

Aus dem Zentrum der Radiologie  
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Klinik für Strahlentherapie und Onkologie

**Stent-Implantation und endovaskuläre Brachytherapie  
bei peripherer arterieller Verschußkrankheit**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs der Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Katharina von Beckh  
aus Abington, Pennsylvania, USA

Frankfurt am Main, 2008



Aus dem Zentrum der Radiologie  
des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Klinik für Strahlentherapie und Onkologie

# **Stent-Implantation und endovaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs der Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Katharina von Beckh  
aus Abington, Pennsylvania, USA

Frankfurt am Main, 2008

Dekan: Prof. Dr. J. Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. H. D. Böttcher

Koreferentin: Prof. Dr. E. Lindhoff-Last

Tag der mündlichen Prüfung: 29.09.2010

## **DANKSAGUNG**

Für die Überlassung des Themas meiner Dissertation danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. D. Böttcher.

Herrn Prof. Dr. med. R. Bauersachs, Herrn Prof. Dr. H. Ackermann, Herrn Dr. med. D. Schulte-Hürmann und Herrn PD Dr. med. J. Kirchner möchte ich für ihre fachliche Unterstützung danken.

Bei dem Team der Angiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Frankfurt bedanke ich mich für die organisatorische Hilfe.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten für ihre Zusammenarbeit.

**Meiner Familie gewidmet**

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT .....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 KATHETERVERFAHREN ZUR REVASKULARISATION.....</b>	<b>11</b>
1.2.1 PERKUTANE TRANSLUMINALE ANGIOPLASTIE (PTA) .....	11
1.2.2 PTA MIT STENT-IMPLANTATION .....	11
1.2.3 AUSWIRKUNGEN DER PTA AUF DIE GEFÄSSWAND.....	11
1.2.4 OFFENHEITSRATEN NACH PTA.....	13
1.2.5 METHODEN ZUR VERMEIDUNG DER RESTENOSE NACH PTA .....	14
<b>1.3 BRACHYTHERAPIE ZUR VERMEIDUNG DER RESTENOSE.....</b>	<b>15</b>
1.3.1 PATHOPHYSIOLOGISCHE GESICHTSPUNKTE.....	15
1.3.2 TECHNISCHE VARIANTEN DER GEFÄSSBESTRAHLUNG.....	16
<b>1.4 DIE VORLIEGENDE ARBEIT .....</b>	<b>17</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 PATIENTEN .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 METHODEN.....</b>	<b>22</b>
2.2.1 PTA .....	22
2.2.2 BESTRAHLUNG.....	27
2.2.3 POSTOPERATIVE VERSORGUNG .....	30
2.2.4 NACHUNTERSUCHUNG.....	30
2.2.5 STATISTISCHE VERFAHREN .....	31
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE OFFENHEITSRATE DER PATIENTEN</b>	<b>33</b>
<b>3.2 PATIENTEN .....</b>	<b>37</b>
3.2.1 PATIENTEN-ALTER.....	37
3.2.2 GESCHLECHT .....	39
3.2.3 RISIKOFAKTOREN ZUR ENTWICKLUNG EINER PAVK .....	40
3.2.4 KLINISCHER AUSGANGSBEFUND DER PATIENTEN.....	44
<b>3.3 BEHANDELTER GEFÄSSABSCHNITT .....</b>	<b>45</b>
3.3.1 FRÜHERE EINGRIFFE .....	45

3.3.2 LÄSIONSTYP .....	47
3.3.3 LÄNGE DES GEFÄSSABSCHNITTES .....	48
3.3.4 EINGRIFFSLOKALISATION.....	50
<b>3.4 KOMPLIKATIONEN .....</b>	<b>52</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>53</b>
<b>4.1 EINFÜHRUNG.....</b>	<b>53</b>
4.1.1 PERKUTANE TRANSLUMINALE ANGIOPLASTIE (PTA) .....	54
4.1.2 PTA MIT STENT-IMPLANTATION .....	54
4.1.3 METHODEN ZUR VERMEIDUNG DER RESTENOSE NACH PTA .....	55
<b>4.2 VERGLEICH DER GESAMT-ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR ..</b>	<b>57</b>
4.2.1. STENT-IMPLANTATION UND EVBT .....	57
4.2.1. PTA UND STENT EINBAU: BESSER MIT ODER OHNE EVBT? .....	59
4.2.2 PTA UND EVBT: BESSER MIT ODER OHNE STENT EINBAU? .....	64
<b>4.3 VERGLEICH DER UNTERGRUPPEN MIT DER LITERATUR .....</b>	<b>66</b>
4.3.1 PATIENTEN ÄLTER ALS 70 JAHRE .....	66
4.3.2 ARTERIELLE HYPERTONIE.....	67
4.3.3 PATIENTEN NACH VOR-PTA .....	67
4.3.4 LÄNGE DES GEFÄSSABSCHNITTES .....	68
4.3.5 SONSTIGE VERGLICHENE UNTERGRUPPEN .....	68
<b>4.4 KOMPLIKATIONEN .....</b>	<b>69</b>
4.4.1 VON UNS VERZEICHNETE KOMPLIKATIONEN.....	69
4.4.2 KOMPLIKATIONEN NACH EVBT IN DER LITERATUR .....	70
<b>4.5 AUSBLICK: METHODE.....</b>	<b>71</b>
<b>4.6 AUSBLICK: STUDIEN-DESIGN .....</b>	<b>75</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>76</b>
<b>6. ABSTRACT .....</b>	<b>77</b>
<b>7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>78</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>79</b>



# 1. EINLEITUNG

## 1.1 ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit handelt es sich um stenosierende und okkludierende Veränderungen der Aorta und Extremitätenarterien, die zu über 95 % durch Arteriosklerose verursacht sind [1].

Hiervon betroffen sind 3-10 % der Gesamtbevölkerung und 15-20 % der über 70 Jährigen [2, 3].

Die Hauptrisikofaktoren hierfür sind Rauchen und Diabetes mellitus, ferner arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen sowie einige seltenere Ursachen [4].

Entsprechend ihrer Klinik werden die Patienten nach Fontaine-Ratschow in vier Stadien eingeteilt [5]:

I : Beschwerdefreiheit

II: Belastungsschmerz bei einer Gehstrecke länger als 200m

III: Belastungsschmerz bei einer Gehstrecke kürzer als 200m

VI: Zusätzlich Nekrose, Gangrän oder Ulcus

Angiographisch wird die pAVK entsprechend der TASC (TransAtlantic Inter-Society Consensus)-Klassifikation eingeteilt [6]:

TASC A: 1. Einzelstenose  $\leq$  10 cm Länge

2. Einzelverschluss  $\leq$  5 cm Länge

TASC B: 3. Multiple Läsionen, jeweils  $\leq$  5 cm Länge

4. Einzelstenose oder -verschluss  $\leq$  15 cm Länge

5. Einzelne oder multiple Läsionen ohne kontinuierlichen „Run-off“ (peripherer Abfluß) in den Unterschenkel zur Verbesserung des Einstroms bei geplanter Bypassoperation am Unterschenkel

6. Stark verkalkte Läsionen  $\leq 5$  cm Länge
7. Einzelne popliteale Läsion

TASC C: 8. Multiple Stenosen oder Verschlüsse insgesamt  $\geq 15$  cm, mit oder ohne starke Kalzifikationen

9. Behandlungsbedürftige Restenosen nach zwei endovaskulären Interventionen

TASC D: 10. Chronischer totaler Verschuß der Arteria femoralis communis und/ oder der Arteria femoralis superficialis  $> 20$  cm

11. Chronischer totaler Verschuß der Poplitealarterie bzw. der proximalen Trifurkation

Die konservative Therapie der pAVK besteht in erster Linie in der Beseitigung von Risikofaktoren, Gehtraining zur Förderung der Kollateralen-Bildung sowie der Gabe von Thrombozyten-Aggregationshemmern [7].

Katheterverfahren zur Revaskularisation empfehlen sich für TASC A und TASC B Läsionen. Hierbei sind die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) und gegebenenfalls Stent-Implantation die Standard-Methode. Eine Anschlußtherapie mit Clopidogrel ist hierbei erforderlich [8].

Die operativen Revaskularisationsverfahren, die für TASC C und TASC D Läsionen empfohlen werden, umfassen die Thrombendarteriektomie und Bypassoperationen mit Gefäßersatz durch autologes (V. saphena) oder körperfremdes Material [9].

Im Weiteren wird auf die Katheterverfahren zur Revaskularisation eingegangen.

## **1.2 KATHETERVERFAHREN ZUR REVASKULARISATION**

### **1.2.1 PERKUTANE TRANSLUMINALE ANGIOPLASTIE (PTA)**

Für die PTA wird unter Röntgenkontrolle ein zweilumiger Ballonkatheter meist transfemorale über einen Führungsdraht in den verengten oder verschlossenen Bereich vorgeschoben und platziert. Durch Insufflation des Ballons wird die Stenose dilatiert und das Gefäßlumen eröffnet [10]. Während der Intervention erfolgt eine Antikoagulation mit 100 I.E. Heparin pro kg Körpergewicht. Die routinemäßig präinterventionell angesetzte Medikation mit ASS wird postinterventionell mit 100-300 mg pro Tag fortgesetzt und im Falle einer erfolgten Stentimplantation für vier Wochen durch täglich 75 mg Clopidogrel ergänzt [11].

### **1.2.2 PTA MIT STENT-IMPLANTATION**

Bei erheblichen Reststenosen, Recoiling und Dissektionen können im Anschluß an die PTA Stents eingesetzt werden. Die meisten Stents bestehen aus Edelstahl, Edelstahllegierungen und Nickel-Titan-Legierungen (Nitinol) [8].

Man unterscheidet ballonexpandierende von selbstexpandierenden Stents.

Die Implantation von ballonexpandierenden Stents erfolgt durch kontrollierte Inflation des Ballons, auf den der Stent aufgebracht ist. Selbstexpandierende Stents werden ohne Ballon entweder durch eine Art Springfedermechanismus oder, wie die Nitinolstents, thermisch entfaltet [12].

### **1.2.3 AUSWIRKUNGEN DER PTA AUF DIE GEFÄSSWAND**

Die erste perkutane transluminale Angioplastie nahm 1964 Charles Dotter an einer femoropoplitealen Stenose vor [13].

Damals glaubte man, daß durch die Dilatation des stenotischen Segmentes das obstruktive Material in die Gefäßwand gepresst würde ohne daß weiterer Schaden verursacht würde.

Aber die Folgen der PTA erwiesen sich als wesentlich komplexer als zunächst angenommen: Mikroskopische und kernspintomographische Untersuchungen offenbarten, dass die PTA nicht nur den atherosklerotischen Plaque aufspaltet, sondern auch die Gefäßwand stark schädigt und zum Einreißen der Intima und Media führt [14, 15], was in einem irregulär geformten Lumen resultiert.

Der hierdurch entstehende Kontakt der Tunica Media mit diversen Blutbestandteilen löst sodann eine neointimale Gewebeproliferation aus [16, 17]:

Bereits zwei Stunden nach der PTA infiltrieren polymorphkernige Leukozyten die Gefäßwand mit der Folge der Entstehung einer Neointima [18].

Innerhalb von 24 bis 48 Stunden beginnen Media- und Adventitia-Muskelzellen zu proliferieren und sodann am vierten Tag in die Intima zu migrieren [19, 20].

Makrophagen spielen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der glatten Muskelzellen: Sie veranlassen sie, sich von kontraktile Zellen, welche hauptsächlich Myofilamente enthalten, zu synthetisierenden Zellen, welche Fähigkeiten wie Proliferation, Synthese und Sekretion von Matrix Komponenten haben, zu entwickeln [63].

In den ersten drei Monaten nach der PTA findet sich der synthetisierende Zelltyp, zwischen drei und sechs Monaten nach der PTA finden sich beide Zelltypen und nach sechs Monaten nur noch der kontraktile Zelltyp.

