingegen sowohl akut als auch langfristig keine signifikante Verbesserung der FMD am intervenierten Gefäß nachgewiesen werden ($4,1 \pm 1 \%$ vs. $4,5 \pm 0,7 \%$; p-Wert 0,2). Die FMD stieg nur leicht an. Auch an der Kontrollextremität gab es langfristig keine signifikanten Veränderungen der prozentualen FMD (p-Wert 0,1). Lediglich die FMD der Arteria brachialis verbesserte sich langfristig signifikant ($4,4 \pm 1 \%$ vs. $5 \pm 0,9 \%$; p-Wert $< 0,005$).

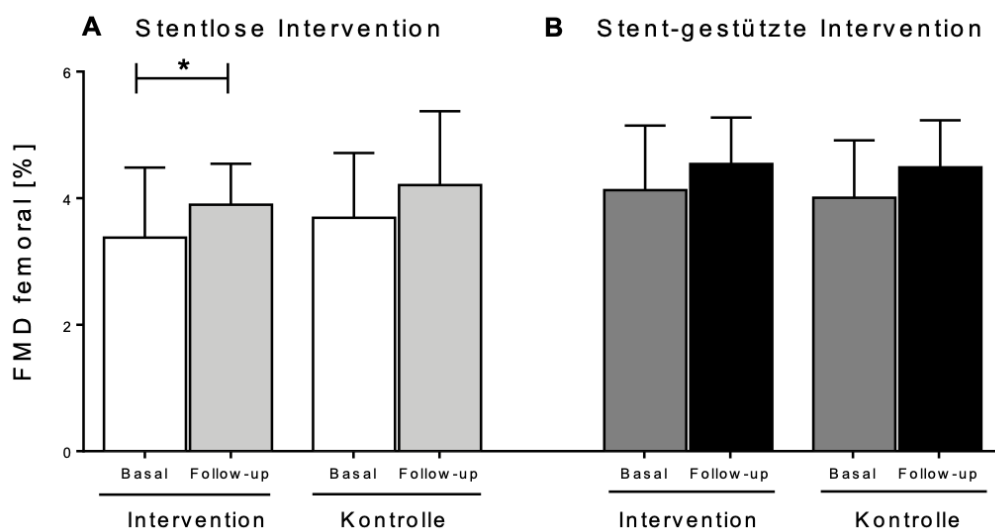


Abbildung 29 **Stentbezogene FMD.** Langfristig signifikante Verbesserung der femoralen FMD am intervenierten Gefäß bei Interventionen ohne Stenteinsatz (A) im Vergleich zur Kontroll-Extremität. Im Gegensatz dazu keine signifikante Verbesserung der FMD nach stentgestützter Intervention (B).

Verbesserung der makrovaskulären Funktion unabhängig vom Stenteinsatz

Am intervenierten Bein ohne Stentversorgung ($0,7 \pm 0,3$ vs. $0,9 \pm 0,3$; $n = 9$, p-Wert 0,02) und unter den mit Stents versorgten Läsionen ($0,6 \pm 0,1$ vs. $0,8 \pm 0,2$; p-Wert $< 0,002$) stieg der ABI langfristig an. Am nicht intervenierten Bein hingegen konnte sowohl unter den Stentversorgungen als auch unter den Interventionen ohne Stentversorgung keine signifikante Verbesserung festgestellt werden.

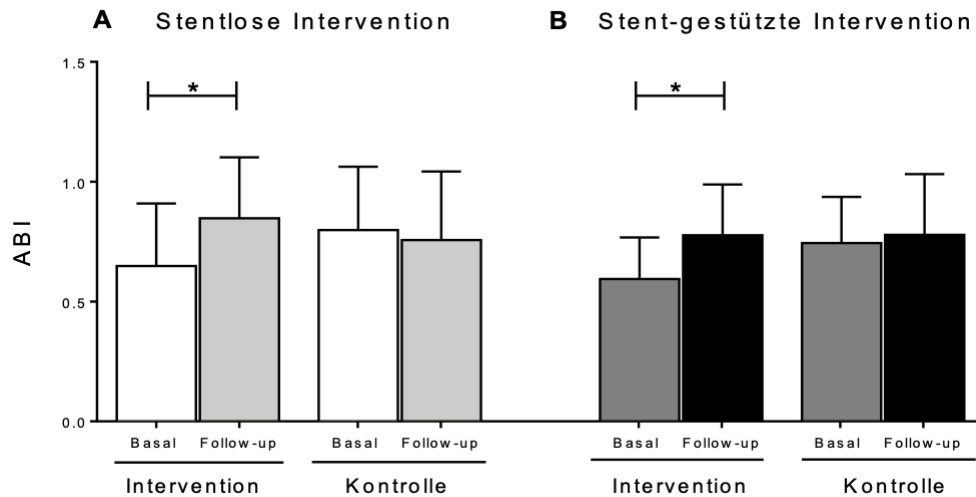


Abbildung 30 **Stentunabhängig signifikante Verbesserung des Ankle-Brachial-Index (ABI)** am jeweils intervenierten Gefäß, sowohl bei Interventionen ohne (A) als auch mit (B) Stenteinsatz.

Funktionsdiagnostische Auswirkungen des Stenteinsatzes

Die TBI-Änderungen ergaben sowohl für die Interventionen mit als auch ohne Stenteinsatz keine signifikanten Ergebnisse sowohl akut als auch langfristig. Dies gilt ebenfalls für die tcpO₂-Wert-Messungen. Auch die IMT änderte sich nicht signifikant.

Auswirkung des Stenteinsatzes auf die Gehstrecke

Die Gehstrecke konnte akut unabhängig von dem Gebrauch von Stents signifikant verlängert werden. Auch langfristig verbesserte sich die Gehstrecke in der Gruppe ohne Stenteinsatz (91 ± 57 m vs. 130 ± 56 m; p-Wert 0,01) und unter den stentgestützten Interventionen (86 ± 55 m auf 143 ± 62 m; p-Wert 0,0005).

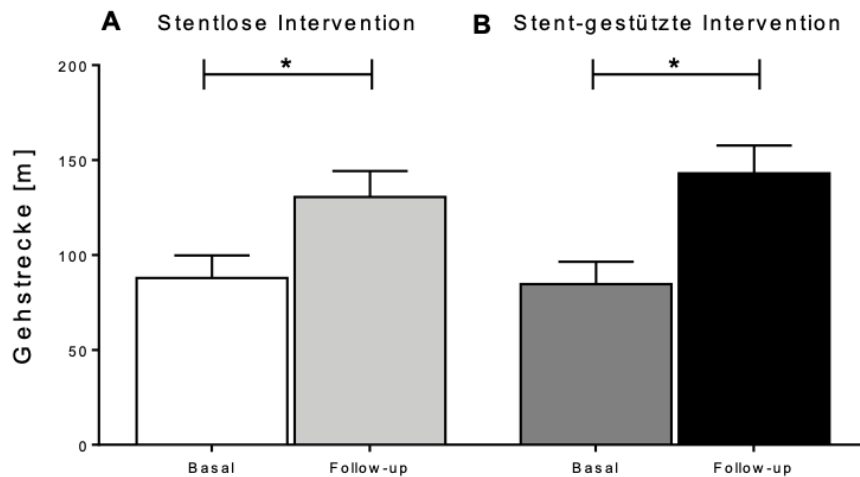


Abbildung 31 **Stentunabhängig verlängerte Gehstrecke.** Signifikante Verlängerung der Gehstrecke nach Interventionen mit (B) und ohne (A) Stenteinsatz.

Einfluss des Stenteinsatzes auf den Belastungs-ABI

Sowohl unter den stentlosen Interventionen ($0,4 \pm 0,2$ auf $0,6 \pm 0,3$; p-Wert 0,05) als auch unter den stentgestützten Interventionen ($0,4 \pm 0,2$ auf $0,8 \pm 0,2$; p-Wert 0,01) verbesserte sich der ABI nach Laufbelastung am intervenierten Bein langfristig, während der Belastungs-ABI am Kontrollbein unverändert blieb.

Unter den stentgestützten Interventionen verbesserte sich der Belastungs-ABI im Gegensatz zu den stentlosen Interventionen am intervenierten Bein sogar bereits akut nach der Intervention ($0,4 \pm 0,2$ auf $0,7 \pm 0,2$; p-Wert 0,02).

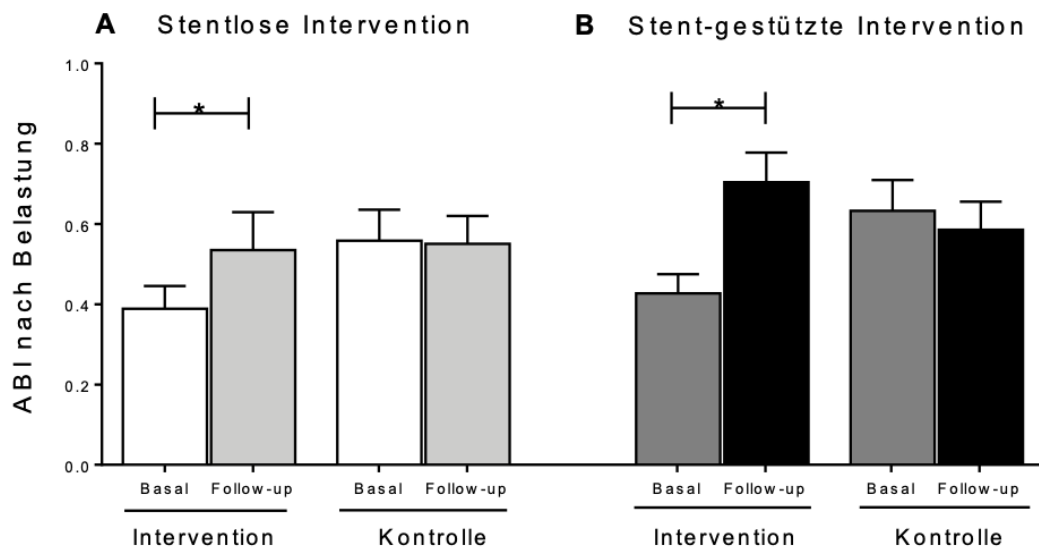


Abbildung 32 **Stentunabhängige chronische Verbesserung des Belastungs-ABI** (Ankle-Brachial-Index). Signifikante Verbesserung des Belastungs-ABI an der intervenierten Extremität nach stentloser (A) und stentgestützter Intervention (B).

5.8 Einfluss von medikamentenbeschichteten Ballons auf die Endothelfunktion

In Anbetracht der jüngsten kontroversen Publikationen bezüglich des Effektes von Paclitaxel-beschichteten DCBs (Katsanos et al., 2018; Schneider et al., 2019) wurde weiterführend der Einfluss von Paclitaxel-beschichteten Ballons auf die lokale Gefäßfunktion untersucht. Für diese Subgruppenanalyse lagen 22 Interventionen mit DCB-Einsatz vor.

Die flussvermittelte Vasodilatation der intervenierten Extremität verbesserte sich nach DCB-Einsatz langfristig signifikant ($3,4 \pm 1,2$ vs. $4,2 \pm 0,6$; p-Wert $< 0,01$). Auch an der Kontrollextremität ($3,8 \pm 1$ vs. $4,5 \pm 1$; p-Wert $0,04$) und brachial ($4,2 \pm 0,9$ vs. $4,7 \pm 1$; p-Wert $0,03$) konnte eine Verbesserung der Endothelfunktion nach DCB-Nutzung detektiert werden.

Signifikante FMD-Veränderungen unter den Interventionen ohne DCB-Einsatz blieben hingegen an allen gemessenen Gefäßen aus. Außerdem konnten akut nach DCB-Interventionen noch keine signifikanten Änderungen der Endothelfunktion gezeigt werden.

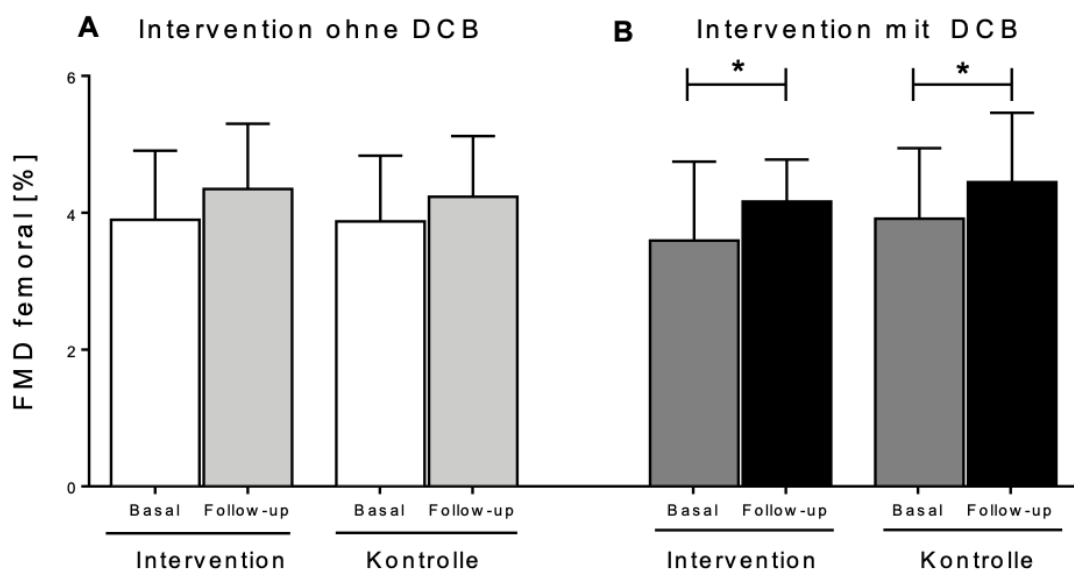


Abbildung 33 **Chronisch signifikante Verbesserung der Endothelfunktion durch den Einsatz von medikamentenbeschichteten Ballons (DCB) sowohl an der intervenierten als auch an der nicht intervenierten Kontroll-Extremität (B). Keine signifikante Verbesserung unter den Interventionen ohne Einsatz von DCB (A). FMD = Flussvermittelte Vasodilatation.**

Positiver Einfluss auf die makrovaskuläre Funktion unabhängig von medikamentenbeschichteten Ballons

Der ABI verbesserte sich am ohne DCB-Einsatz intervenierten Bein sowohl akut ($0,6 \pm 0,2$ vs. $0,8 \pm 0,2$; p-Wert 0,003) als auch langfristig ($0,6 \pm 0,1$ vs. $0,8 \pm 0,1$; p-Wert 0,0003). Unter der Verwendung von DCB verbesserte sich der ABI bereits akut am intervenierten Bein ($0,7 \pm 0,2$ vs. $0,9 \pm 0,3$; p-Wert 0,01) und langfristig ($0,7 \pm 0,2$ vs. $0,9 \pm 0,3$; p-Wert 0,036). Die Kontrollextremität verbesserte sich jeweils nicht signifikant.

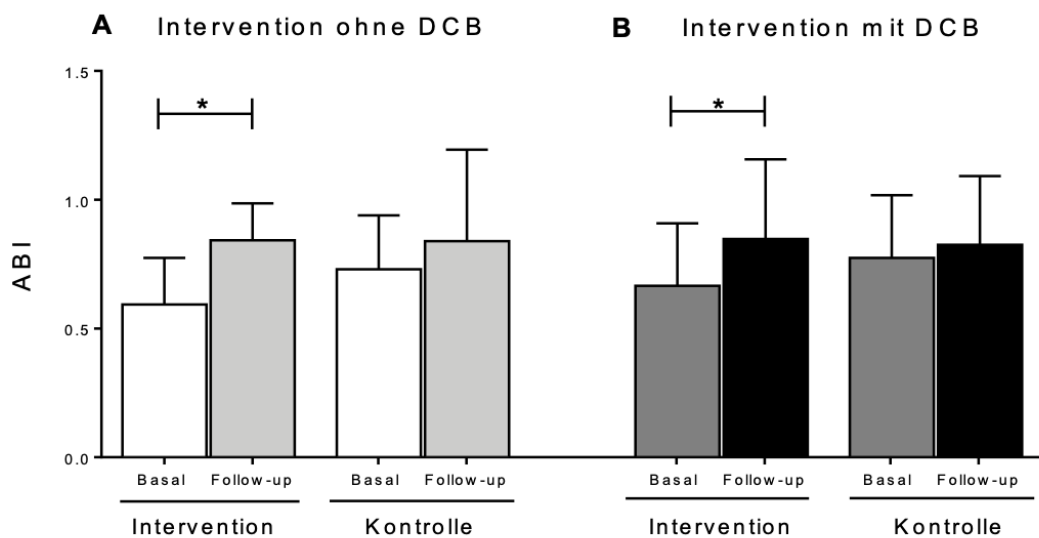


Abbildung 34 **DCB-unabhängige makrovaskuläre Verbesserung.** Langfristige Verbesserung des Ankle-Brachial-Index (ABI) an der intervenierten Extremität sowohl bei Interventionen ohne den Gebrauch von medikamentenbeschichteten Ballons (DCB) (A), als auch Interventionen mit DCB (B). Kein Einfluss auf die jeweilige Kontroll-Extremität.

DCB-unabhängige funktionsdiagnostische Auswirkungen

TBI, tcpO₂-Wert und IMT zeigten keinerlei signifikante Veränderungen. Die Gehstrecke konnte unabhängig vom Gebrauch der DCB signifikant verlängert werden, sowohl akut als auch langfristig (p-Wert 0,001). Der Belastungs-ABI war unter den Interventionen mit und ohne DCB-Einsatz beidseits akut nicht auffällig. Langfristig konnte am intervenierten Bein unter den Interventionen ohne DCB ($0,4 \pm 0,2$ vs. $0,8 \pm 0,2$; p-Wert 0,03) und mit DCB ($0,4 \pm 0,2$ vs. $0,6 \pm 0,3$; p-Wert 0,02) eine signifikante Verbesserung des Belastungs-ABI festgestellt werden.

Einfluss von Paclitaxel auf das Endothel

Nachdem der deutliche Effekt auf die lokale Endothelfunktion 6 Monate nach der Intervention mit Paclitaxel-beschichteten Ballons belegt werden konnte, wurde die Relation zur durch die DCB applizierten Paclitaxel-Dosis untersucht. Die totalen Paclitaxel-Dosen, die während der jeweiligen Intervention appliziert worden waren, wurden mittels Länge und Größe der eingesetzten DCBs mit $3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ kalkuliert. Hierbei konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Paclitaxel-Dosis die chronische Verbesserung der lokalen Endothelfunktion invers beeinflusst wird ($r = -0,6$, $p = 0,005$).

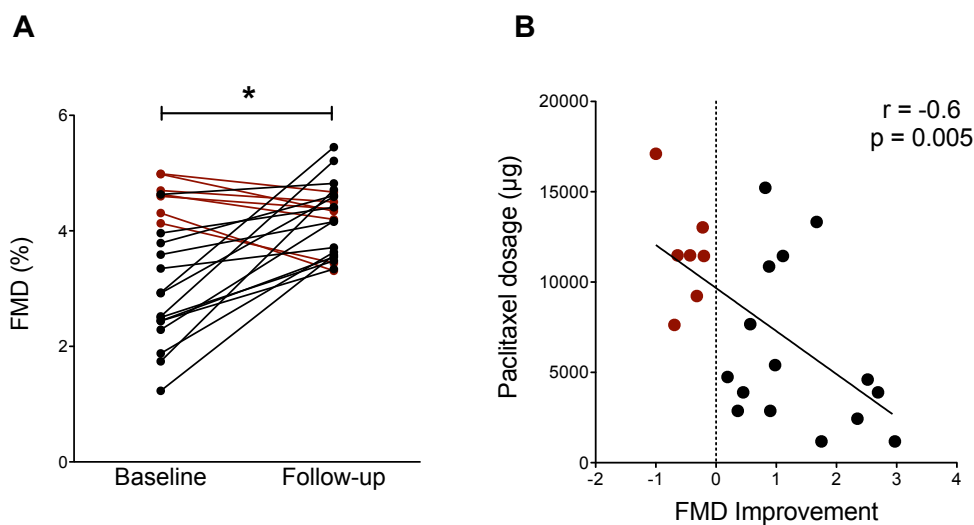


Abbildung 35 **Chronischer postinterventioneller Effekt auf die lokale Endothelfunktion und Relation zur Paclitaxel-Dosis.** (A) Langfristige postinterventionelle Verbesserung der lokalen Endothelfunktion in der intervenierten Extremität im Vergleich zur Baseline (FMD = flussvermittelte Vasodilatation, $p = 0,0097$). (B) Die durch Drug coated Ballons (DCB) applizierte Paclitaxel-Dosis beeinflusst die chronische Verbesserung der Endothelfunktion invers (verminderte Endothel-Antwort in roten Punkten, schwarze Punkte zeigen verbesserte Endothel-Antwort; $r = -0,6$, $p = 0,005$).

Des Weiteren wurde der Einfluss der peripheren Paclitaxel-Applikation auf die systemische vaskuläre Funktion untersucht. In der Messung der prognostisch relevanten FMD der Brachialarterie wurde keine Beziehung der Paclitaxel-Applikation nach peripherer Intervention beobachtet.

6 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erörterung des Einflusses der peripheren interventionellen Strategie auf die Gefäßfunktion von PAVK-Patienten. Hierzu wurde die Endothelfunktion anhand der Messmethode der FMD zusätzlich zur A. brachialis an der intervenierten und kontralateralen A. femoralis superficialis vor, akut und langfristig nach der Katheterintervention untersucht.

Die makrovaskuläre Gefäßfunktion wurde anhand angiologischer Funktionsdiagnostik mit dem ABI, TBI, tcPO₂, der schmerzfreien Gehstrecke, der IMT und der endothelunabhängigen NMD gemessen und die mikrovaskuläre Perfusion im Rahmen der reaktiven Hyperämie dargestellt. Ergänzend wurden laborchemische Analysen zur Beurteilung des vaskulären Risikoprofils herangezogen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse bestätigt sich die Ausgangshypothese:

Die endovaskuläre Intervention der PAVK hat einen akuten und langfristigen Effekt auf die mittels FMD gemessene lokale und prognostisch relevante systemische Endothelfunktion sowie auf makrovaskulärer und mikrovaskulärer Ebene.

In Anlehnung an die oben genannten Fragestellungen, die zur Bestätigung der Hypothese führen, lassen sich im Wesentlichen folgende Ergebnisse dieser Arbeit festhalten und diskutieren:

Ein gesundes Endothel übt eine Vielzahl wichtiger Funktionen aus. Darunter fallen die Regulation des Gefäßtonus, die Inhibition der Thrombozyten und Leukozytenadhäsion, sowie das Aufrechterhalten einer Balance von Antioxidanzien, Profibrinolytika und prothrombotischer Aktivität (Verma et al., 2004b).

Die klinische Messung der Endothelfunktion findet bereits durch die Methode der FMD an der Brachialarterie klinische Anwendung und gilt als prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse sowohl bei Patienten mit anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren ohne KHK als auch bei Patienten mit KHK (Heitzer et al., 2005).

Die brachiale FMD bildet die systemische Endothelfunktion ab und somit auch die Effekte der peripheren Intervention auf ebendiese.