Die gesamte Granulationsphase mit Proliferation und Migration glatter Muskelzellen und Bildung einer extrazellulären Matrix [16, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27] wird reguliert durch Zytokine und andere Wachstumsfaktoren, wie den Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), Platelet Derived Growth Factor (PDGF) und Angiotensin II [28, 29, 30].

Der Schaden, der an der Adventitia durch die Dehnung verursacht wird, löst die Bildung einer Neointima aus [31] und trägt zur Synthese der extrazellulären Matrix bei [31, 32].

Diese Initialphase der Zellproliferation und Matrixsynthese wird gefolgt von einer Narbenkontraktion innerhalb des behandelten Gefäßabschnittes, welche eine kompensatorische Erweiterung während des Heilungsprozesses verhindert [31, 32, 33, 34].

Somit schädigt die PTA die Gefäßwand stark und verursacht die Proliferation und Migration glatter Muskelzellen sowie die Bildung einer Matrix.

Die Intima Hyperplasie entsteht aus der Adventitia und Media, jedoch nicht aus der Intima. Sie resultiert in einem Gefäßumbau mit zunehmender Reduktion des Gefäßlumens („negative remodelling“).

Folglich unterscheiden sich restenotische Läsionen von de novo Läsionen, welche hauptsächlich aus Plaques mit einem hohen Anteil lipidhaltiger Makrophagen sowie zahlreichen verkalkten, größtenteils zellenlosen Bereichen bestehen [35, 36].

#### **1.2.4 OFFENHEITSRATEN NACH PTA**

Nach PTA von femoropoplitealen de novo Stenosen wird über Stenoserraten von 33 % - 65 % innerhalb des ersten Jahres berichtet [37, 38], bei langen Läsionen und niedrigem peripherem Abfluß („Run-off“) sogar höher [39]. Die meisten Restenosen zeigten sich innerhalb der ersten sechs Monate nach Angioplastie [40, 41].

Hiernach bleibt der durchschnittliche Gefäßdurchmesser des behandelten Gefäßabschnittes stabil oder leicht reduziert [37].

Fünf Jahre nach PTA von de novo Stenosen liegt das Risiko einer Restenose zwischen 38 % und 73 % [40, 41, 42, 66, 43, 44].

Im Vergleich zu de novo Stenosen ist das Risiko einer Restenose einer rezidivierenden femoropoplitealen Läsion 1,5 fach erhöht innerhalb des ersten Jahres nach der PTA [39]. Desweiteren erweisen sich 75 % der behandelten Verschlüsse innerhalb des ersten Jahres nach PTA als wieder verschlossen [45].

Durch den Einbau eines Stents wird ein mechanisches Gerüst zur Verfügung gestellt, das theoretisch das Problem des Zusammenziehens der Gefäßwand sowie des elastischen Rückstoßes nach PTA verhindert. Jedoch verhindern Stents im femoropoplitealen Segment nicht das negative Remodelling durch Intima-Proliferation, sondern fördern es sogar. Die Offenheitsraten sind dementsprechend denen nach alleiniger PTA vergleichbar [46, 47, 48, 49, 50].

### **1.2.5 METHODEN ZUR VERMEIDUNG DER RESTENOSE NACH PTA**

#### Atherektomie

Bei der Atherektomie wird z. B. mit Laser der atherosklerotische Plaque von der Gefäßwand abgeschält. Die bei der PTA auftretende Dehnung des Gefäßes wird so vermieden [51, 52].

#### Mit Polyfluorethylen beschichtete Stents

Die für Zellen undurchlässige Beschichtung verhindert das Einwachsen von Gewebe durch das Stent-Gerüst hindurch [85].

#### Mit Medikamenten beschichtete Stents und Ballons

Die Oberflächenbeschichtungen mit immunsuppressiv und antiproliferativ wirkenden Medikamenten (Sirolimus, Paclitaxel etc.) dämmt die Proliferation der Gefäßwandzellen ein [53].

#### Cutting Balloons

Der Cutting Balloon setzt longitudinale Schnitte in den Plaque und die inneren Gefäßwandschichten. Hiermit wird die bei der PTA auftretende Dehnung des Gefäßes reduziert [54].

### Cryoplastie

Mit Hilfe eines mit flüssigem Stickstoff gefüllten Ballons wird die Gefäßwand kurzzeitig auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Das Ziel hierbei ist, die Apoptose der inneren Gefäßwandzellen herbeizuführen und so die zur Restenose führende Zellproliferation zu verhindern [55, 56].

### Brachytherapie

Die Teilung der die Neo-Intima bildenden Gefäßwandzellen wird durch Beta- oder Gamma-Strahlung gebremst [63].

Auf die Brachytherapie zur Vermeidung der Restenose nach PTA wird im Folgenden eingegangen.

## **1.3 BRACHYTHERAPIE ZUR VERMEIDUNG DER RESTENOSE**

### **1.3.1 PATHOPHYSIOLOGISCHE GESICHTSPUNKTE**

Die Restenose ist eine physiologische aber überschüssige Reaktion auf die mechanische Verletzung durch PTA. Bisher sind die Versuche, die Restenose nach PTA mit pharmakologischen Mitteln zu reduzieren, nicht erfolgreich [57, 58, 59, 60, 61].

Hingegen fokussieren experimentelle und klinische Studien auf die Bestrahlung des behandelten Gefäßabschnittes, da die Proliferation arterieller Zellen bei der Angioplastie eine entscheidende Rolle spielt.

Bestrahlung verursacht DNA-Kettenbrüche, die zur Unterbrechung des Zellzyklus führen und somit die Zellproliferation und -migration verhindern.

Die Gefäßwand einschließlich der Periadventitia ist das Ziel der Bestrahlung [63].

Russo et al. [62] und Wohlgemuth et al. [63] ermittelten mit Hilfe intravaskulären Ultraschalls einen Abstand der PTA-Ballon-Oberfläche zur Adventitia von 1,5 bis 2 mm. Wenn man 0,5 mm für die Adventitia hinzuaddiert, ergibt sich eine Referenz-Tiefe von 2,0 bis 2,5 mm für die Bestrahlung.

Um den therapeutischen Nutzen sicherzustellen, ist es wünschenswert, daß die Dosis im Radius symmetrisch appliziert wird und gerade hoch genug ist, um Restenosen zuverlässig zu verhindern. Gleichzeitig soll die Dosis hinter der Adventitia rapide abfallen, um die Strahlenbelastung des restlichen Körpers zu minimieren [63].

### **1.3.2 TECHNISCHE VARIANTEN DER GEFÄSSBESTRAHLUNG**

Mögliche technische Ansätze beinhalten die

- 1) Bestrahlung mit Gamma-Quellen von extern,
- 2) endovaskuläre Beta- oder Gamma-Bestrahlung,
- 3) die Kombination externer und endovaskulärer Bestrahlung.

Die endovaskuläre Bestrahlung kann erfolgen über

- Katheter mit zentrierten oder nicht-zentrierten Quellen
- radioaktiv beschichtete Ballons
- mit radioaktiver Flüssigkeit gefüllte Ballons

Bei der endovaskulären Bestrahlung können die Beta-Strahler  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{188}\text{Re}$  und der Gamma-Strahler  $^{192}\text{Ir}$  angewandt werden [63].



## **1.4 DIE VORLIEGENDE ARBEIT**

In der vorliegenden Arbeit wird über 30 Patienten berichtet, die in ein Gefäß der unteren Extremität im Rahmen einer PTA einen Stent implantiert bekamen. Der Stent dient hierbei der Verhinderung der mechanischen Wiederverengung, steigert jedoch die proliferative Reaktion der Gefäßwandzellen auf das Doppelte [64]. Um diese einzudämmen, wurde der behandelte Gefäßabschnitt endovaskulär mit Iridium 192 bestrahlt, was sich bei der Behandlung anderer fibroproliferativer Erkrankungen bereits bewährt hatte [65].

Die Kombination dieser beiden Verfahren (Stent-Implantation und endovaskuläre Gamma-Bestrahlung) sollte das Auftreten von Restenosen minimieren und die Langzeit-Offenheitsraten der behandelten Gefäße dementsprechend optimieren, was in langfristigen Nachuntersuchungen kontrolliert wurde.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 PATIENTEN

Im Zeitraum von Mai 1990 bis November 1996 unterzogen sich 30 Patienten der angiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Frankfurt am Main dem in dieser Arbeit beschriebenen Eingriff.

In den ersten 2 Jahren waren Einschlusskriterien der Studie:

- Patientenalter > 65 Jahre
- Länge zu behandelnder Stenosen oder Verschlüsse > 4cm

Nach Ablauf dieser Zeit wurden auch jüngere Patienten sowie Patienten mit kürzeren Läsionen eingeschlossen.

Bei allen Patienten war bereits früher eine PTA auf der nun zu behandelnden oder der kontralateralen Seite durchgeführt worden, und sie waren daraus mit einer manifesten Restenose oder Dissektion hervorgegangen.

Es handelt sich bei den 30 Patienten um 22 Männer und 8 Frauen. Das Durchschnittsalter bei Eintritt in die Studie betrug 65 Jahre. Der jüngste Patient war 45 Jahre alt, die älteste Patientin 81 Jahre.

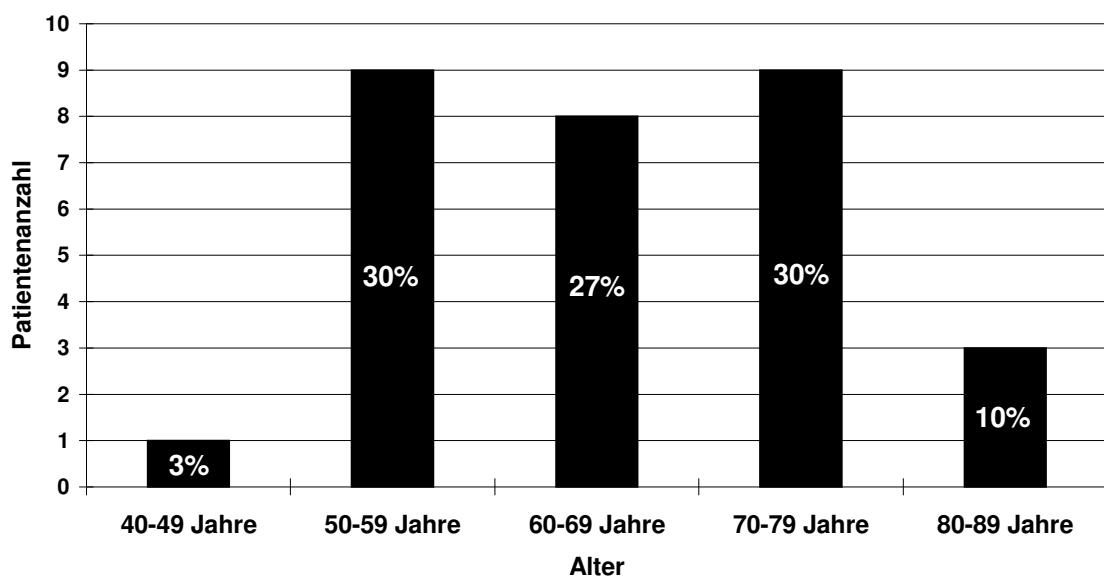
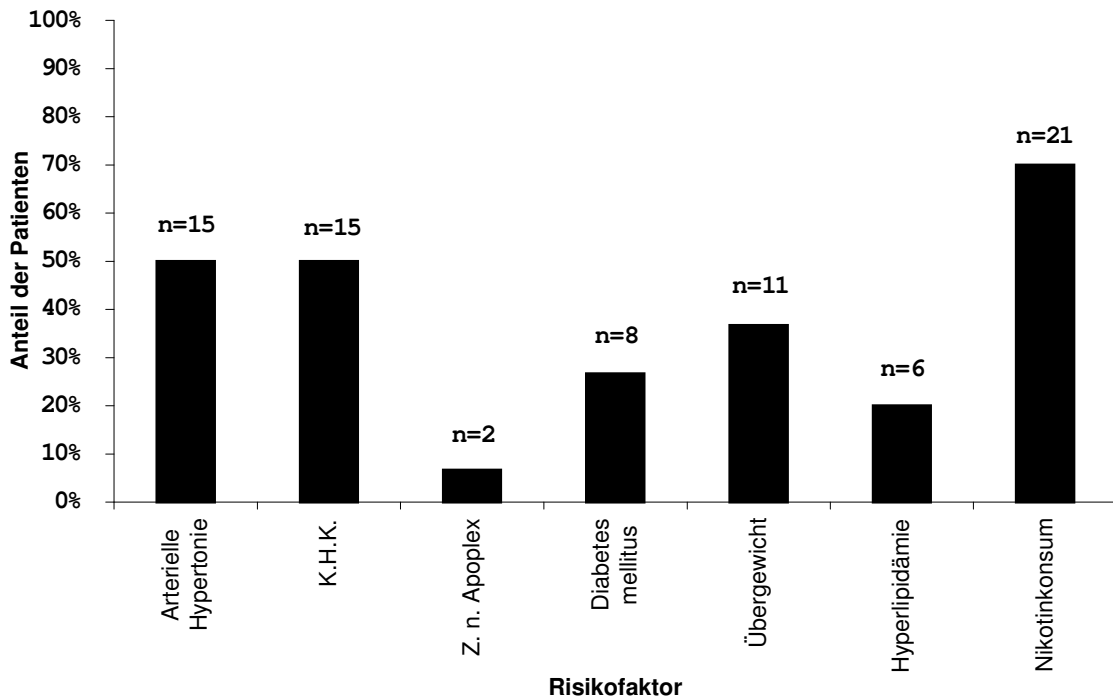


Abb. 2-1 Patienten: Altersverteilung

Alle Patienten litten unter peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Anamnestisch und laborchemisch ließ sich bei den 30 Patienten folgende Verteilung von Risikofaktoren für diese Erkrankung erheben.



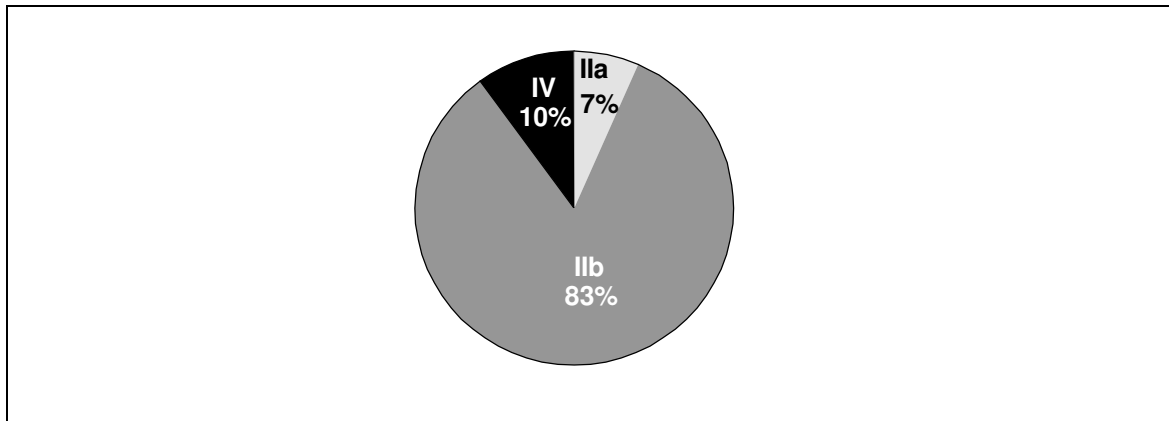
**Abb. 2-2** Patienten: Risikofaktoren

Gemäß der Klassifikation für periphere arterielle Verschlusskrankheit nach Fontaine ließen sich 25 Patienten Stadium IIb, 3 Stadium IV und 2 Stadium IIa zuordnen.

Keiner der Patienten befand sich in Stadium I oder in Stadium III. Somit befand sich der mit 83 % größte Anteil der Patienten in Stadium IIb.

Stadium	Symptome	N	%
Stadium I	Beschwerdefreiheit	0	0
Stadium IIa	Gehstrecke über 200 Meter	2	7
Stadium IIb	Gehstrecke unter 200 Meter	25	83
Stadium III	Ruhschmerzen	0	0
Stadium IV	Nekrosen / Gangrän	3	10

**Tabelle 2-1** Patienten: Stadien der pAVK



**Abb. 2-3** Patienten: Stadien der pAVK

Im Rahmen der Studie wurden bei 1 Patienten die Arteria iliaca externa, bei 1 Patienten die Arteria femoralis communis, bei 24 Patienten die Arteria femoralis superficialis und bei 4 Patienten die Arteria poplitea untersucht.

Läsionslokalisierung	Patienten (n)
A. iliaca externa	1
A. femoralis communis	1
A. femoralis superficialis	24
A. poplitea	4

**Tabelle 2-2** Patienten: Läsionslokalisierung

Angiographisch fanden sich an den genannten Lokalisationen 17 Verschlüsse, 11 Stenosen und 2 Dissektionen. An 16 dieser Läsionen waren bereits Eingriffe durchgeführt worden, und zwar 8 perkutane transluminale Angioplastien (PTA), 7 PTAs mit Stent-Implantation und 1 Embolektomie mit Intima-Entfernung.

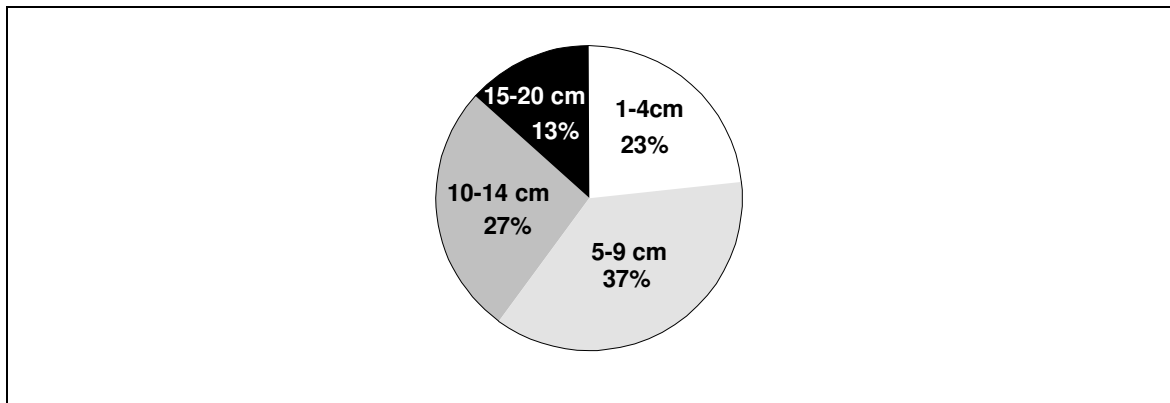
vorhergegangene gleich- seitige Intervention	Verschuß (n=17)	Stenose (n=11)	Dissektion (n=2)
keine (n=14)	10	3	1
Stent-Implantation (n=7)	4	3	0
PTA (n=8)	3	4	1
Intima-Entfernung (n=1)	0	1	0

**Tabelle 2-3** Patienten: Läsionstyp und vorhergegangene Interventionen

Die Längen der Läsionen variierten von 2 cm bis 20 cm. Die mittlere Läsionslänge betrug 8 cm.

Läsionslänge (cm)	Fallzahl (n)
1-4	7
5-9	11
10-14	8
15-20	4

**Tabelle 2-4** Patienten: Läsionslänge



**Abb. 2-4** Patienten: Läsionslänge

## 2.2 METHODEN

Der im Folgenden beschriebene Eingriff wurde im Zeitraum von Mai 1990 bis November 1996 an den 30 Patienten in den oben beschriebenen Lokalisationen durchgeführt. Zwei der Patienten unterzogen sich dem Eingriff ein zweites Mal.

### 2.2.1 PTA

<b>Material PTA</b>	
<b>Palmaz Stent</b>	(Johnson & Johnson)
<b>Strecker Stent</b>	
<b>Nitinol Stent</b>	(Angiomed)
<b>Reka Katheter</b>	(PAT-RAT Aspiration Catheter, 7 F-8 F, Angiomed)
<b>5 F Vertebraalkatheter</b>	(Terumo)
<b>7-8 F Schleuse</b>	(Terumo)
<b>Draht 0,035 inch gerade/gebogen</b>	(Terumo)
<b>PTA-Katheter</b>	(Ballondurchmesser 5-7 mm, Länge 2-10 cm)

**Tabelle 2-5 Methoden: Material PTA**

Jede Intervention in peripheren Gefäßen erfolgt unter Heparinisierung mit 100 I.U. Heparin pro kg KG.

Nach antegrader Punktion knapp unterhalb des Leistenbandes wird eine 9-French-Schleuse über Draht eingewechselt.

Es erfolgt eine Kontrastmittelinjektion zur exakten Darstellung der Abflußverhältnisse der abhängigen Extremität.

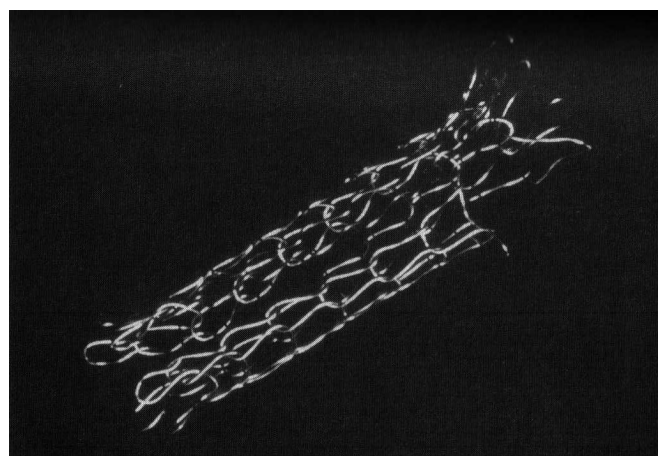
Nach Anfertigung der Aufnahmen wird in Road-map-Technik mit einem Tandem bestehend aus einem 0,035“ geraden flexiblen hydrophil beschichteten Draht mit Titanseele (Terumo) und einem an seiner Spitze leicht gebogenen 5 French Vertebraalkatheter (Terumo)“ versucht, die Enge oder den Verschuß zu passieren.

Nach erfolgter Passage des stenosierten oder okkludierten Bereichs erfolgt nach Auswechseln des Drahts eine intraarterielle Darstellung der Gefäße distal der Stenose bzw. des Verschlusses. Anschließend erfolgt eine Dilatation im stenosierten Bereich

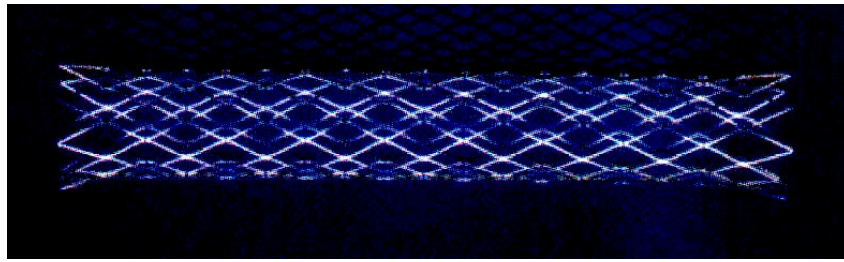
mittels 5- und 6-mm-Ballonkathetern, ggf. eine Stentimplantation (wenn nicht bereits in einer vorangegangenen Intervention erfolgt, siehe Diagramm „Patienten: Läsionstyp“).