Um zusätzlich zum systemischen Effekt der Intervention auf die Endothelfunktion auch den lokalen Effekt zu untersuchen, wurde die FMD-Messung außerdem an der Femoralarterie eingeführt und etabliert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte eine Korrelation zwischen der endothelialen Funktion der Brachialarterie und Femoralarterie aufgezeigt werden, wie zuvor schon von Heinen et al. und Kooijman et al. beschrieben wurde (Heinen et al., 2015; Kooijman et al., 2008).

Bei PAVK-Patienten ist die lokale und systemische FMD krankheitsbedingt vermindert (Celermajer et al., 1992). Als adaptierte Normwerte der brachialen FMD galten bislang unter Rauchern eine FMD von 4,5 % bis 6,9 %, unter jungen Gesunden 7,1 % (Heiss et al., 2005). Neuerdings stellten Heiss et al. altersadaptierte FMD-Referenz-Intervalle vor, um die FMD als Risikomarker für die kardiovaskuläre Prävention zu nutzen. Demnach ist bei einer FMD von > 6,5 % ein kardiovaskuläres Risiko nahezu ausgeschlossen (Heiss et al., 2022).

Wie auf Grundlage von Vorläuferstudien zu erwarten, waren auch in dieser Studie die brachial gemessenen FMD-Werte in der an PAVK-erkrankten Population signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ohne PAVK ($4,28 \pm 0,96$ % vs. $10,6 \pm 1,7$ %; p-Wert < 0,001). Auch die FMD der A. femoralis superficialis war bei den PAVK-Patienten signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (rechts $3,72 \pm 1$ % vs. $9,34 \pm 2,3$ % und links $3,84 \pm 1$ % vs. $8,91 \pm 1,4$ %; p-Wert < 0,001).

Für die Vergleichbarkeit der FMD spielt zudem der Ausgangsdurchmesser eine entscheidende Rolle. So werden die FMD-Werte mathematisch verzerrt durch zu große oder zu kleine Ausgangsdurchmesser. Für die Brachialarterie gelten ähnliche Ausgangsdurchmesser zwischen 2,5 und 5 mm (Celermajer et al., 1992; Frick et al., 2002). Der Mittelwert des brachialen Ausgangsdurchmessers betrug in dieser Studie $4,3 \pm 0,1$ mm.

Für die Femoralarteriendurchmesser wurde bisher kein Messbereich festgelegt. In dieser Studie betrugen die Ausgangsdurchmesser der Femoralarterien im Mittelwert $5,9 \pm 0,2$ mm mit Werten zwischen 4 bis 8,5 mm. Weitere Studien müssen den Bereich der Femoralarterienausgangsdurchmesser für plausible FMD-Werte festlegen (Frick et al., 2002; Verma et al., 2003).

Die endovaskulären Strategien sind in der Behandlung der PAVK die primäre Revaskularisationsmaßnahme. Der elegante transarterielle Zugang entlang der Gefäßbahnen zur Gefäßläsion wird gegenüber der deutlich risikoreicheren chirurgischen Alternative bevorzugt. Dennoch fehlt bislang eine ausführliche Charakterisierung des Einflusses der invasiven Katheterintervention auf das Endothel und dessen Funktionen. Der tatsächliche Nutzen der jeweiligen Strategien ist bisher unzureichend erforscht (Caramori et al., 1999; Cassese et al., 2012).

Dabei ist es von allgemeinem Interesse, den Effekt verschiedener Interventionsstrategien auf die Gefäßfunktion zu ergründen, um eine bestmögliche patientenorientierte und langfristig prognoseverbessernde Therapie anbieten zu können.

Interessanterweise verbesserte sich akut nach der Intervention zunächst nur die lokale Endothelfunktion, während die systemische Endothelfunktion noch unverändert blieb. Dies liegt möglicherweise an der akuten lokalen Wiederherstellung der makrovaskulären Perfusion nach Erweiterung der Stenose im Sinne einer reaktiven Hyperämie nach chronischer Minderperfusion. Durch Beseitigung der Stenose wird eine gesteigerte Fließgeschwindigkeit, vermehrter Blutfluss und eine lokale Anhäufung von lokal chemischen Metaboliten wie CO₂, ADP, AMP und Adenosin und eine Ansammlung vasoaktiver Metaboliten wie NO, Prostazyklin und Endothelin erreicht (Verma et al., 2003). So zeigt sich direkt nach der Intervention bereits eine verbesserte lokale makrovaskuläre, mikrovaskuläre und endotheliale Gefäßfunktion.

Laborchemisch fiel unmittelbar nach der Intervention eine akute inflammatorische Reaktion auf. Diese ist am ehesten als ein vorübergehendes Ereignis durch den lokalen Trigger der Intervention zu werten. Dennoch ist eine anhaltende Inflammation ein atherogener Faktor und spielt bekanntermaßen eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Atherosklerose (Verma et al., 2004b). Die Rolle dieses akuten inflammatorischen Reizes der Gefäßwand durch die Intervention bleibt zu klären, insbesondere im Hinblick auf die Auswahl der Interventionsstrategie.

Diese Arbeit liefert zudem einen Beweis für einen positiven Langzeiteffekt der endovaskulären Intervention auf die lokale und systemische Gefäßfunktion. Der verbesserte klinische Status anhand der Fontaine-Klassifikation sowie die dauerhaft verbesserte Gehstrecke bestätigen den langfristigen subjektiven und objektiven Erfolg der Intervention. Da die FMD-Messung als prognostisch relevanter Surrogatmarker für kardiovaskuläre Ereignisse gilt und auch auf die koronare Gefäßfunktion übertragbar ist, lässt sich schlussfolgern, dass eine Verbesserung der FMD durch die Intervention mit einer Reduktion von MACCE einhergeht (Frick et al., 2002; Heitzer et al., 2005). Die prognostisch relevante systemische FMD-Verbesserung ist auch in der Tat als systemisch anzusehen, da die Delta-FMD der einzelnen untersuchten Gefäße sich nicht signifikant unterschieden.

Doch ist der Effekt tatsächlich auf die Intervention zurückzuführen? Die PAVK ist eigentlich eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die bei fehlender Therapie anhand einer fortschreitend schlechter werdenden Gefäßfunktion messbar wird. Die gemessene Verbesserung muss folglich der Effekt der Therapie sein, welche aus einem konservativen, medikamentösen und interventionellen Ansatz besteht.

Als potenzielle Confounder für die langfristig verbesserte systemische Gefäßfunktion müssen folgende Aspekte berücksichtigt werden: Basierend auf der verbesserten peripheren Perfusion wird eine Reduktion der Symptome, eine erhöhte Gehstrecke, eine subjektiv verbesserte Lebensqualität und letztendlich ein gesünderer Lebensstil ermöglicht, was die Gefäßfunktion insgesamt positiv beeinflusst (Greenhalgh et al., 2008). Insbesondere der konservative Ansatz des strukturierten Gehtrainings gegen den Bewegungsmangel und zur Förderung der Ausbildung von Kollateralen verbessert die Endothelfunktion postinterventionell nachweislich (Greenhalgh et al., 2008; Rassaf et al., 2016)

Außerdem wurde nach der endovaskulären Behandlung im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes leitliniengerecht das Statin-Regime umgesetzt, um niedrigere LDL-Cholesterin-Spiegel in der Nachsorge nach 6 Monaten zu erzielen. Statine sollen bekanntermaßen durch die Reduktion von LDL-Cholesterin im Blut Plaque-stabilisierend wirken und die Symptome der PAVK verbessern (ESC Scientific Document Group, 2018).

Auch die postinterventionelle medikamentöse duale Plättchenhemmung mit ASS und Clopidogrel muss als potenzieller Confounder in Erwägung gezogen werden, da die Thrombozytenaggregation einen bedeutenden Anteil an dem Progress der

PAVK und Restenosierungen ausmacht und deren Hemmung zu einer verbesserten Gefäßfunktion beitragen kann (ESC Scientific Document Group, 2018).

Eine Verzerrung der Ergebnisse durch den konservativen und medikamentösen Behandlungsansatz kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Da der medikamentöse Behandlungsvorteil den PAVK-Patienten nicht vorenthalten werden darf, war deren Einfluss auf die Gefäßfunktion nicht von den methodischen Ansätzen der endothelialen, mikrovaskulären und makrovaskulären Gefäßfunktion zu trennen. Da die Optimierung der Medikation post interventionem in dieser Studienpopulation jedoch nicht signifikant war, rücken die Medikamente in der Kausalität für die Verbesserung der Endothelfunktion in den Hintergrund. Die langfristige Verbesserung der makrovaskulären, mikrovaskulären und endothelialen Gefäßfunktion kann somit als Effekt der Intervention interpretiert werden.

Auch über den Einfluss verschiedener Läsionsgegebenheiten sowie Behandlungsmodalitäten im Hinblick auf die Erhaltung oder Verbesserung der Gefäßfunktion durch die Auswahl der optimalen peripheren Interventionsstrategien, ist bisher nicht ausreichend berichtet worden (Caramori et al., 1999; Cassese et al., 2012).

In dieser Studie wurden im Ermessen des behandelnden Arztes verschiedene Behandlungsstrategien einschließlich Ballon-Angioplastie, Bare-Metal-Stenting, medikamentenbeschichtete Ballons sowie Atherektomien verwendet.

In dieser Arbeit konnte erstmals exploriert werden, dass die interventionelle Strategie die Endothelfunktion abhängig von der Lokalisation der behandelten Gefäßläsion beeinflusst. Nach Behandlung von Gefäßstenosen im femoropoplitealen Segment wurde eine verbesserte Endothelfunktion beobachtet, während der Effekt bei iliofemoral intervenierten Gefäßen ausblieb.

Es ist allgemein bekannt, dass Gefäßstenosen den Blutfluss beeinträchtigen und zu turbulenten statt laminären Strömungsverhältnissen führen können. Vor, über oder hinter der Stenose können unterschiedliche Flusseigenschaften gemessen werden, wie eine Flussbeschleunigung oder ein vermindertes Blutvolumen hinter der Stenose (Ringleb, 2005). Es ist naheliegend, dass sich diese durch die Stenose verursachten Flussveränderungen auch auf die gemessene FMD auswirken.

Die iliofemoral intervenierten Gefäße wurden distal ihrer Stenose gemessen und die femoropopliteal intervenierten proximal der Stenose. Daher war es sinnvoll,

Subgruppen bezüglich der Lokalisation der Gefäßstenose zu bilden. Gleichzeitig muss hinterfragt werden, ob die in der Subgruppenanalyse fehlende endotheliale Funktionsverbesserung im iliofemorale Segment da herrührt, dass sie distal der Gefäßläsion gemessen wurde. Es ist bislang nicht geklärt, inwieweit sich die Positionierung des Schallkopfes in Bezug auf die Lage der Stenose auf die FMD auswirkt. Dieser Aspekt muss zukünftig exploriert werden und gegebenenfalls als Limitierungsfaktor des ausbleibenden Effekts im iliofemorale Bereich betrachtet werden.

Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass in der Gruppe der iliofemorale Interventionen im Vergleich zur femoropopliteale Gruppe mehr Stents eingesetzt wurden (78 % vs. 50 %), die möglicherweise für die schlechtere Gefäßfunktion im iliofemorale Bereich sorgten. Größere Studien mit weiteren Subgruppenanalysen müssen folgen, um hier für Aufklärung zu sorgen.

Während die Endothelfunktion lokalisationsabhängig beeinflusst wird, präsentierte sich die makrovaskuläre Funktion gänzlich unabhängig von der Lokalisation der Gefäßstenose mit einer deutlichen Verbesserung des ABI an der intervenierten Extremität und der Gehstrecke. Das Therapieziel der Intervention wird somit nicht verfehlt.