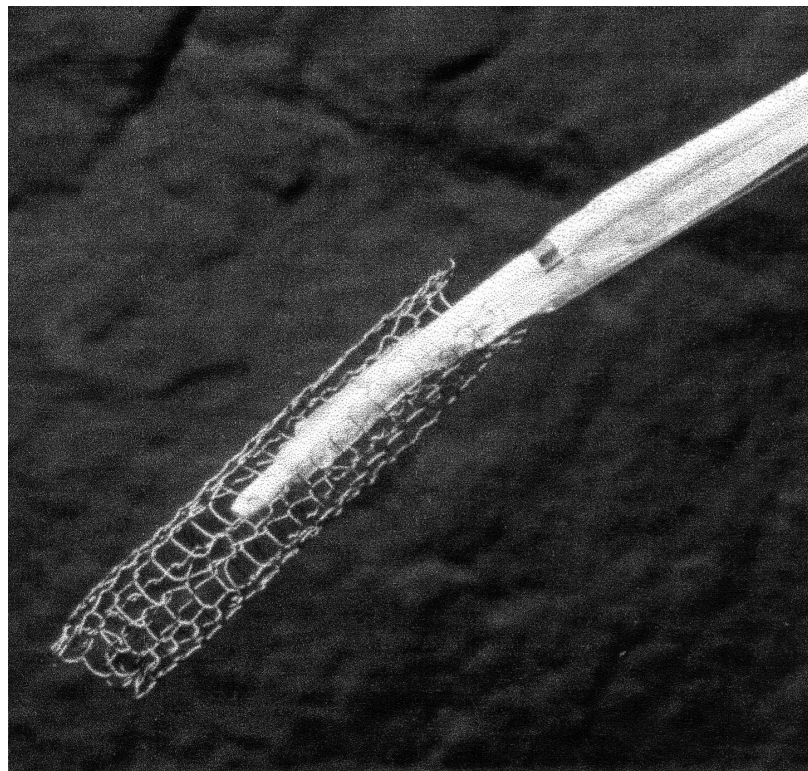
**Abb. 2-5** Methoden: PTA-Katheter



**Abb. 2-6** Methoden: Strecker-Stent



**Abb. 2-7** Methoden: Nitinol Stent



**Abb. 2-8** Methoden: Stent mit PTA-Katheter

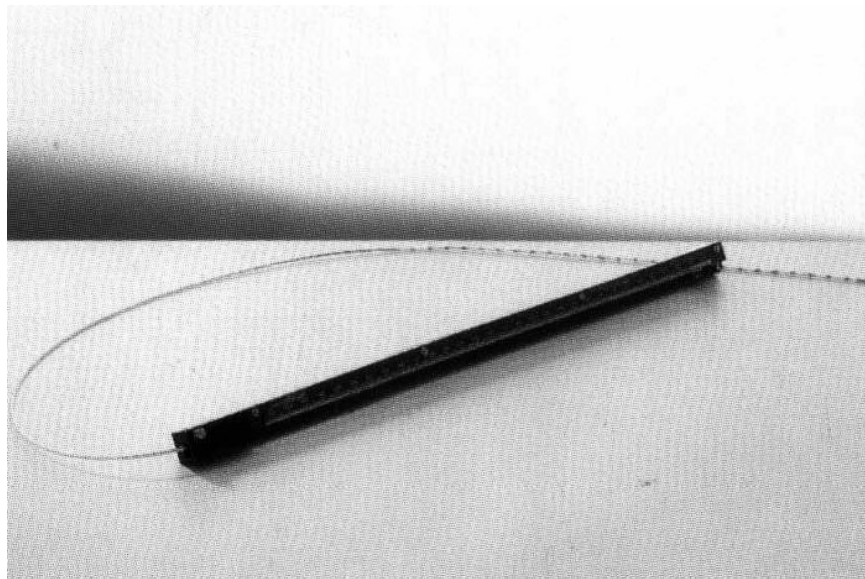
Nach Abschluß der Interventionen wird durch die liegende 9-F-Schleuse ein an seiner Spitze konisch zulaufender gerader Reka-Katheter mit einem Innenlumen von 5 French (Cook Europe) über den liegenden 0,035“-Katheter eingeführt und im Stentbereich so positioniert, daß der konisch zulaufende Teil der Katheterspitze unterhalb des behandelten Gefäßabschnitts zu liegen kommt. Der Führungsdraht wird ausgewechselt.



Der Innendurchmesser dieses Katheters erlaubt die Einführung eines Spezialkatheters mit einem Durchmesser von 5 French, der sich wegen der konisch zulaufenden Spitze des 9-F-Katheters nur bis kurz vor die Katheterspitze, aber nicht aus dem Katheter hinausschieben läßt.

Der 5-French-Spezialkatheter ist an seiner Spitze verschlossen und stellt somit ein geschlossenes System dar, das gefahrlos Maßstabsonde oder alternativ die Iridiumquelle zur endovaskulären Therapie aufnehmen kann. Die Maßstabsonde, die in 0,5-cm-Abschnitte unterteilt ist, wird unter Durchleuchtungskontrolle so positioniert, daß die Sonde den unteren Pol des Innenkatheters erreicht. Gleichzeitig wird das Tandem gemeinsam maximal bis in die Spitze des 9-French-Katheters vorgeschoben.

Das Gesamtsystem wird schließlich so positioniert, daß die Maßstabsonde den zu therapierenden Gefäßabschnitt um ca. 1 cm nach distal überragt. Aufgrund dieser Besonderheit ist eine exakte Messung und Berechnung der Länge sowohl des zu therapierenden Gefäßabschnitts als auch der Einföhrungslänge der Afterloadingsonde unter stabilen und reproduzierbaren Bedingungen möglich.



**Abb. 2-9** Methoden: Skalierungsdraht: Nucletron X-Ray-Katheter, 100 cm lang



**Abb. 2-10** Methoden: Skalierungsdraht in Position

Nach Festlegung des distalen Punktes des Katheters werden Schleuse und Katheterset an der Haut fixiert, um eine Verschiebung zu vermeiden.

Der Maßstab, der mit seinem distalen Abschnitt das untere Ende des Bestrahlungsfeldes markiert, und das eigentliche Bestrahlungsfeld um 1 cm nach distal überragt, wird dann entfernt. Er wird später durch die im Afterloadingverfahren eingebrachte im Durchmesser 1,1 mm messende Iridiumsonde ersetzt, nachdem das proximale Ende des Spezialkatheters mit dem Auslaßventil der Iridium-192-HDR-Quelle verbunden wurde. Der Patient wird mit dem so fixierten Kathetersystem zur Radiatio verlegt.

## 2.2.2 BESTRAHLUNG

Material Radiatio	
Planungssystem	Plato Version 10.10 (Nucletron)
Quelle	Mikroselectron (Nucletron) mit einer 10-Ci-Iridium-192HDR-Quelle
Skalierungsdraht	Nucletron X-Ray-Katheter, 100 cm lang

**Tabelle 2-6** Methoden: Material Radiatio

Nach einer Verifikationsaufnahme zur Kontrolle der Sondenlage und einer computergestützten Dosisplanung wird die Iridiumsonde computergesteuert aus dem Safe in den Katheter vorgeschoben und eine Dosis von 12 Gy in etwa 3 mm Entfernung von der Sondenmitte in die Gefäßwand appliziert. Die Isodosenlänge überragt die manipulierte Länge sowohl proximal als auch distal 1,5 bis 2 cm. Die Dauer der Therapie mittels eines Nucletron Afterloading Gerätes (Abb. 2-11) in Iridium-192-HDR-Technik dauert je nach Alter der Quelle ca. 200 Sekunden.



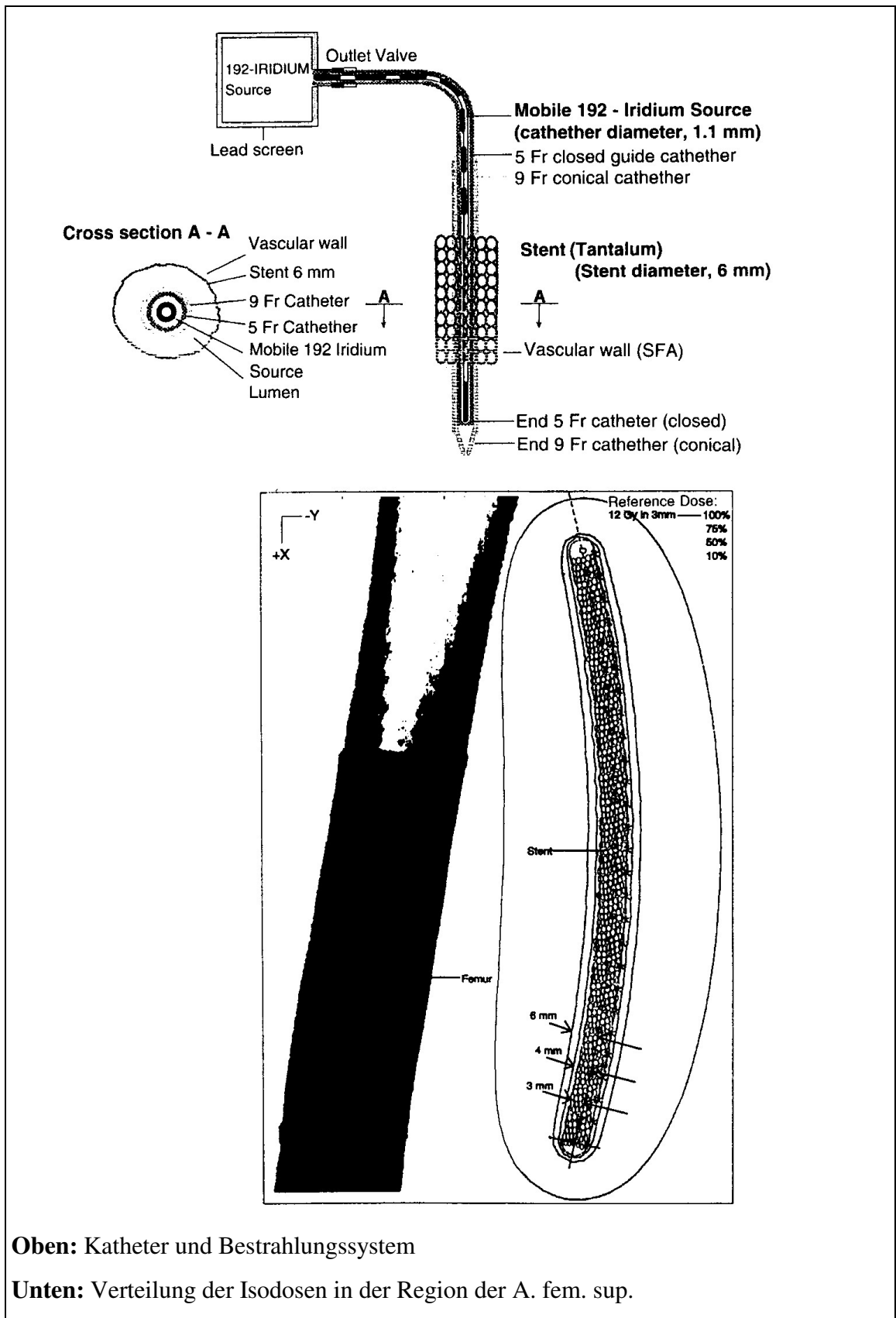
**Abb. 2-11** Methoden: Microselectron (Nucletron)

Der Vorteil der Methode gegenüber einer externen Radiatio ist der extreme Dosisabfall in der Gefäßperipherie und die damit mögliche Schonung der das Gefäß umgebenden Gewebe wie der nervalen Strukturen.

Der Dosisabfall für das Iridium-192-HDR-Afterloadingverfahren bei einer Oberflächendosis von 1200 cGy in 3 mm Tiefe zeigt in 4 mm Tiefe noch eine Dosis von 877 cGy, in 6 mm Tiefe von 551 cGy, in 8 mm Tiefe von 396 cGy und in 10 mm Tiefe von 303 cGy.