Es müssen weitere größer angelegte Studien folgen, um die in dieser Arbeit erstmals explorierten lokalisationsabhängigen Effekte von peripheren Interventionen auf die Endothelfunktion zu bestätigen und die Bedeutung der Läsionsgegebenheiten für die Interventionsstrategien in Bezug auf die Gefäßfunktion zu verstehen.

Insgesamt konnten trotz des nachgewiesenen starken Endotheleffekts postinterventionell keine passenden biochemischen Erkenntnisse aus den ausgewählten vaskulären Markern gewonnen werden.

Erhöhte Level des Vasokonstriktors ET-1 wurden bereits bei Patienten mit PAVK, arterieller oder pulmonaler Hypertonie nachgewiesen und es konnte zudem bereits eine verbesserte endothelabhängige Vasodilatation durch eine medikamentöse Blockade des ET-A-Rezeptors erreicht werden (Boulanger & Lüscher, 1990; Cardillo et al., 2002; Lüscher & Barton, 2000).

ST-2 ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom erhöht (Eggers et al., 2010; Mueller et al., 2008) und auch erhöhte MCP-1-Level wurden in

Zusammenhang mit Atherosklerose beschrieben (Ellingsen et al., 2001; Kusano et al., 2004; Ohta et al., 2003).

Daher bleibt zu klären, wieso einige vaskuläre Marker nur läsionsbezogen nachweisbar waren, wie zum Beispiel das ET-1 und ST-2 unter den femoropoplitealen Läsionen und MCP-1 unter den Iliofemoralen Interventionen. Möglicherweise liegt dies, abhängig von der Läsionslokalisation, an unterschiedlichen Läsionsbeschaffenheiten, dem größenvariablen Gefäßkaliber und unterschiedlichen Fluss- und Scherkraftwirkungen auf das Endothel. Gegebenenfalls ist es nötig, weitere Marker in Bezug auf den biochemischen Effekt der Interventionen zu untersuchen oder eine größere experimentelle Studie anzuschließen, die den fehlenden biochemischen Effekt der Interventionen auf die Gefäßfunktion widerlegt oder bestätigt.

Der zeitliche Ablauf der Studie sowie der bewusste Umgang mit den Labormaterialien ließ es nicht zu, die ELISAs unmittelbar nach der Probenentnahme zu untersuchen. Daher ist ein Einfluss durch den Prozess der Probenaufbereitung, der Kühlung, des Transports durch die Westdeutsche Biobank des Universitätsklinikums Essen sowie der Wiedererwärmung nicht auszuschließen.

Die Analysen des Zentrallabors erfolgten unmittelbar nach der Blutentnahme. Die anhaltende leicht signifikante Senkung des LDL-Cholesterins ist dabei weniger auf die Intervention als höchstwahrscheinlich auf die Anpassung des Statin-Regimes zurückzuführen. Der leichte aber dennoch statistisch signifikante Hämoglobin-Abfall ist am ehesten durch Dilution bei periinterventioneller Volumengabe zu erklären, das steigende Kreatinin und der akute Abfall der GFR am ehesten durch die Kontrastmittelbelastung für die Nieren.

Die akute postinterventionelle inflammatorische Reaktion bestätigt die Annahme eines traumatischen Effekts auf das Gefäßendothel durch die Intervention. Je nach Interventionsstrategie kann dies einen hinderlichen Effekt auf das Endothel zur Folge haben (Verma et al., 2004a).

Der langfristige Anstieg des Homocysteins ist als Risikofaktor für das Fortschreiten der zerebrovaskulären, kardiovaskulären und peripheren Atherosklerose trotz der lokalen Behandlung zu werten. Homocystein ist nachweislich beteiligt an oxidativen Prozessen, endothelialer Dysfunktion, Hypertonie und Atherosklerose (McCully, 2015).

Interessanterweise wurden weder akut noch langfristig kardiale Marker affiziert.

Dennoch wird aufgrund der langfristig verbesserten FMD als Surrogatmarker für kardiovaskuläre Ereignisse davon ausgegangen, dass das kardiovaskuläre Risiko postinterventionell insgesamt gesenkt wird (Heitzer et al., 2005). Folglich kommt es durch die Intervention zu einer Verbesserung kardiovaskulärer Funktionen und eines potenziellen Benefits bezüglich der Mortalität.

Interessanterweise wurde in dieser Arbeit eine verbesserte Endothelfunktion bei der Anwendung von interventionellen Strategien ohne Stenteinsatz beobachtet.

Obwohl die Durchgängigkeit des Gefäßlumens durch die Stentstütze wiederhergestellt und der Blutfluss wesentlich verbessert wird, konnte bei den Interventionen mit Stenteinsatz weder akut noch langfristig eine signifikante Verbesserung der Endothelfunktion am intervenierten Gefäß festgestellt werden. Wie bereits Back et al. vermuteten, scheint die Gefäßcompliance durch die Methode der Stentversorgung weiter reduziert zu werden (Back et al., 1994).

Hinzu kommt die Tatsache, dass sowohl die Ballon-Angioplastie als auch der Stenteinsatz die atheromatösen Plaques nicht aus dem Körper entfernen, sondern nur an die Gefäßwand pressen und entlang der Arterienwand verteilen. Darüber hinaus wird bereits von anderen Arbeitsgruppen davon ausgegangen, dass die Implantation eines starren Stentsystems eine traumatische Abtragung des Gefäßendothels verursacht, was eine Einbuße der vasomotorischen Funktionen zur Folge hat (Cornelissen & Vogt, 2019). Ohne Zweifel haben Stents einen positiven Nutzen für die makrovaskuläre Funktion, indem sie das Gefäßlumen erweitern und die Blutversorgung sicherstellen. Doch andererseits stellen Stents ein Fremdmaterial auf der Gefäßwand dar. Wie Van der Heiden et al. bereits beschrieben, wird durch das Fremdmaterial die Scherkraftwirkung verändert, folglich die Endothelfunktion verschlechtert und endotheliale Reparaturprozesse werden eingeschränkt (Van der Heiden et al., 2013). Diese Annahmen werden durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstützt.

Als Goldstandard in der interventionellen Versorgung von peripheren Gefäßstenosen gelten medikamentenbeschichtete Ballons, die besonders effizient zur Behandlung von De-Novo und In-Stent-Restenosen verwendet werden. So konnte in der randomisierten Pilot-DEBELLUM-Studie mit 50 Studienteilnehmern eine geringere Restenose-Rate bei Paclitaxel-beschichteten Ballons im Vergleich

zu konventionellen unbeschichteten Ballons 6 Monate nach femoropoplitealer Intervention gezeigt werden (Fanelli et al., 2012). Der mit Paclitaxel-beschichtete Ballon gibt das Medikament lokal an das Endothel ab und verspricht eine längere Offenheitsdauer (Cassese et al., 2012; Tepe et al., 2015).

Insgesamt konnte, wie erwartet, eine Verbesserung der lokalen Endothelfunktion durch den Einsatz von Paclitaxel-beschichteten DCBs erreicht werden. In der weiterführenden Analyse fällt jedoch auf, dass mit zunehmender Paclitaxel-Dosis die chronische Verbesserung der Endothelfunktion beeinträchtigt wird. Die Dosis von Paclitaxel wurde dabei basierend auf der Gefäßgröße und der mit DCB behandelten Läsionslänge ermittelt. Bei ausgeglichenen basalen Patienten- und Interventionscharakteristika suggeriert dies einen negativen Einfluss von Paclitaxel auf das Endothel ab einer bestimmten Dosis.

Dieser eindrucksvolle und unerwartete Effekt von Paclitaxel auf das Gefäßendothel bekräftigt die jüngsten kontroversen Publikationen von Katsanos et al. und Zeller et al. bezüglich ungünstiger Ereignisse nach DCB-Behandlung, wie eine erhöhte Rate an Amputationen und Mortalität (Katsanos et al., 2018; Zeller et al., 2014).

Obwohl die oben genannten Aspekte noch nicht kausal erklärt werden können, unterstützen die vorliegenden Daten das von Holden et al. vorgestellte Konzept einer dosisabhängigen Beziehung von Paclitaxel-beschichteten DCBs zu einer verminderten Endothelfunktion in der behandelten Extremität (Holden et al., 2019). Die optimale und maximale Paclitaxel-Dosis muss in weiteren Studien festgelegt werden.

Die Durchführung der FMD-Methode entsprach dem aktuell empfohlenen Standard. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass die Ausführung der Methode durch viele Faktoren beeinflusst wird (Corretti et al., 2002; Frick et al., 2002).

Wie jede Ultraschalluntersuchung ist auch diese vor allem von der untersuchenden Person und den technischen Voraussetzungen abhängig (Frick et al., 2002). Die Gefäßdurchmesser wurden wie von vielen anderen Arbeitsgruppen zuvor computergestützt zwischen den Adventitia-Media-Grenzen (M-Linie) der sich gegenüberliegenden Gefäßwände gemessen (Celermajer, 1998; Celermajer et al., 1992; Corretti et al., 2002).

Um den Störfaktor der Untersucherabhängigkeit zu minimieren, wurden alle Messungen von nur einem Untersucher durchgeführt. Vor Beginn der Studie wurde

durch eine halbjährige Einarbeitungszeit und Schulung des Untersuchers sichergestellt, dass die Ausführung der Methode sicher beherrscht wurde und die Standardabweichung der FMD-Messungen kleiner als 0,5 war. So konnten durch die Expertise des Untersuchers die technischen Grenzen des 12 MHz-Schallkopfes voll ausgeschöpft werden. Bei mangelnder Verfügbarkeit von Hilfsvorrichtungen wie Schallkopfhaltern oder Armhaltern wurde ausschließlich manuell gemessen. Dadurch blieb eine gewisse Störanfälligkeit durch minimale Bewegungen von Seiten des Patienten und des Untersuchers vorhanden.

Einen weiteren Einflussfaktor stellt die Positionierung der Manschette dar. Diese kann proximal oder distal des für die FMD-Messung interessierenden Gefäßabschnitts angelegt werden. Ein Nachteil der proximalen Okklusion ist die Erzeugung einer falsch hohen Dilatation. Diese kommt durch die Rekrutierung von zusätzlichen Widerstandsgefäßen, den dadurch stärkeren Blutfluss und die in der Ischämie anfallenden Metabolite zustande (Balletshofer et al., 2003; Vogel et al., 2000). Daher wurde in dieser Studie die Manschette distal des zu untersuchenden Gefäßabschnittes positioniert.

Zudem ist unklar, inwieweit sich die Größe des Ischämiegebiets auf die FMD auswirkt (Corretti et al., 2002). Es wurde eine dem Unterarm und distalen Oberschenkel größengerechte Manschette gewählt. Das Verhältnis der Größe des Ischämiegebiets zur Extremitätenmasse variiert jedoch interindividuell. Für die Ischämiezeit ist beschrieben, dass sich eine maximale Dilatation nach frühestens 4,5-minütiger Ischämie einstellt (Corretti et al., 2002). In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Dilatation nach einer fünfminütigen Ischämiezeit gemessen, da diese Zeitspanne sowohl brachial als auch femoral von den Patienten gut toleriert wurde.

Um möglichst genau die maximale Ausprägung der FMD zu erfassen, wurde sie in Zwanzig-Sekunden-Schritten gemessen. Der maximale Durchmesser wurde in dieser Studie zumeist zwischen 40 und 80 Sekunden nach der Ischämie gemessen. Es ist aber nicht auszuschließen, dass die wahre maximale FMD bei der Messung verfehlt wurde. Der perfekte Zeitpunkt zur Messung der maximalen FMD nach Beendigung der Ischämie ist individuell unterschiedlich (Bressler et al., 2000).

Neben den genannten technischen und methodischen Aspekten, unterliegt die FMD zudem einer Reihe von biologischen Einflussfaktoren. Sie ist durch den individuellen zirkadianen Rhythmus einer Tagesvariabilität sowie Temperaturschwankungen

unterworfen (Frick et al., 2002). Daher wurden alle Patienten zur gleichen Tageszeit zwischen 8:00 und 12:00 in einem klimatisierten Raum bei 22°C unter den gleichen Bedingungen untersucht.

Außerdem wurden veränderte FMD-Werte durch die Nahrungsaufnahme von Kaffee und Vitamin C (Balletshofer et al., 2003) und Zigarettenkonsum (Lekakis et al., 1997) festgestellt. Daher wurde auf den Konsum dieser Stoffe am Morgen der Untersuchung verzichtet.

Die Patienten hielten zudem vor der Messung und zwischen den einzelnen Messungen Ruhephasen von mindestens 10 Minuten ein, um Blutdruck und Puls auf ein Ruheausgangsniveau zu senken und eine Beeinflussung durch die scherkraftinduzierten biochemischen Prozesse, wie die NO-Freisetzung, vor der Messung am nächsten Gefäß zu minimieren (Verma et al., 2003). Eine Beeinflussung der zeitlich versetzten Messungen durch zirkulierende Metabolite kann jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Für die Messung der NMD wurde das Wirkmaximum von 0,4 mg Nitroglycerin sublingual nach 4 Minuten festgelegt (Thelen et al., 2008). Die Messung der NMD exakt nach 4 Minuten an allen drei Gefäßen gleichzeitig ist allerdings ohne weitere Hilfsmittel für denselben Untersucher nicht möglich. Im statistischen Vergleich der NMD aller drei Gefäße verhielten sich diese zueinander und insbesondere zum intervenierten Gefäß nicht signifikant unterschiedlich. Die Größenunterschiede der NMD rühren am ehesten von dem zeitgebundenen Nachlassen der Nitroglycerin-Wirkung. Die NMD stellt die maximal mögliche Gefäßdilatation unabhängig von der endothelvermittelten NO-Freisetzung dar (Lundberg et al., 2009; Rammos et al., 2014; Rassaf et al., 2006). Da die Intervention die Gefäßwand direkt affektiert, war kein Effekt auf die endothelunabhängige NMD zu erwarten. In dieser Studie konnte jedoch gezeigt werden, dass auch die NMD-Messung sowohl brachial als auch an den Femoralgefäßen durchgeführt werden kann. Die NMD zeigte in allen Gefäßen signifikante Unterschiede zur am selben Tag gemessenen FMD.

Die Diagnose der PAVK wird anhand des ABI-Wertes gestellt (Lawall et al., 2015, S. 30). Die deutliche Steigerung des ABI und der schmerzfreien Gehstrecke wird deutlich als Effekt der Intervention gewertet. Durch die Wiederherstellung der makrovaskulären Perfusion kommt es zu einer Reduktion der Symptome, die sich

anhand der Verbesserung der Fontaine-Stadien objektivieren lässt. Dies lässt eine erhöhte Patientenzufriedenheit und insgesamt eine erhöhte Bereitschaft zur (erneuten) Intervention vermuten (Huang & Schneider, 2014).

Eine signifikante Veränderung der IMT war nicht zu erwarten. Die nicht signifikante minimale Zunahme der IMT innerhalb von 6 Monaten kann jedoch als Fortschritt der Atherosklerose und des damit verbundenen steigenden Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse interpretiert werden (Ludwig et al., 2003).

Die reaktive Hyperämie wird, ähnlich wie die FMD durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Sie ist ebenso wie die FMD abhängig von Dauer der Ischämiezeit und wird unter anderem beeinflusst durch zirkulierende Metabolite, Nikotinabusus und das Alter (Rosenberry & Nelson, 2020).

Entscheidend für die Fließgeschwindigkeitsmessung mittels Pulswellen-Doppler ist der für die Kalibrierung verwendete Winkel. Entsprechend des Standards wurde in den vorliegenden Untersuchungen ein Winkel zwischen 45° und 60° gewählt (Widder & Görtler, 2004). Da eine interindividuelle und ausstattungsbedingte Variabilität der Fließgeschwindigkeitsmessungen festgestellt wurde, wurde auch in dieser Studie die über die Zeit gemittelte Spitzengeschwindigkeit verwendet (Pyke & Tschakovsky, 2007). Die TAPV wurde mittels der Tracing-Funktion automatisiert vom Sonografiegerät ermittelt. Technische Fehler sind nicht auszuschließen. Die Kalkulation der mikrovaskulären Funktion wurde dabei als AUC des maximalen Blutflusses auf den basalen Blutfluss normalisiert.

Die reaktive Steigerung des Blutflusses nach der Ischämie war in den Auswertungen, wie erwartet, der durch die gesteigerte Scherkraftwirkung induzierten flussvermittelten Vasodilatation zeitlich vorangestellt (Pyke & Tschakovsky, 2007; Rosenberry & Nelson, 2020).

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug $70,3 \pm 10$ Jahre mit 34 % weiblichen und 66 % männlichen Patienten. Aufgrund des Einflusses des weiblichen Hormonzyklus auf die FMD wird hier dieses Ungleichgewicht in Kauf genommen (Hashimoto et al., 1995). Das Alter an sich ist unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden (Corretti et al., 1995). Zusätzlich spielen auch Begleiterkrankungen in der Gesamtbeurteilung der Patienten eine Rolle. Patienten mit PAVK sind multimorbide Patienten mit ubiquitärer Atherosklerose. Von größerem Interesse sind neben der peripheren

Atherosklerose auch die der Koronararterien und Carotiden mit Hinblick auf Schlaganfall und Herzinfarkt als limitierende Faktoren. Auch chronische Entzündungen und Niereninsuffizienz nehmen Einfluss auf die Gefäßfunktion (Krause et al., 2016; Steg et al., 2007).

Die Kontrollgruppe ohne diagnostizierte PAVK, die zur Etablierung der Methoden rekrutiert wurde, wies zwar ein wesentlich jüngeres Durchschnittsalter von 46 ± 18 Jahren auf, unterschied sich aber aufgrund der Wahl von Mitarbeitern und Patienten aus dem Herzzentrum nicht wesentlich in relevanten Vorerkrankungen und ist somit eine repräsentative Vergleichsgruppe. Die PAVK-Gruppe beinhaltete an kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant mehr arteriellen Hypertonus und Nikotinkonsum im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne PAVK. Auch das Vorliegen von Komorbiditäten in den basalen Patientencharakteristika ist repräsentativ für die PAVK-Patienten.

Passenderweise konnten die PAVK-Patienten sich selbst als Vergleichsgruppe dienen und so den optimalen direkten Vergleich zwischen der Endothelfunktion der intervenierten und nicht-intervierten Extremität bei ansonsten identischen Grundlagen schaffen. Die basalen Patienten- und die Interventions-Charakteristika zwischen den Gruppen mit verbesserter und verschlechterter Endothel-Antwort waren ausgeglichen.

Bezüglich der Interventionscharakteristika ist außerdem zu beachten, dass einige Patienten sowohl PTA-, Stent- als auch DCB-Behandlungen in derselben Sitzung erhalten haben und somit an mehreren Subgruppenanalysen teilnahmen, was die Endothel-effekte möglicherweise überschattet. Zudem wurde aufgrund der zu geringen Studienpopulation nicht weiter anhand der verwendeten unterschiedlichen PTA-, Stent- und DCB-Produkte sowie Thrombektomie-Verfahren unterschieden. Größere Studien müssen folgen, um die Effekte der einzelnen Produkte auf die Gefäßfunktion zu prüfen.

Klinische Bedeutung und Perspektiven

Die Behandlung der symptomatischen PAVK mittels endovaskulärer Techniken ist bereits weitverbreitet akzeptiert und in vielen Fällen die primäre Revaskularisationsstrategie. Dennoch wird vermutet, dass durch die perkutanen Interventionsstrategien wie PTA, DCB- und Stentbehandlungen Verletzungen am Gefäßendothel und somit Beeinträchtigungen der Gefäßfunktion verursacht werden. Zudem wird zwar die Gewebepfusion durch die genannten Verfahren wiederhergestellt, die atherosklerotische Last verbleibt jedoch im Körper und die vaskuläre Homöostase bleibt unverändert. Dadurch kann es zu einem weiteren Progress kardiovaskulärer Erkrankungen kommen.

Inwieweit sind also die endovaskulären Behandlungsstrategien für das Gefäßendothel und die gesamte Gefäßfunktion sinnvoll und förderlich?

Bemerkenswerterweise demonstriert diese Studie erstmals den Einfluss der endovaskulären Behandlung von peripheren Arterien auf die Gefäßfunktion mit einer akut verbesserten lokalen mikrovaskulären, makrovaskulären und endothelialen Funktion sowie einer anhaltenden Verbesserung in der langfristigen Nachsorge mit zusätzlicher Verbesserung der prognostisch relevanten systemischen Endothelfunktion.

Vor dem Hintergrund, dass das Risiko für Mortalität bei PAVK-Patienten mit zunehmender Symptomatik steigt, diese durch die Gesamtverbesserung der Gefäßfunktion jedoch deutlich rückläufig ist, wird ein Risikovorteil durch die Therapie suggeriert (Krause et al., 2016).

Betrachtet man die FMD als Surrogatmarker für kardiovaskuläre Ereignisse (Heitzer et al., 2005), unterstützen jene Ergebnisse das Konzept einer durch die Revaskularisation induzierten Verbesserung kardiovaskulärer Funktionen und eines potenziellen Benefits bezüglich der Mortalität.

Ein zusätzliches prognostisch relevantes Minimieren der vaskulären Risikofaktoren wird im Rahmen der endovaskulären Behandlung durch die angepasste Thrombozytenaggregationshemmung und Statin-Therapie erzielt. Unsere und andere Arbeitsgruppen haben außerdem bereits gezeigt, dass die Gefäßfunktion durch nicht-pharmakologische vasoaktive diätetische Maßnahmen zusätzlich verbessert werden kann und der Effekt der Intervention durch Gehtraining essenziell gefördert wird (Greenhalgh et al., 2008; Rammos et al., 2014; Rassaf et al., 2016).

Insgesamt verleiten die Ergebnisse zu der Behauptung, dass durch die peripheren Interventionen sowohl eine Reduktion der Symptome als auch ein gesteigerter peripherer Blutfluss als auch eine Förderung der Vasodilatationsfähigkeit realisiert werden, wodurch insgesamt eine Reduktion der Mortalität erreicht würde. Für die Klinik würde dies bedeuten, dass endovaskuläre Therapieansätze bedenkenlos eingesetzt werden könnten. Doch diese Arbeit konnte außerdem zeigen, dass der Effekt der Intervention auf die Gefäßfunktion abhängig von der Wahl der Interventionsmethode ist. Der verbesserte Endotheleffekt ist vor allem bei Interventionen im femoropoplitealen Bereich und ohne Stenteinsatz sichtbar geworden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass bei Behandlungen mit DCBs der Wirkstoff Paclitaxel mit steigender Dosis einen hinderlichen Effekt auf die Endothelfunktion hat.

Weitere Studien müssen folgen, um die optimale interventionelle Strategie zu bestimmen, die in Bezug auf die Lokalisation der Behandlung und in Bezug auf die verschiedenen Behandlungsmodalitäten zum optimalen Erhalt der Gefäßfunktion beiträgt und so MACCE reduziert, Überleben verlängert und Lebensqualität sichert. Es ist suggestiv, dass neuere Thrombektomie-Techniken durch die Reduktion der atherosklerotischen Last zu einer besseren Gefäßcompliance führen könnten (Lichtenberg, 2010). Weitere Studien sind vonnöten, um auch in diesem wichtigen Aspekt Erkenntnis zu gewinnen.