Die ermittelte Dosis von 12 Gy in der Gefäßwand ergibt sich aufgrund von Berechnungen unter Berücksichtigung strahlenbiologischer Erkenntnisse und der bekannten Werte aus der Keloidbestrahlung. Sie ist im Sinne einer antiinflammatorischen Strahlentherapie zu sehen, bei der das Ziel in der Reduktion der Mitose und Migration sowie der Produktion extrazellulärer Matrix mit konsekutivem Ausbleiben einer myointimalen Hyperproliferation und Restenosierung besteht.

Für die Dauer der Durchführung der Radiatio ist eine ausreichende Heparinisierung sicherzustellen.



**Oben:** Katheter und Bestrahlungssystem

**Unten:** Verteilung der Isodosen in der Region der A. fem. sup.

**Abb. 2-12 Methoden:** Afterloading eines Stents der A. fem. sup. mit Iridium 192

### **2.2.3 POSTOPERATIVE VERSORGUNG**

Nach der Durchführung der Strahlentherapie wird der Patient wieder in die Abteilung für Interventionelle Therapie zurückverlegt, das Kathetermaterial entfernt und die Punktionsstelle manuell vorsichtig für 10-20 Minuten abgedrückt. Schließlich wird ein elastischer Druckverband für 24 Stunden angelegt und der Patient für 72 Stunden mit einer Dosis von 1000 I.E. Heparin pro Stunde über Perfusor behandelt. Hierbei erfolgen kurzfristige Kontrollen der Blutparameter, um eine ausreichende Heparinisierung sicherzustellen. In Abhängigkeit von Gewicht und Gerinnungsneigung des Patienten ist die Dosis zu variieren. Die Heparinisierung wird in eine mindestens sechsmonatige Marcumarisierung übergeführt. Bei fehlenden Kontraindikationen ist wie bei den Herzklappen eine Dauer Marcumarisierung anzustreben. Eine Umstellung auf Acetylsalicylsäure erscheint nur bei Nachweis von Kontraindikationen gerechtfertigt.

### **2.2.4 NACHUNTERSUCHUNG**

Zur Erhebung der Offenheitsrate wurden

- Angiographien
  - Farbduplex-Untersuchungen
  - Doppler-Quotienten-Bestimmungen
- herangezogen.

Farbduplex-Untersuchungen wurden nur verwendet, wenn im entsprechenden Zeitraum keine Angiographie durchgeführt worden war. Der Doppler-Quotient wurde nur zur Beurteilung herangezogen, wenn weder eine Angiographie noch eine Farbduplex-Untersuchung vorlagen. Der Doppler-Quotient wurde den Empfehlungen der TASC Working Group vom März 2000 entsprechend interpretiert: Wenn gegenüber dem direkt postoperativen Wert keine Verschlechterung  $> 0,1$  eingetreten ist, ist das Gefäß als offen zu betrachten.

Es wurden, wenn nicht anders möglich, auch Fremdbefunde herangezogen.

## 2.2.5 STATISTISCHE VERFAHREN

### **Primäre und sekundäre Offenheitsrate**

Die primäre Offenheitsrate (primary patency) beginnt nach der in dieser Studie geltenden Definition mit der ersten Bestrahlung des Gefäßes, unabhängig von vorangegangenen Interventionen, und endet mit dem Eintreten des Zielereignisses.

Als Zielereignis gilt

- angiographisch dokumentierter Verschuß
- farbduplex-sonographisch dokumentierter Verschuß
- klinisch relevante Stenose, die eine weitere Intervention nötig macht

Die sekundäre Offenheitsrate (secondary patency) beginnt mit der zweiten Intervention nach der Bestrahlung (2. PTA, zusätzlicher Stent oder Lyse) in der gleichen Region und endet mit dem Eintreten des Zielereignisses.

Als Verschußzeitpunkt wird die Mitte zwischen zuletzt dokumentierter Offenheit und dokumentiertem Verschuß errechnet. Der Dopplerquotient wurde bei der Bestimmung der Offenheitsrate zur Eingrenzung des Verschußzeitpunktes (Frage: Wann war das Gefäß zuletzt offen?) benutzt.

Die aktuellsten Farbduplex-Untersuchungen wurden im Oktober 2001 durchgeführt, sodaß der maximale Follow-Up-Zeitraum 11 Jahre beträgt.

### **Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier**

Bei der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier müssen die zu betrachtenden Daten durch einen Vorgang zustandekommen, der nicht umkehrbar ist. In dieser Arbeit ist das der untersuchte Zeitraum, in dem die behandelte Arterie offen bleibt.

Unsere Beobachtungen enden im Oktober 2001. Zu diesem Zeitpunkt war nicht bei allen Patienten das oben beschriebene Zielereignis eingetreten, mehrere Patienten waren zwischenzeitlich verstorben, und eine Patientin verweigerte die Nachuntersuchung. Die Kaplan-Meier-Statistik ermöglicht die Integration der Befunde dieser Patienten, die nicht bis zum Eintreten des Zielereignisses verfolgt werden konnten. Hierzu werden die unterschiedlichen Zeitintervalle für die therapeutische und kumulative Erfolgsrate über einen geschlossenen Zeitraum berechnet.

Als geeignetes statistisches Verfahren wandten wir die computer-unterstützte Berechnung der Überlebenszeitschätzung nach der Methode von Kaplan und Meier durch das Softwareprogramm Bias an.

Die erhaltenen Daten können graphisch in einer typisch treppenförmig und monoton fallend verlaufenden Überlebenszeitkurve zur besseren Visualisierung der Offenheitsrate dargestellt werden. Auf der Abszisse des Diagramms wird die Überlebenszeit (Beobachtungszeitpunkt) und auf der Ordinate die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit (Offenheitsrate)  $P$  in Prozent aufgetragen.

Für das zu untersuchende Kollektiv wurde aus den bekannten Ergebnissen eine statistisch geschätzte Wahrscheinlichkeit  $P$  für ein offenes Gefäß berechnet, bezogen auf die Zahl der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch ohne Reverschluß waren.



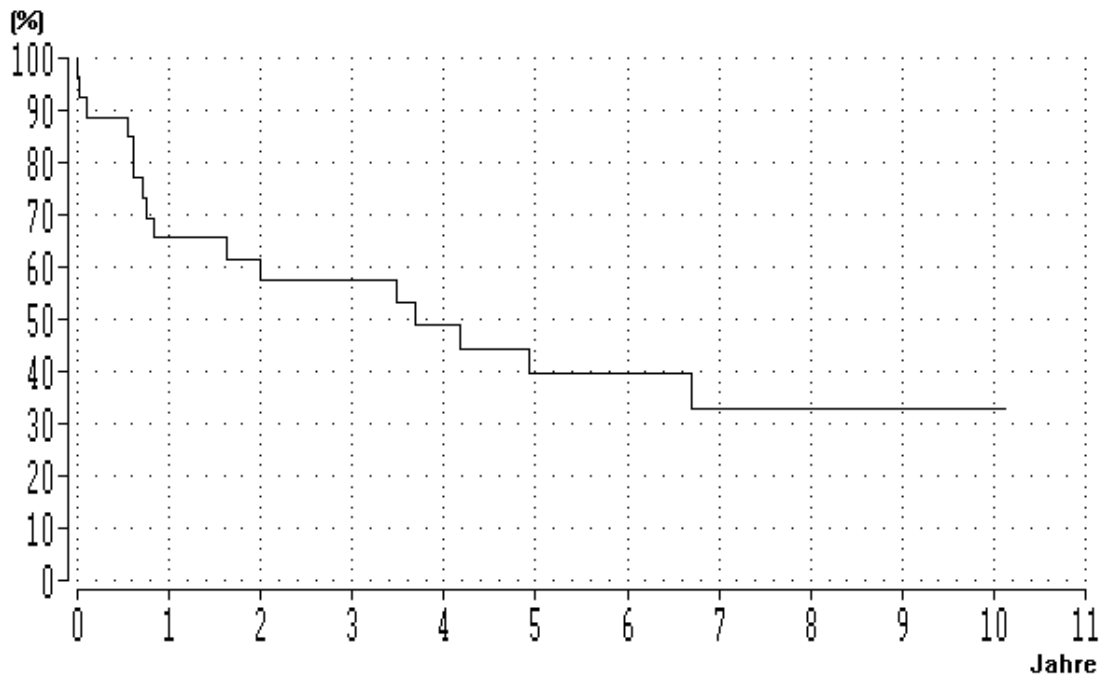
### **3. ERGEBNISSE**

Über einen der 30 Patienten, die sich dem beschriebenen Eingriff unterzogen, wird in den folgenden Ergebnissen nicht berichtet: Patient Nr. 7. Er erfuhr bei einer Gefäß-Stenose im Kniegelenksbereich eine Stent-Implantation und endovasculäre Brachytherapie, was zu keinem klinischen Erfolg führte. Statt der bisher angenommenen arteriellen Verschlusskrankheit, für die der Patient eine koronare Herzkrankheit sowie einen nicht-insulinpflichtigen Diabetes mellitus als Risikofaktoren mitbrachte, wurde eine Baker-Zyste als Ursache der Stenose diagnostiziert. Der Stent wurde somit 14 Tage später ausgebaut und die Zyste operiert.

Desweiteren wurden die Patienten Nr. 1 und Nr. 4, die sich jeweils 7 Monate nach der ersten EVBT ihrer Stents einer erneuten PTA und EVBT an die Stents angrenzender Bereiche unterzogen, als je 1 Fall gewertet. Ursprünglich sollten die erneuten EVBT als zwei neue Fälle (Patient Nr. 8 und Nr. 11) nachbeobachtet werden. Dieser Plan wurde jedoch verworfen, da die beiden Bestrahlungen in benachbarten Bereichen nicht als voneinander unabhängig zu betrachten sind (siehe „Edge Effect“ im Diskussionsteil). Somit wird der Zeitraum bis zur zweiten EVBT bei beiden Patienten als „primary patency“ angesehen, der Zeitraum nach der zweiten EVBT als „secondary patency“.

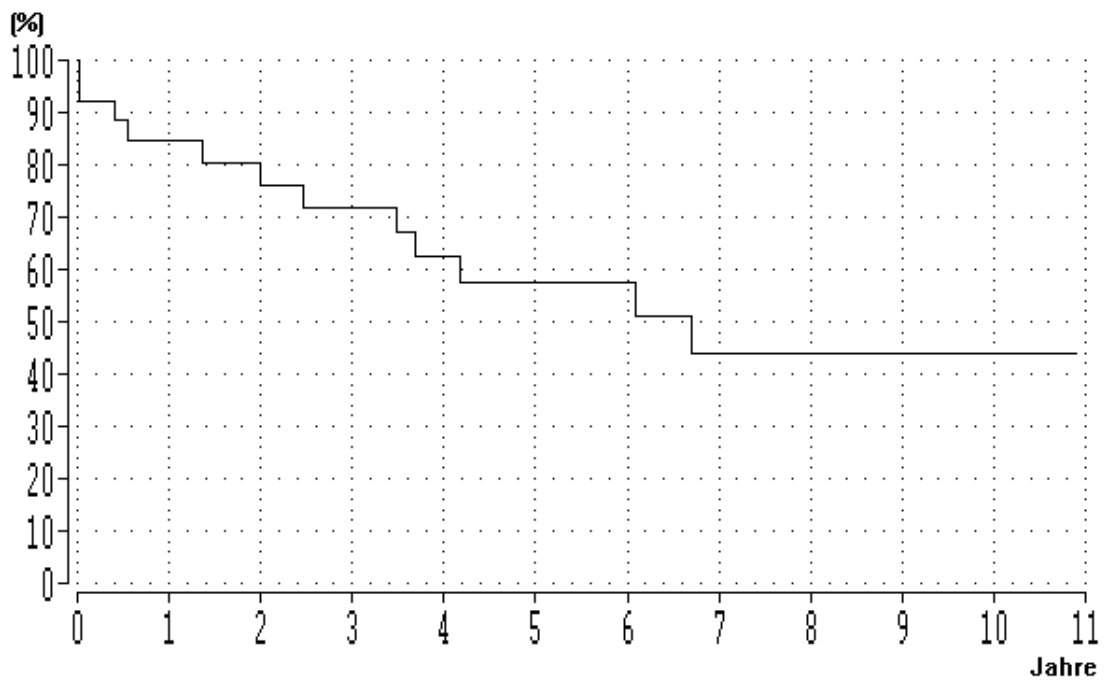
#### **3.1 PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE OFFENHEITSRATE DER PATIENTEN**

Die Auswertung der Ergebnisse der 29 Patienten ergab eine primäre Offenheitsrate von 65,5 % nach 1 Jahr, von 58 % nach 3 Jahren und 39,5 % nach 5 Jahren. Hierbei fällt ein steiler Abfall der Offenheitsrate innerhalb des ersten Jahres auf.