Einige Limitierungen dieser Arbeit müssen berücksichtigt werden. Aufgrund des explorativen Ansatzes wurde die Studie monozentrisch nicht-randomisiert durchgeführt.

Trotz des stark messbaren biologischen Effekts konnte diese Studie keinen wesentlichen Einfluss auf biochemische Marker feststellen und die detaillierten pathochemischen Effekte der Intervention auf die Gefäßfunktion bleiben noch zu klären.

Darüber hinaus muss in Anlehnung an die eindeutigen Auswirkungen der Interventionen auf die prognostisch relevante systemische Gefäßfunktion weitergehend geprüft werden, ob die lokale Endothelfunktion an der Femoralarterie ebenso prädiktiv für vaskuläre Ereignisse ist, wie die brachial gemessene Endothelfunktion.

Vor dem Hintergrund, dass die systemische FMD ebenfalls auf kardiale Gefäße übertragbar ist (Frick et al., 2002; Heitzer et al., 2005), wäre eine ähnliche Untersuchung auch für perkutane koronare Interventionen bei Patienten mit KHK interessant.

6.1 Fazit

Ziel dieser Dissertation war es, den Einfluss der interventionellen Strategien in der Behandlung der PAVK auf die lokale und systemische Gefäßfunktion in einem ganzheitlichen Ansatz, der die mikrovaskuläre, makrovaskuläre und endotheliale Funktion umfasst, zu untersuchen.

In Anlehnung an die Fragestellung, ob die endovaskuläre Therapie der PAVK einen akuten oder langfristigen Einfluss auf die lokale und systemische Gefäßfunktion hat, konnte gezeigt werden, dass die systemische FMD der Brachialarterie mit der lokalen FMD der Femoralarterie sowohl bei Gesunden als auch bei PAVK-Patienten korreliert. Akut nach der endovaskulären Behandlung fiel eine verbesserte lokale makrovaskuläre, mikrovaskuläre und endotheliale Funktion auf, während die systemische Endothelfunktion zunächst unverändert blieb. Auch in der Nachsorge, sechs Monate nach der Intervention, hielt die verbesserte lokale Gefäßfunktion an und es trat eine zusätzliche Verbesserung der prognostisch relevanten systemischen Endothelfunktion ein. Somit ergibt sich die Antwort auf die erste Fragestellung: Die endovaskuläre Intervention hat langfristig einen nachweislichen Effekt auf die lokale und systemische Gefäßfunktion.

Des Weiteren wurde die Fragestellung untersucht, ob die Wahl der interventionellen Behandlungsmodalität einen Einfluss auf die Gefäßfunktion hat. In Subgruppenanalysen konnte festgestellt werden, dass die Lokalisation der interventionell behandelten Gefäßläsion eine Rolle spielt. Eine verbesserte lokale Endothelfunktion konnte vor allem bei femoropoplitealen Gefäßstenosen beobachtet werden. Auch der Einsatz von Stentmaterial hat einen Effekt auf die Gefäßfunktion. Eine verbesserte Endothelfunktion konnte bei Interventionen ohne Anwendung von Stents erreicht werden. Dies mag daran liegen, dass die Gewebepfusion zwar wiederhergestellt wird, die dysfunktionale vaskuläre Homöostase jedoch bestehen bleibt und auch die im Körper verbleibende atherothrombotische Last die Endothelfunktion weiter beeinträchtigt.

Außerdem wurde gezeigt, dass die Endothelfunktion durch die Verwendung von medikamentenbeschichteten Ballons beeinflusst wird. Hierbei wurde die Dosis von Paclitaxel als limitierender Faktor der potenziellen Verbesserung in der Endothelfunktion identifiziert. Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die Wahl der interventionellen Behandlungsmodalität einen Einfluss auf die Gefäßfunktion hat.

Die initial aufgestellte Hypothese, dass die endovaskuläre Intervention der PAVK einen akuten und langfristigen Effekt auf die mittels FMD gemessene lokale und prognostisch relevante systemische Endothelfunktion sowie auf makrovaskulärer und mikrovaskulärer Ebene hat, bestätigt sich:

Diese Arbeit liefert eindeutige Beweise für eine langfristig verbesserte prognostisch relevante systemische und lokale mikro-, makrovaskuläre und flussvermittelte Endothelfunktion nach endovaskulärer Behandlung der PAVK mit einer hervorragenden Antwort auf die endovaskuläre Intervention. Da die Wahl der Behandlungsmodalität einen entscheidenden Einfluss auf die Gefäßfunktion hat, müssen weitere Studien die optimale interventionelle Methode festlegen, um eine bestmögliche prognostisch relevante Gefäßfunktion zu erzielen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die perkutane transluminale Angioplastie ist die primäre Revaskularisationsmaßnahme in der Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Interventionelle Strategien stellen zwar die Gewebepfusion wieder her, die dysfunktionale vaskuläre Homöostase, die die Endothelfunktion beeinträchtigt, bleibt jedoch bestehen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Auswirkung der peripheren Intervention zur Behandlung der PAVK auf die lokale und systemische Endothelfunktion untersucht. 50 Patienten mit PAVK und 13 Kontrollpatienten ohne PAVK wurden in die Studie eingeschlossen. Die systemische Endothelfunktion der Brachialarterie und die lokale Endothelfunktion der intervenierten und nicht-intervierten Femoralarterien wurden am Tag vor, am Folgetag und 6 Monate nach Becken-/Beinarterienintervention mittels der Methode der flussvermittelten Vasodilatation untersucht. Zusätzlich wurde die makrovaskuläre und die mikrovaskuläre Funktion beurteilt.

Die brachiale und femorale flussvermittelte Endothelfunktion korrelierte zwischen den PAVK- und Kontrollpatienten. Nach der Intervention wurde akut eine verbesserte makrovaskuläre, mikrovaskuläre und flussvermittelte Endothelfunktion des intervenierten Gefäßes verglichen mit der Kontrollextremität und der systemischen Zirkulation festgestellt. Nach 6 Monaten konnte eine anhaltende Verbesserung der Endothelfunktion aufgezeigt werden, einhergehend mit einer verbesserten Endothelfunktion der Kontrollextremität und des systemischen Endothels. Interessanterweise verbesserte sich die Endothelfunktion insbesondere nach endovaskulärer Behandlung von femoropoplitealen Läsionen und Behandlungsansätzen ohne Stenteinsatz. Außerdem verhielt sich die über medikamentenbeschichtete Ballons vermittelte Paclitaxel-Anwendung dosisabhängig invers zur Verbesserung der Endothelfunktion.

Diese Arbeit liefert eindeutige Beweise für eine langfristig verbesserte prognostisch relevante systemische und lokale mikrovaskuläre, makrovaskuläre und flussvermittelte Endothelfunktion nach endovaskulärer Behandlung der PAVK. Da die Wahl der Behandlungsmodalität einen entscheidenden Einfluss auf die Gefäßfunktion hat, müssen weitere Studien die optimale interventionelle Methode festlegen, um eine bestmögliche prognostisch relevante Gefäßfunktion zu erzielen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam, D. J., Beard, J. D., Cleveland, T., Bell, J., Bradbury, A. W., Forbes, J. F., Fowkes, F. G., Gillespie, I., Ruckley, C. V., Raab, G., Storkey, H. (2005): Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 366, 1925-1934.
2. Bach, J. P., Deuster, O., Balzer-Geldsetzer, M., Meyer, B., Dodel, R., Bacher, M. (2009): The role of macrophage inhibitory factor in tumorigenesis and central nervous system tumors. *Cancer* 115, 2031-2040.
3. Back, M., Kopchok, G., Mueller, M., Cavaye, D., Donayre, C., White, R. A. (1994): Changes in arterial wall compliance after endovascular stenting. *J Vasc Surg* 19, 905-911.
4. Balletshofer, B. M., Rittig, K., Stock, J., Haring, H. U. (2003): Indicators of incipient atherosclerosis: demonstration of endothelial dysfunction with high-resolution ultrasound. *Ultraschall Med* 24, 153-161.
5. Bhatt, D. L., Steg, P. G., Miller, M., Brinton, E. A., Jacobson, T. A., Ketchum, S. B., Doyle, R. T., Jr., Juliano, R. A., Jiao, L., Granowitz, C., Tardif, J. C., Ballantyne, C. M. (2018): Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380, 11-22.
6. Boström, A., Karacagil, S., Löfberg, A. M., Ljungman, C., Nyman, R., Logason, K., Hellberg, A. (2001): Selection of patients with lower limb arterial occlusive disease for endovascular treatment of the iliac arteries with duplex scanning. *Vasc Surg* 35, 437-442.
7. Boulanger, C., Lüscher, T. F. (1990): Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 85, 587-590.
8. Bressler, B., Chan, S., Mancini, G. B. (2000): Temporal response of brachial artery dilation after occlusion and nitroglycerin. *Am J Cardiol* 85, 396-400, 310.
9. Caramori, P. R., Lima, V. C., Seidelin, P. H., Newton, G. E., Parker, J. D., Adelman, A. G. (1999): Long-term endothelial dysfunction after coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 34, 1675-1679.
10. Cardillo, C., Campia, U., Kilcoyne, C. M., Bryant, M. B., Panza, J. A. (2002): Improved endothelium-dependent vasodilation after blockade of endothelin receptors in patients with essential hypertension. *Circulation* 105, 452-456.
11. Cassese, S., Byrne, R. A., Ott, I., Ndrepepa, G., Nerad, M., Kastrati, A., Fusaro, M. (2012): 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, 582-589.
12. Celermajer, D. S. (1998): Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 32 Suppl 3, S29-32.
13. Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., Lloyd, J. K., Deanfield, J. E. (1992): Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340, 1111-1115.
14. Conte, S. M., Vale, P. R. (2018): Peripheral Arterial Disease. *Heart Lung Circ* 27, 427-432.
15. Cornelissen, A., Vogt, F. J. (2019): The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: Time for improvement? *J Cell Mol Med* 23, 39-46.

16. Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., Deanfield, J., Drexler, H., Gerhard-Herman, M., Herrington, D., Vallance, P., Vita, J., Vogel, R. (2002): Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39, 257-265.
17. Corretti, M. C., Plotnick, G. D., Vogel, R. A. (1995): The effects of age and gender on brachial artery endothelium-dependent vasoactivity are stimulus-dependent. *Clin Cardiol* 18, 471-476.
18. Criqui, M. H., Aboyans, V. (2015): Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 116, 1509-1526.
19. Davaine, J. M., Qu rat, J., Guyomarch, B., Costargent, A., Chaillou, P., Patra, P., Gou ffic, Y. (2014): Primary stenting of TASC C and D femoropopliteal lesions: results of the STELLA register at 30 months. *Ann Vasc Surg* 28, 1686-1696.
20. Deutsche Gesellschaft f r Kardiologie. (2020): ESC/EAS Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipid mien. Kurzfassung der 2019 ESC/EAS "Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk". Online-Publikation; <https://leitlinien.dgk.org/2020/pocket-leitlinie-diagnostik-und-therapie-der-dyslipidaemien-version-2019/> (abgerufen am 27.06.2021).
21. Eggers, K. M., Armstrong, P. W., Califf, R. M., Simoons, M. L., Venge, P., Wallentin, L., James, S. K. (2010): ST2 and mortality in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Am Heart J* 159, 788-794.
22. Ellingsen, T., Buus, A., Stengaard-Pedersen, K. (2001): Plasma monocyte chemoattractant protein 1 is a marker for joint inflammation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28, 41-46.
23. ESC Scientific Document Group. (2018): 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J* 39, 763-816.
24. Fanelli, F., Cannavale, A., Boatta, E., Corona, M., Lucatelli, P., Wlderk, A., Cirelli, C., Salvatori, F. M. (2012): Lower limb multilevel treatment with drug-eluting balloons: 6-month results from the DEBELLUM randomized trial. *J Endovasc Ther* 19, 571-580.
25. Fowkes, F. G., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J. O., McDermott, M. M., Norman, P. E., Sampson, U. K., Williams, L. J., Mensah, G. A., Criqui, M. H. (2013): Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 382, 1329-1340.
26. Frick, M., Neunteufl, T., Schwarzacher, S., Wascher, T., Weidinger, F. (2002): Flussvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *Journal f r Kardiologie,  sterreichische Zeitschrift f r Herz-Kreislaufkrankungen* 9 (10), 439-444.
27. Greenhalgh, R. M., Belch, J. J., Brown, L. C., Gaines, P. A., Gao, L., Reise, J. A., Thompson, S. G., Mimic Trial, P. (2008): The adjuvant benefit of angioplasty in patients with mild to moderate intermittent claudication (MIMIC) managed by supervised exercise, smoking cessation advice and best medical therapy: results from two randomised trials for stenotic femoropopliteal and aortoiliac arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 36, 680-688.
28. Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Antoniou, S. A., Torella, F., Antoniou, G. A. (2016): Covered vs Uncovered Stents for Aortoiliac and Femoropopliteal Arterial Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endovasc Ther* 23, 442-452.
29. Hardman, R. L., Jazaeri, O., Yi, J., Smith, M., Gupta, R. (2014): Overview of classification systems in peripheral artery disease. *Semin Intervent Radiol* 31, 378-388.