**Diagramm 3-1** Primary Patency aller 29 Patienten

Als sekundäre Offenheitsraten ergaben sich nach 1 Jahr 84,5 %, nach 3 Jahren 72 % und nach 5 Jahren 58 %. Die Offenheitsrate nimmt über den gesamten Zeitverlauf linear ab.



**Diagramm 3-2** Secondary Patency aller 29 Patienten

### Frühverschlüsse und frühe interventionsbedürftige Stenosen

Als „Frühverschluß“ bzw. „frühe interventionsbedürftige Stenose“ wurden Ereignisse innerhalb des ersten Jahres nach Radiatio gewertet. In diesem Zeitraum traten neun Verschlüsse auf.

Hiervon waren drei auf Thrombosen zurückzuführen. Diese traten nach fünf Tagen, 39 Tagen, sowie neun Monate nach der EVBT auf. Die drei Patienten unterzogen sich einer Lyse, wovon zwei Patienten längerfristig profitierten: Die behandelten Gefäße blieben vier bzw. länger als sechs Monate offen, beim dritten Patienten kam es innerhalb von acht Tagen erneut zur Thrombosierung.

Bei dem Patienten, dessen Gefäß vier Monate nach Lyse wieder thrombosiert war (Patient Nr. 13), ist zu bemerken, daß sein Stent zum Zeitpunkt der Lyse wegen Abknickung im Bereich des Kniegelenkes ausgebaut wurde.

Ein weiterer Frühverschluß kam dadurch zustande, daß bei einem Patienten die Arterie nach Ausbildung einer arterio-venösen Fistel unterbunden werden und eine Umgehung per Bypass-OP geschaffen werden mußte (Patient Nr. 32).

Als Ursache für die übrigen fünf Verschlüsse im ersten Jahr nach EVBT fanden sich Stenosen an den Stent angrenzender Bereiche. Sie manifestierten sich zwischen sechs und neun Monaten nach dem Eingriff. Vier dieser Patienten unterzogen sich erneut einer PTA, zwei davon zusätzlich einer erneuten Radiatio. Bei einem der nicht bestrahlten Patienten kam es nach 21 Monaten erneut zum Gefäßverschluß, das Gefäß des anderen war nach über fünf Jahren noch offen. Beim einem der zusätzlich bestrahlten Patienten kam es nach neun Monaten zum Verschluß, die Arterie des anderen war bei der Follow-Up-Untersuchung per Farbduplexsonographie über zehn Jahre später weiterhin offen (Patient Nr. 1).

### Spätere Verschlüsse und interventionsbedürftige Stenosen

Es traten sieben spätere Verschlüsse zwischen 20 Monaten und sieben Jahren nach EVBT auf.

Bei drei Patienten wurde erneut dilatiert, was in zwei Fällen zum Erfolg führte: Bei einem Patienten war das Gefäß beim letzten Follow Up acht Monate später noch offen, beim anderen kam es nach 14 Monaten erneut zum Verschuß.

Ein Patient wurde an die Gefäßchirurgie überwiesen, bei zweien wurde sich für ein konservatives Procedere entschieden.

Als Sonderfall ist Patient Nr. 14 zu betrachten: Sein ins Poplitealsegment reichender Stent erwies sich zwei Jahre nach EVBT als verbogen und zuthrombosiert.

<b>9 Frühverschlüsse und frühe interventionsbedürftige Stenosen</b>		
<b>3 Thrombosen</b>		
<u>Erneute Interventionen</u>		<u>Erfolgsdauer</u>
Wiedereröffnung durch Lyse:	3	8 Tage/ 4 Monate/ >6 Monate
<b>1 arteriovenöse Fistel</b>		
<u>Erneute Intervention</u>		
Umgehung per Bypass-OP:	1	
<b>5 Stenosen an den Stent angrenzender Bereiche</b>		
<u>Erneute Interventionen</u>		<u>Erfolgsdauer</u>
Erneute PTA:	2	21 Monate/ > 5 Jahre
Erneute PTA mit erneuter Radiatio:	2	9 Monate/ > 10 Jahre
Erfolgloser PTA-Versuch:	1	

**Tabelle 3-1** Ergebnisse: Frühverschlüsse und frühe interventionsbedürftige Stenosen

## 7 spätere Verschlüsse und interventionsbedürftige Stenosen

### 6 Stenosen im Stentbereich und an den Stent angrenzender Bereiche

<u>Erneute Interventionen</u>		<u>Erfolgsdauer</u>
Erfolgreiche erneute PTA:	2	> 8 Monate/ 14 Monate
Erfolgloser PTA-Versuch:	1	
Gefäßchirurgie:	1	
Konservatives Procedere:	2	

### 1 verbogener Stent (Popliteal-Segment)

**Tabelle 3-2** Ergebnisse: Spätere Verschlüsse und interventionsbedürftige Stenosen

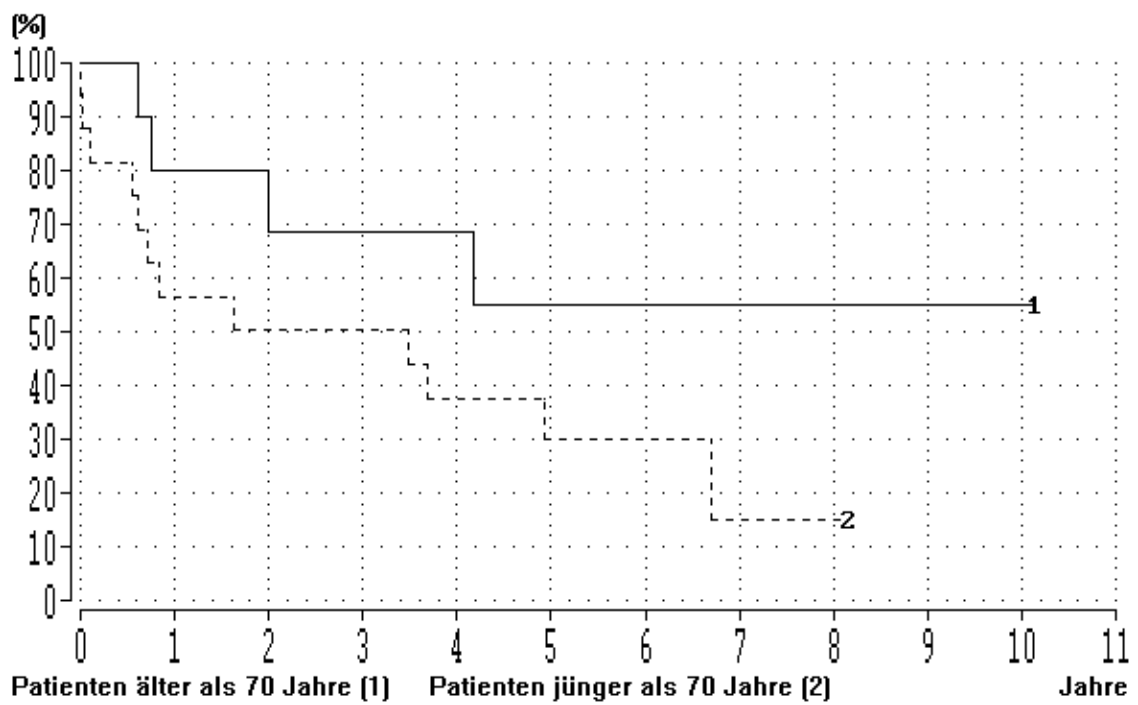
## 3.2 PATIENTEN

### 3.2.1 PATIENTEN-ALTER

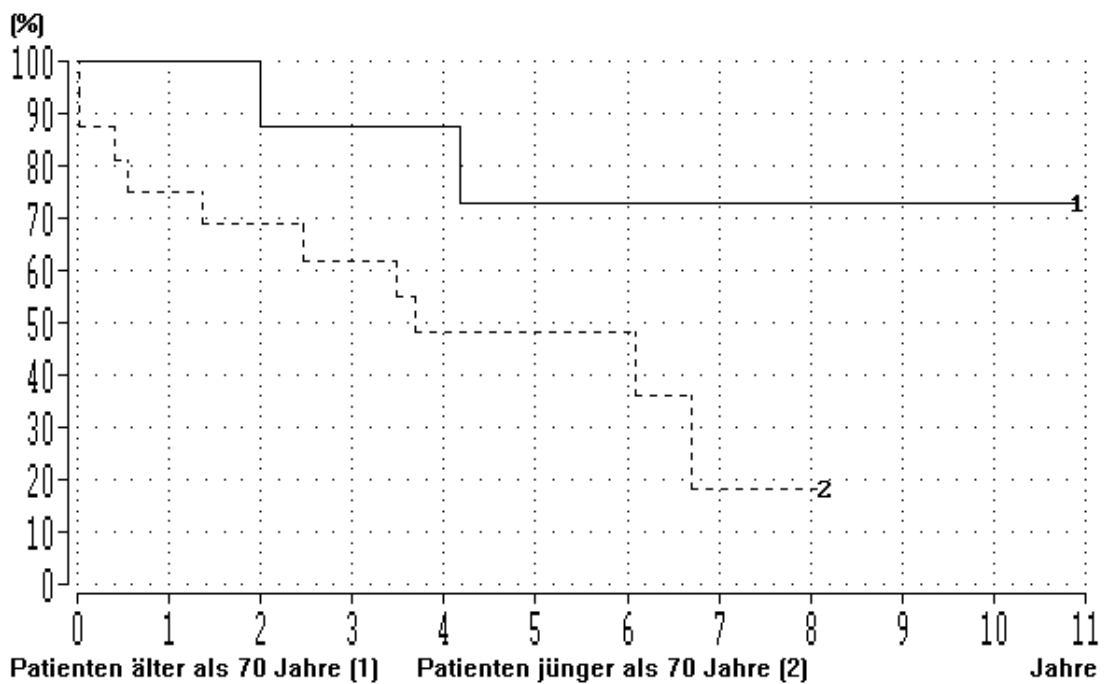
Die Einteilung der Patienten in eine Gruppe von 12 Patienten, die zum Zeitpunkt des Eingriffs älter als 70 Jahre waren (Gruppe 1) und 17 jüngere Patienten (Gruppe 2) ergab graphisch sowohl bei Berechnung der primären als auch der sekundären Offenheitsrate einen Vorsprung der älteren Patienten.

In Bezug auf die primäre Offenheitsrate erwies sich dieser Unterschied jedoch nach Berechnung des p-Wertes von 0,097 als nicht signifikant.

In Bezug auf die sekundäre Offenheitsrate erwies sich der Unterschied als signifikant: Hier beträgt  $p=0,041$ .



**Diagramm 3-3** Patientenalter: Primary Patency



**Diagramm 3-4** Patientenalter: Secondary Patency

### 3.2.2 GESCHLECHT

Das Auftragen der 8 Frauen gegen die 21 Männer ergab einen Vorteil der Frauen in Bezug auf die sekundäre Offenheitsrate. Dieser Unterschied erwies sich jedoch nach Berechnung des p-Wertes von 0,149 als nicht signifikant. Der p-Wert für den Unterschied bezüglich der primären Offenheitsrate beträgt 0,582.

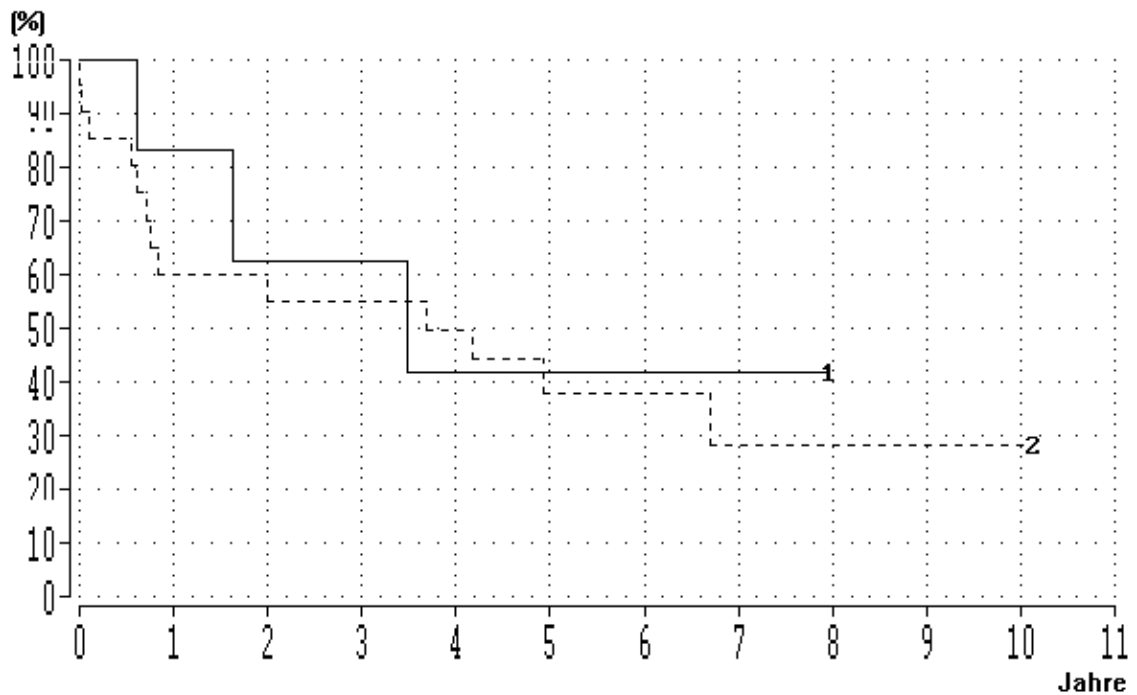


Diagramm 3-5 Frauen (1) versus Männer (2): Primary Patency

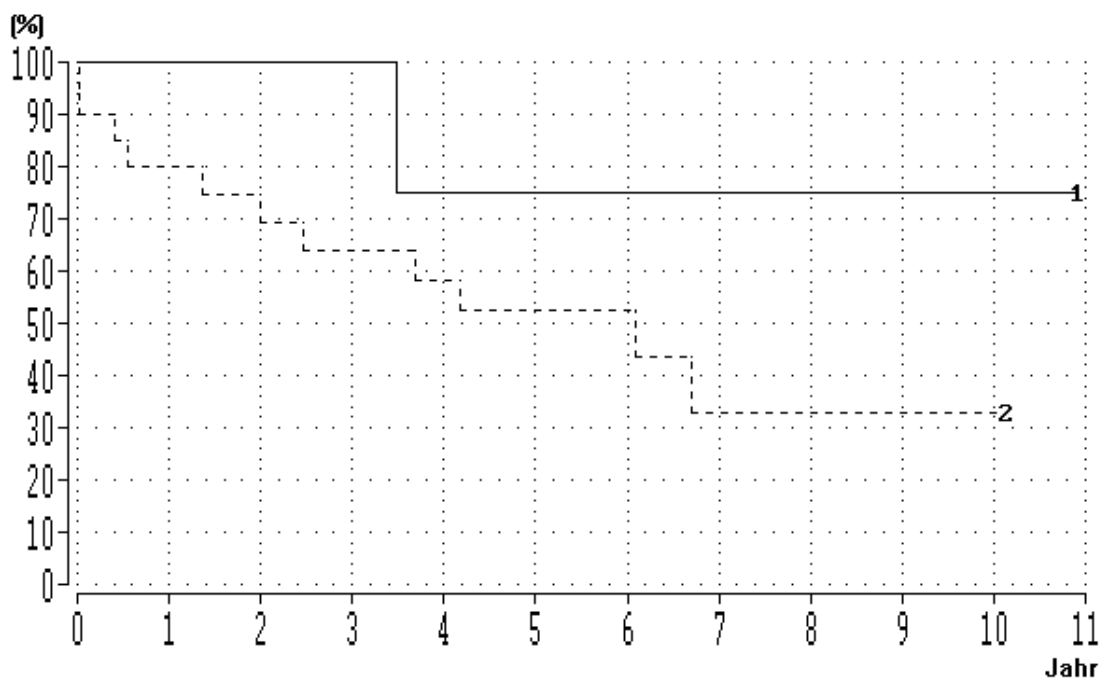
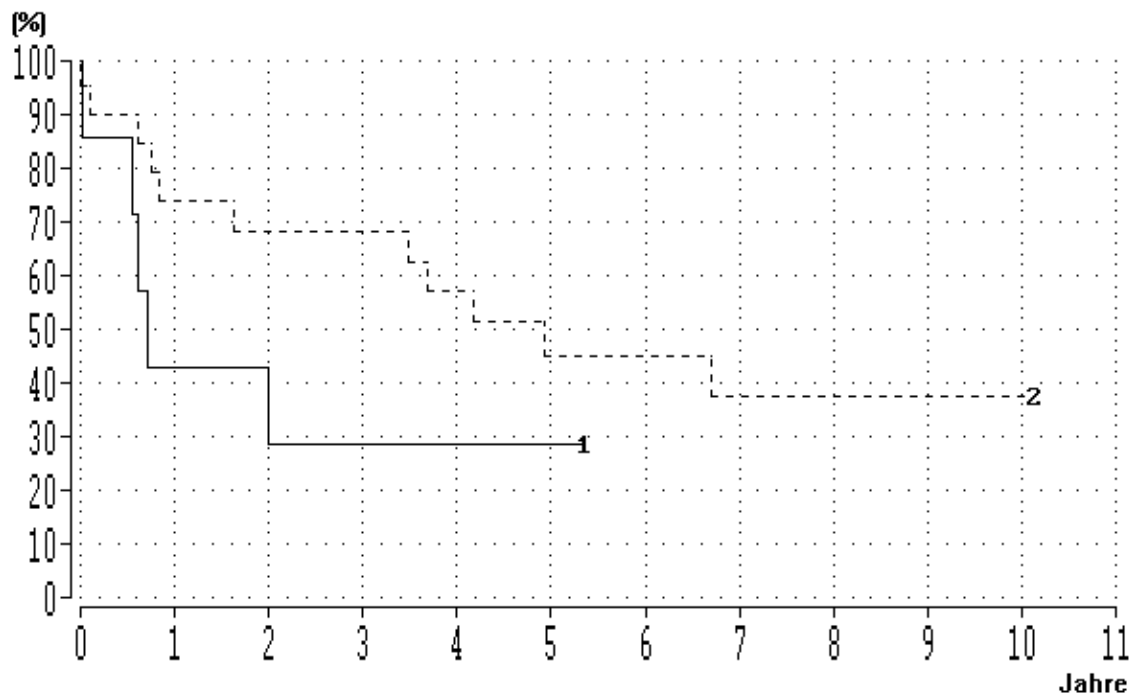


Diagramm 3-6 Frauen (1) versus Männer (2): Secondary Patency

### 3.2.3 RISIKOFAKTOREN ZUR ENTWICKLUNG EINER PAVK

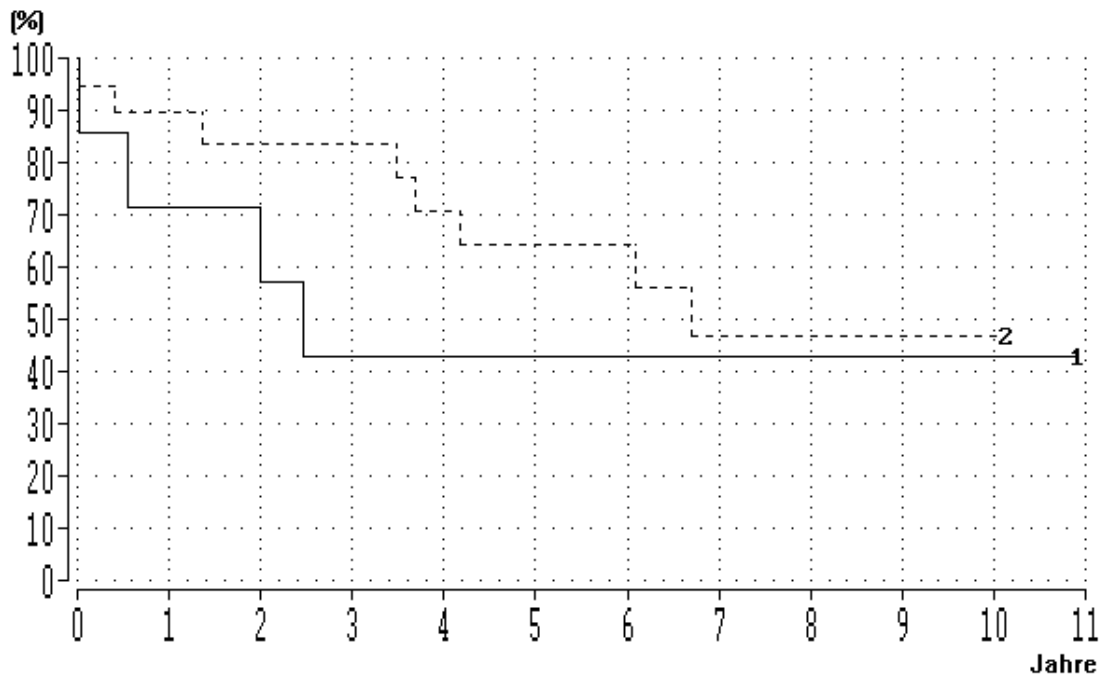
#### 3.2.3.1 Risikofaktor Diabetes mellitus

Die Auftragung der 7 an Diabetes erkrankten Patienten (Gruppe 1) gegen die 22 Nicht-Diabetiker (Gruppe 2) ergab einen Vorteil der Nicht-Diabetiker in Bezug auf die primäre und sekundäre Offenheitsrate. Der Unterschied war in beiden Fällen nicht signifikant:  $p(\text{primary patency})=0,149$ ,  $p(\text{secondary patency})=0,285$ .