30. Hashimoto, M., Akishita, M., Eto, M., Ishikawa, M., Kozaki, K., Toba, K., Sagara, Y., Taketani, Y., Orimo, H., Ouchi, Y. (1995): Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 92, 3431-3435.
31. Heinen, Y., Stegeman, E., Sansone, R., Benedens, K., Wagstaff, R., Balzer, J., Rassaf, T., Lauer, T., Kelm, M., Heiss, C. (2015): Local association between endothelial dysfunction and intimal hyperplasia: relevance in peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 4.
32. Heiss, C., Kleinbongard, P., Dejam, A., Perré, S., Schroeter, H., Sies, H., Kelm, M. (2005): Acute consumption of flavanol-rich cocoa and the reversal of endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 46, 1276-1283.
33. Heiss, C., Rodriguez-Mateos, A., Bapir, M., Skene, S. S., Sies, H., Kelm, M. (2022): Flow-mediated dilation reference values for evaluation of endothelial function and cardiovascular health. *Cardiovascular Research* 095.
34. Heitzer, T., Baldus, S., von Kodolitsch, Y., Rudolph, V., Meinertz, T. (2005): Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 1174-1179.
35. Holden, A., Varcoe, R. L., Jaff, M. R., Schneider, P. A., Tepe, G., Zeller, T. (2019): Paclitaxel and Mortality: The Dose Argument Is Critical. *J Endovasc Ther* 26, 467-470.
36. Holvoet, P. (2004): Oxidized LDL and coronary heart disease. *Acta Cardiol* 59, 479-484.
37. Huang, Z. S., Schneider, D. B. (2014): Endovascular intervention for tibial artery occlusive disease in patients with critical limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 27, 38-58.
38. Hulthe, J., Fagerberg, B. (2002): Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22, 1162-1167.
39. Jacomella, V., Husmann, M., Thalhammer, C., Uike, K., Pfammatter, T., Amann-Vesti, B. (2012): Impact of endovascular treatment of atherosclerotic renal artery stenosis on endothelial function and arterial blood pressure. *Int Angiol* 31, 70-76.
40. Jaff, M. R., White, C. J., Hiatt, W. R., Fowkes, G. R., Dormandy, J., Razavi, M., Reekers, J., Norgren, L. (2015): An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Vasc Med* 20, 465-478.
41. Jenderka, K. V., Delorme, S. (2015): Principles of Doppler sonography. *Radiologe* 55, 593-609; 610.
42. Jongkind, V., Akkersdijk, G. J., Yeung, K. K., Wisselink, W. (2010): A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg* 52, 1376-1383.
43. Kansal, A., Long, C. A., Patel, M. R., Jones, W. S. (2019): Endovascular treatment of femoropopliteal lesions. *Clin Cardiol* 42, 175-183.
44. Katsanos, K., Spiliopoulos, S., Kitrou, P., Krokidis, M., Karnabatidis, D. (2018): Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 7, e011245.

45. Kiani, S., Aasen, J. G., Holbrook, M., Khemka, A., Sharmeen, F., LeLeiko, R. M., Tabit, C. E., Farber, A., Eberhardt, R. T., Gokce, N., Vita, J. A., Hamburg, N. M. (2013): Peripheral artery disease is associated with severe impairment of vascular function. *Vasc Med* 18, 72-78.
46. Kim, J. W., Suh, S. Y., Choi, C. U., Na, J. O., Kim, E. J., Rha, S. W., Park, C. G., Seo, H. S., Oh, D. J. (2008): Six-month comparison of coronary endothelial dysfunction associated with sirolimus-eluting stent versus Paclitaxel-eluting stent. *JACC Cardiovasc Interv* 1, 65-71.
47. Kooijman, M., Thijssen, D. H., de Groot, P. C., Bleeker, M. W., van Kuppevelt, H. J., Green, D. J., Rongen, G. A., Smits, P., Hopman, M. T. (2008): Flow-mediated dilatation in the superficial femoral artery is nitric oxide mediated in humans. *J Physiol* 586, 1137-1145.
48. Krause, D., Burghaus, I., Thiem, U., Trampisch, U. S., Trampisch, M., Klaassen-Mielke, R., Trampisch, H. J., Diehm, C., Rudolf, H. (2016): The risk of peripheral artery disease in older adults - seven-year results of the getABI study. *Vasa* 45, 403-410.
49. Kusano, K. F., Nakamura, K., Kusano, H., Nishii, N., Banba, K., Ikeda, T., Hashimoto, K., Yamamoto, M., Fujio, H., Miura, A., Ohta, K., Morita, H., Saito, H., Emori, T., Nakamura, Y., Kusano, I., Ohe, T. (2004): Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis. *Circ J* 68, 671-676.
50. Laird, J. R., Katzen, B. T., Scheinert, D., Lammer, J., Carpenter, J., Buchbinder, M., Dave, R., Ansel, G., Lansky, A., Cristea, E., Collins, T. J., Goldstein, J., Cao, A. Y., Jaff, M. R. (2012): Nitinol stent implantation vs. balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral and proximal popliteal arteries of patients with claudication: three-year follow-up from the RESILIENT randomized trial. *J Endovasc Ther* 19, 1-9.
51. Lawall, H., Huppert, P., Rümenapf, G. (2015): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Online-Publikation; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheit_2020-05.pdf (abgerufen am 20.09.2019)
52. Lekakis, J., Papamichael, C., Vemmos, C., Nanas, J., Kontoyannis, D., Stamatelopoulos, S., Mouloupoulos, S. (1997): Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *Am J Cardiol* 79, 529-531.
53. Lichtenberg, M. (2010): Percutaneous mechanical thrombectomy by means of rotational thrombectomy. Current study situation. *Med Klin (Munich)* 105, 705-710.
54. Ludwig, M., von Petzinger-Kruthoff, A., von Buquoy, M., Stumpe, K. O. (2003): Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall Med* 24, 162-174.
55. Lundberg, J. O., Gladwin, M. T., Ahluwalia, A., Benjamin, N., Bryan, N. S., Butler, A., Cabrales, P., Fago, A., Feelisch, M., Ford, P. C., Freeman, B. A., Frenneaux, M., Friedman, J., Kelm, M., Kevil, C. G., Kim-Shapiro, D. B., Kozlov, A. V., Lancaster, J. R., Jr., Lefer, D. J., McColl, K., McCurry, K., Patel, R. P., Petersson, J., Rassaf, T., Reutov, V. P., Richter-Addo, G. B., Schechter, A., Shiva, S., Tsuchiya, K., van Faassen, E. E., Webb, A. J., Zuckerbraun, B. S., Zweier, J. L., Weitzberg, E. (2009): Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat Chem Biol* 5, 865-869.
56. Lüscher, T. F., Barton, M. (2000): Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs. *Circulation* 102, 2434-2440.
57. McCully, K. S. (2015): Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 8, 211-219.
58. Mueller, T., Dieplinger, B., Gegenhuber, A., Poelz, W., Pacher, R., Haltmayer, M. (2008): Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem* 54, 752-756.

59. Münzel, T., Gori, T. (2009): Endotheliale Dysfunktion: Ursachen und prognostische Bedeutung. *Kardiologie Up2date* 5(04), 361 - 372.
60. Noels, H., Bernhagen, J., Weber, C. (2009): Macrophage migration inhibitory factor: a noncanonical chemokine important in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 19, 76-86.
61. Ohta, M., Kitadai, Y., Tanaka, S., Yoshihara, M., Yasui, W., Mukaida, N., Haruma, K., Chayama, K. (2003): Monocyte chemoattractant protein-1 expression correlates with macrophage infiltration and tumor vascularity in human gastric carcinomas. *Int J Oncol* 22, 773-778.
62. Ostad, M. A., Wild, P. S., Schnorbus, B., Schulz, A., Munzel, T., Warnholtz, A. (2014): Predictive value of brachial reactive hyperemia and flow-mediated dilation in stable coronary artery disease. *Clin Hemorheol Microcirc* 56, 247-257.
63. Pape, H. P., Kurtz, A. K., Silbernagl, S. S. (Eds.). (2014): *Physiologie*. Vol. 7. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, s. bes. S. 218-222; 243-248.
64. Pulli, R., Dorigo, W., Fargion, A., Innocenti, A. A., Pratesi, G., Marek, J., Pratesi, C. (2011): Early and long-term comparison of endovascular treatment of iliac artery occlusions and stenosis. *J Vasc Surg* 53, 92-98.
65. Pyke, K. E., Tschakovsky, M. E. (2007): Peak vs. total reactive hyperemia: which determines the magnitude of flow-mediated dilation? *J Appl Physiol* (1985) 102, 1510-1519.
66. Rammos, C., Hendgen-Cotta, U. B., Sobierajski, J., Adamczyk, S., Hetzel, G. R., Kleophas, W., Dellanna, F., Kelm, M., Rassaf, T. (2013): Macrophage migration inhibitory factor is associated with vascular dysfunction in patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol* 168, 5249-5256.
67. Rammos, C., Hendgen-Cotta, U. B., Sobierajski, J., Bernard, A., Kelm, M., Rassaf, T. (2014): Dietary nitrate reverses vascular dysfunction in older adults with moderately increased cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 63, 1584-1585.
68. Rammos, C., Steinmetz, M., Lortz, J., Mahabadi, A. A., Petrikhovich, O., Kirsch, K., Hering, R., Schulz, M., Rassaf, T. (2021): Peripheral artery disease in Germany (2009-2018): Prevalence, frequency of specialized ambulatory care and use of guideline-recommended therapy - A population-based study. *Lancet Reg Health Eur* 5, 100113.
69. Rassaf, T., Heiss, C., Hendgen-Cotta, U., Balzer, J., Matern, S., Kleinbongard, P., Lee, A., Lauer, T., Kelm, M. (2006): Plasma nitrite reserve and endothelial function in the human forearm circulation. *Free Radic Biol Med* 41, 295-301.
70. Rassaf, T., Rammos, C., Hendgen-Cotta, U. B., Heiss, C., Kleophas, W., Dellanna, F., Floege, J., Hetzel, G. R., Kelm, M. (2016): Vasculoprotective Effects of Dietary Cocoa Flavanols in Patients on Hemodialysis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 11, 108-118.
71. Ringleb, P. A. (2005): *Grundlagen der Neurosonologie*. Online-Publikation; <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/neurologie/Funktionsabteilungen/Dopplerscript.pdf> (abgerufen am 31.08.2020)
72. Rosenberry, R., Nelson, M. D. (2020): Reactive hyperemia: a review of methods, mechanisms, and considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 318, R605-r618.
73. Ross, R., Glomset, J., Harker, L. (1977): Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 86, 675-684.
74. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., Kuder, J. F., Wang, H., Liu, T., Wasserman, S. M., Sever, P. S., Pedersen, T. R., Committee,