**Diagramm 3-7** Diabetiker (1) versus Nicht-Diabetiker (2): Primary Patency

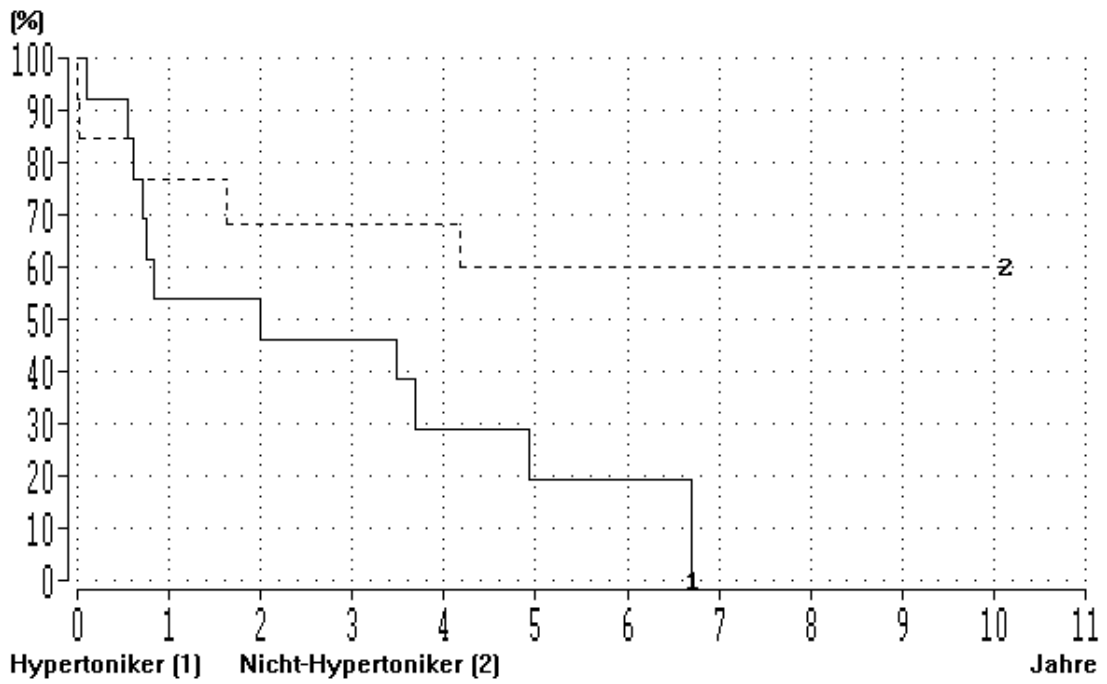




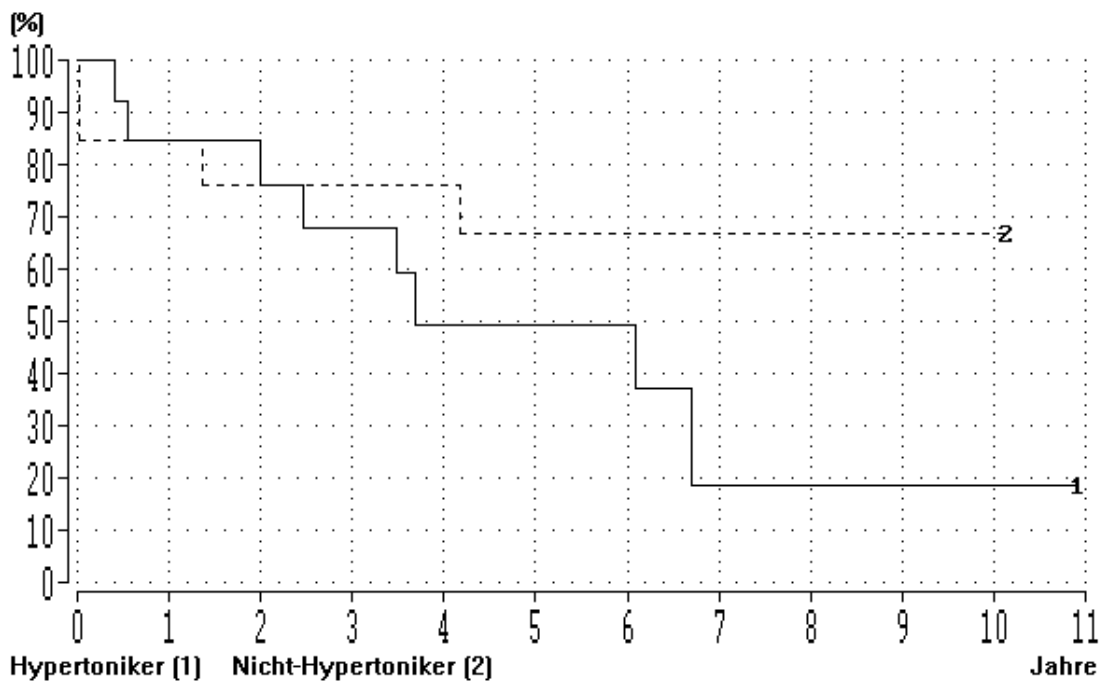
**Diagramm 3-8** Diabetiker (1) versus Nicht-Diabetiker (2): Secondary Patency

### 3.2.3.2 Risikofaktor arterielle Hypertonie

Die Auftragung der 16 an arterieller Hypertonie erkrankten Patienten (Gruppe 1) gegen die 13 Nicht-Hypertoniker (Gruppe 2) ergab einen Nachteil der Hypertoniker, sowohl in Bezug auf die primäre als auch die sekundäre Offenheitsrate. Dieser Nachteil erwies sich im Falle der primären Offenheitsrate als signifikant ( $p=0,040$ ), in Bezug auf die sekundäre Offenheitsrate als nicht signifikant ( $p=0,176$ ).



**Diagramm 3-9** Arterielle Hypertonie: Primary Patency



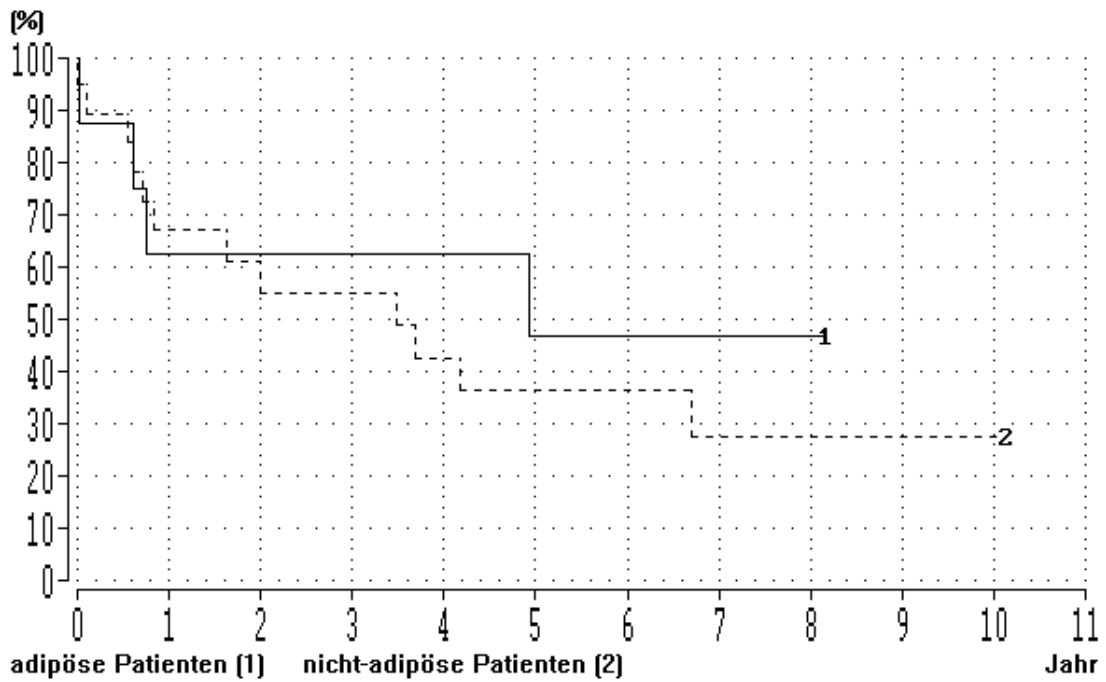
**Diagramm 3-10** Arterielle Hypertonie: Secondary Patency

### 3.2.3.3 Risikofaktor Adipositas

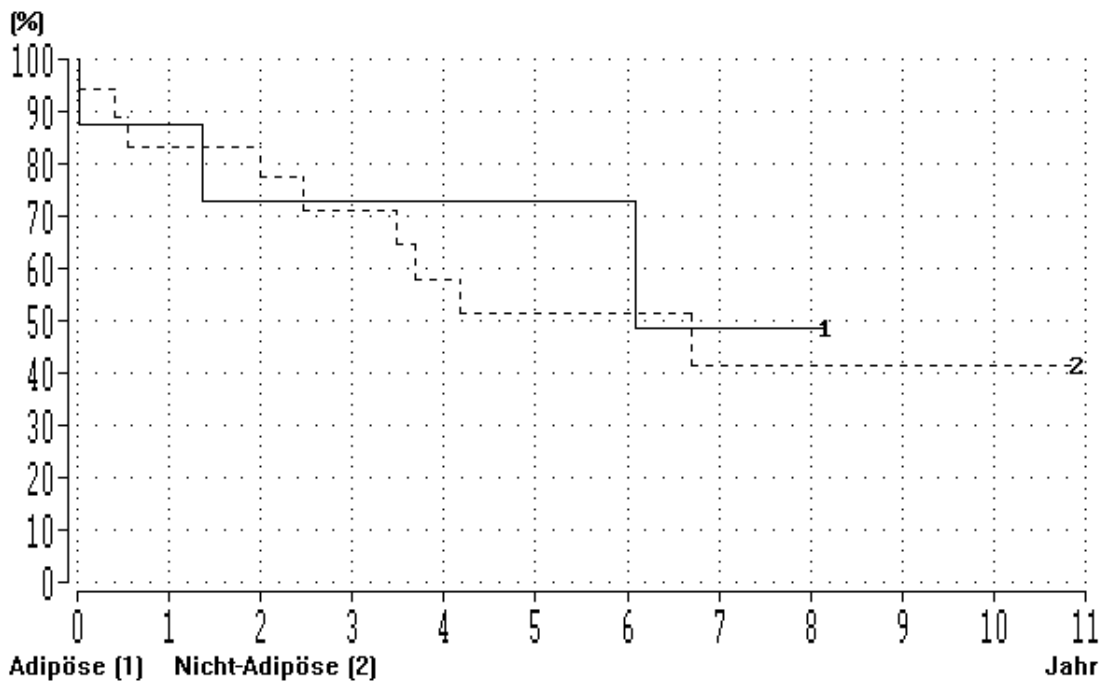
Bei 8 Patienten lag das Körpergewicht mehr als 10 Prozent über dem nach Broca anhand der Körpergröße errechneten Normalgewicht. Bei der Auftragung dieser 8

Patienten (Gruppe 1) gegen die übrigen Patienten (Gruppe 2) schien sich, insbesondere in Bezug auf die primary patency, ein Vorteil der adipösen Patienten abzuzeichnen.

Der Unterschied erwies sich als nicht signifikant:  $p(\text{primary patency})=0,531$ ,  $p(\text{secondary patency})=0,721$ .



**Diagramm 3-11** Adipositas: Primary Patency



**Diagramm 3-12** Adipositas: Secondary Patency

### 3.2.4 KLINISCHER AUSGANGSBEFUND DER PATIENTEN

Zum Zeitpunkt des Eingriffs litten 24 Patienten unter einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit Stadium IIb nach Fontaine. Da sich nur zwei Patienten in Stadium IIa und nur drei Patienten in Stadium IV befanden, ist ein aussagekräftiger Vergleich dieser drei Gruppen in Form einer Kaplan-Meier-Graphik nicht möglich.

Wie in folgender Graphik ersichtlich, korreliert die Kurve der Gruppe der 24 Patienten im Stadium IIb (Gruppe 2) hart mit der Kurve der gesamten Patienten (Gruppe 1), sowohl in Bezug auf die primäre als auch auf die sekundäre Offenheitsrate.

Bei dem einen der zwei Patienten in Stadium IIa (Patient Nr. 10) kam es nach 3,7 Jahren zum Verschluss der Arterie, die Arterie des anderen (Patient Nr. 12) war bei der letzten Untersuchung nach 7,6 Jahren noch offen.

Ein Patient in Stadium IV nach Fontaine (Patient Nr. 24) erlitt 1,6 Jahre nach EVBT einen Arterienverschluss. Acht Monate nach erneuter PTA war das Gefäß noch offen. Die zwei anderen Patienten in Stadium IV nach Fontaine (Patient Nr. 9 und Patient Nr. 30) entzogen sich bereits nach 4 Tagen weiteren Follow-Up-Untersuchungen.