- F. S., Investigators. (2017): Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376, 1713-1722.
75. Schini, V. B., Vanhoutte, P. M. (1993): Nitric oxide and homeostasis of the smooth vascular muscle. *Arch Mal Coeur Vaiss* 86/1, 83-89.
 76. Schneider, P. A., Laird, J. R., Doros, G., Gao, Q., Ansel, G., Brodmann, M., Micari, A., Shishebor, M. H., Tepe, G., Zeller, T. (2019): Mortality Not Correlated With Paclitaxel Exposure: An Independent Patient-Level Meta-Analysis of a Drug-Coated Balloon. *J Am Coll Cardiol* 73, 2550-2563.
 77. Silbernagl, S., Lang, F. (2013): Taschenatlas Pathophysiologie. (Vol. 6). Stuttgart: Georg Thieme Verlag, s. bes. S. 237.
 78. Sobierajski, J., Hendgen-Cotta, U. B., Luedike, P., Stock, P., Rammos, C., Meyer, C., Kraemer, S., Stoppe, C., Bernhagen, J., Kelm, M., Rassaf, T. (2013): Assessment of macrophage migration inhibitory factor in humans: protocol for accurate and reproducible levels. *Free Radic Biol Med* 63, 236-242.
 79. Spronk, S., den Hoed, P. T., de Jonge, L. C., van Dijk, L. C., Pattynama, P. M. (2005): Value of the duplex waveform at the common femoral artery for diagnosing obstructive aortoiliac disease. *J Vasc Surg* 42, 236-242.
 80. Steg, P. G., Bhatt, D. L., Wilson, P. W., D'Agostino, R., Sr., Ohman, E. M., Rother, J., Liao, C. S., Hirsch, A. T., Mas, J. L., Ikeda, Y., Pencina, M. J., Goto, S., Investigators, R. R. (2007): One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 297, 1197-1206.
 81. Szarek, M., White, H. D., Schwartz, G. G., Alings, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Chiang, C. E., Diaz, R., Edelberg, J. M., Goodman, S. G., Hanotin, C., Harrington, R. A., Jukema, J. W., Kimura, T., Kiss, R. G., Lecorps, G., Mahaffey, K. W., Moryusef, A., Pordy, R., Roe, M. T., Tricoci, P., Xavier, D., Zeiher, A. M., Steg, P. G., Committees, O. O., Investigators. (2019): Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol* 73, 387-396.
 82. Tepe, G., Laird, J., Schneider, P., Brodmann, M., Krishnan, P., Micari, A., Metzger, C., Scheinert, D., Zeller, T., Cohen, D. J., Snead, D. B., Alexander, B., Landini, M., Jaff, M. R., Investigators, I. P. S. T. (2015): 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, 495-502.
 83. Thelen, A. M., Kelly, A. S., Williamson, E. B., Dengel, D. R. (2008): Examining the time course of endothelium-independent dilation by nitroglycerin. *Ultrasound Med Biol* 34, 1217-1220.
 84. Torres, J. L., Ridker, P. M. (2003): Clinical use of high sensitivity C-reactive protein for the prediction of adverse cardiovascular events. *Curr Opin Cardiol* 18, 471-478.
 85. Van der Heiden, K., Gijzen, F. J., Narracott, A., Hsiao, S., Halliday, I., Gunn, J., Wentzel, J. J., Evans, P. C. (2013): The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair. *Cardiovasc Res* 99, 269-275.
 86. Verma, S., Buchanan, M. R., Anderson, T. J. (2003): Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 108, 2054-2059.
 87. Verma, S., Kuliszewski, M. A., Li, S. H., Szmítko, P. E., Zucco, L., Wang, C. H., Badiwala, M. V., Mickle, D. A., Weisel, R. D., Fedak, P. W., Stewart, D. J., Kutryk, M. J. (2004a): C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease. *Circulation* 109, 2058-2067.

88. Verma, S., Szmitko, P. E., Anderson, T. J. (2004b): Endothelial function: ready for prime time? *Can J Cardiol* 20, 1335-1339.
89. Vogel, R. A., Corretti, M. C., Plotnick, G. D. (2000): A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 23, 571-575.
90. Widder, B., Görtler, M. (2004): Doppler- und Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien. (6). Berlin: Springer Verlag, s. bes. S. 43-48.
91. Yanagita, Y., Noda, K. (2011): Incidence and risk factors of vascular complications following endovascular treatment of peripheral arterial disease via the popliteal artery. *Cardiovasc Interv Ther* 26, 209-214.
92. Ye, W., Liu, C. W., Ricco, J. B., Mani, K., Zeng, R., Jiang, J. (2011): Early and late outcomes of percutaneous treatment of TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D aorto-iliac lesions. *J Vasc Surg* 53, 1728-1737.
93. Zeller, T., Baumgartner, I., Scheinert, D., Brodmann, M., Bosiers, M., Micari, A., Peeters, P., Vermassen, F., Landini, M., Snead, D. B., Kent, K. C., Rocha-Singh, K. J. (2014): 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, 1568-1576.

ANHANG

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Scherkraftinduzierte NO-vermittelte Vasodilatation.....	9
Abbildung 2	Entstehung von atherosklerotischen Plaques	11
Abbildung 3	Studiendesign.....	23
Abbildung 4	Screenshot eines basalen „2D-Video-Loops“ der A. brachialis	28
Abbildung 5	Berechnung des enddiastolischen Diameters der A. femoralis superficialis	29
Abbildung 6	Intima-Media-Dicke.....	32
Abbildung 7	Patientenkollektiv.....	38
Abbildung 8	Vergleich der brachialen und femoralen FMD.....	46
Abbildung 9	Akute Verbesserung der lokalen flussvermittelten Vasodilatation.....	47
Abbildung 10	Akute postinterventionelle Verbesserung des Ankle-Brachial-Index	48
Abbildung 11	Akute Steigerung der reaktiven Hyperämie in der intervenierten Extremität.....	48
Abbildung 12	Akute Verbesserung des Ankle-Brachial-Index (ABI) nach der Laufbelastung	49
Abbildung 13	Akute inflammatorische Reaktion.	50
Abbildung 14	Akute Beeinflussung renaler und kardialer Parameter.....	51
Abbildung 15	Fontaine-Klassifikation	52
Abbildung 16	Chronische Verbesserung der flussvermittelten Vasodilatation	53
Abbildung 17	Chronische Verbesserung des Ankle-Brachial-Index	54
Abbildung 18	Chronische Steigerung der reaktiven Hyperämie.....	55
Abbildung 19	Endothelunabhängige Nitroglycerin-vermittelte Vasodilatation	56
Abbildung 20	Keine signifikanten Unterschiede der Nitroglycerin vermittelten Vasodilatation	56
Abbildung 21	Langfristige Laborwertveränderungen der Lipide.....	57
Abbildung 22	Langfristig keine Laborwertveränderungen der kardialen Marker	58
Abbildung 23	Keine langfristigen Veränderungen der vaskulären Parameter.....	58
Abbildung 24	Läsionsbezogene Änderungen der Flussvermittelte Vasodilatation	59
Abbildung 25	Läsionsunabhängige makrovaskuläre Funktionsverbesserung	60
Abbildung 26	Läsionsunabhängig verbesserte Gehstrecke.....	61
Abbildung 27	Läsionsbezogener Ankle-Brachial-Index (ABI) nach Belastung.....	61
Abbildung 28	Auswirkung der Läsionslokalisierung auf vaskuläre Laborparameter.....	62
Abbildung 29	Stentbezogene FMD.....	63
Abbildung 30	Stentunabhängig signifikante Verbesserung des Ankle-Brachial-Index	64
Abbildung 31	Stentunabhängig verlängerte Gehstrecke.....	65
Abbildung 32	Stentunabhängige chronische Verbesserung des Belastungs-ABI.....	65
Abbildung 33	Chronisch signifikante Verbesserung der Endothelfunktion durch den Einsatz von medikamentenbeschichteten Ballons	66
Abbildung 34	DCB-unabhängige makrovaskuläre Verbesserung.	67
Abbildung 35	Chronischer postinterventioneller Effekt auf die lokale Endothelfunktion und Relation zur Paclitaxel-Dosis.....	68

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nach Fontaine-Ratschow und Rutherford.....	17
Tabelle 2	Basale Patientencharakteristika: Demografische Daten, Risikofaktoren und Komorbiditäten.....	40
Tabelle 3	Basale Patientencharakteristika: Häufigkeitsvergleich der Medikation.....	41
Tabelle 4	Basale Patientencharakteristika: Laborparameter.....	42
Tabelle 5	Interventionscharakteristika.....	44

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABI	Ankle Brachial Index, Knöchel-Arm-Index
ADP	Adenosindiphosphat
AFC	A. femoralis communis
AFS	A. femoralis superficialis
AMP	Adenosinmonophosphat
BMS	Bare Metal Stent
CAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DCB	Medikamentenbeschichteter Ballon
DSA	Digitale Subtraktionsangiografie
eNOS	endotheliale NO-Synthase
ET-1	Endothelin-1
FKDS	Farbkodierte Duplexsonografie
FMD	Flussvermittelte Vasodilatation
getABI	German epidemiological trial on Ankle Brachial Index
IMT	Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density-Lipoprotein
MACCE	Major Adverse Cardio- and Cerebrovascular Events
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MIF	Macrophage migration inhibitory factor
NMD	Nitroglycerin-vermittelte Vasodilatation
NO	Stickstoffmonoxid
nt-pro-BNP	N-terminales-pro-brain-natriuretic-peptide
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PW	Pulswellen-Doppler
ST-2	Growth stimulation expressed gene 2
TAPV	Time averaged peak velocity; gemittelte Spitzengeschwindigkeit
TBI	Toe-Brachial-Index, Zehen-Arm-Index
tcPO ₂	transkutaner Sauerstoffpartialdruck

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation niemals zustande gekommen wäre.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Christos Rammos, für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit, die Investition seiner Zeit in zahlreiche anregende Gespräche mit stets konstruktiver Kritik, zuvorkommenden Hilfestellungen und unterstützenden Denkanstößen. Ich habe unsere Treffen stets als motivierend empfunden.

Ich bedanke mich besonders bei Univ.-Prof. Dr. med. Tienush Rassaf, der diese Arbeit als Klinikdirektor erst ermöglicht hat.

Außerdem möchte ich der gesamten Arbeitsgruppe meinen großen Dank aussprechen, insbesondere Lennart Halfmann, der mich bei den Laborarbeiten unterstützte und mir auch mit freundschaftlichem Rat immer zur Seite stand, sowie Amelie Burghardt, die mich bei der statistischen Auswertung der Daten unterstützte. Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch Dr. med. Varnavas Varnavas danken, der mir die Duplexsonografie lehrte.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei dem tollen Team des *CardioScienceLab* unter der Leitung von PD Dr. Ulrike Hendgen-Cotta für das Näherbringen der Laborarbeiten, das Zurverfügungstellen des Arbeitsplatzes und der Materialien.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Mutter, die meinen bisherigen Lebensweg bahnte, mich immer ermutigte und der ich diese Arbeit widme, sowie meinem Ehemann, der mir immer geduldig zur Seite stand.

LEBENS LAUF

"Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten."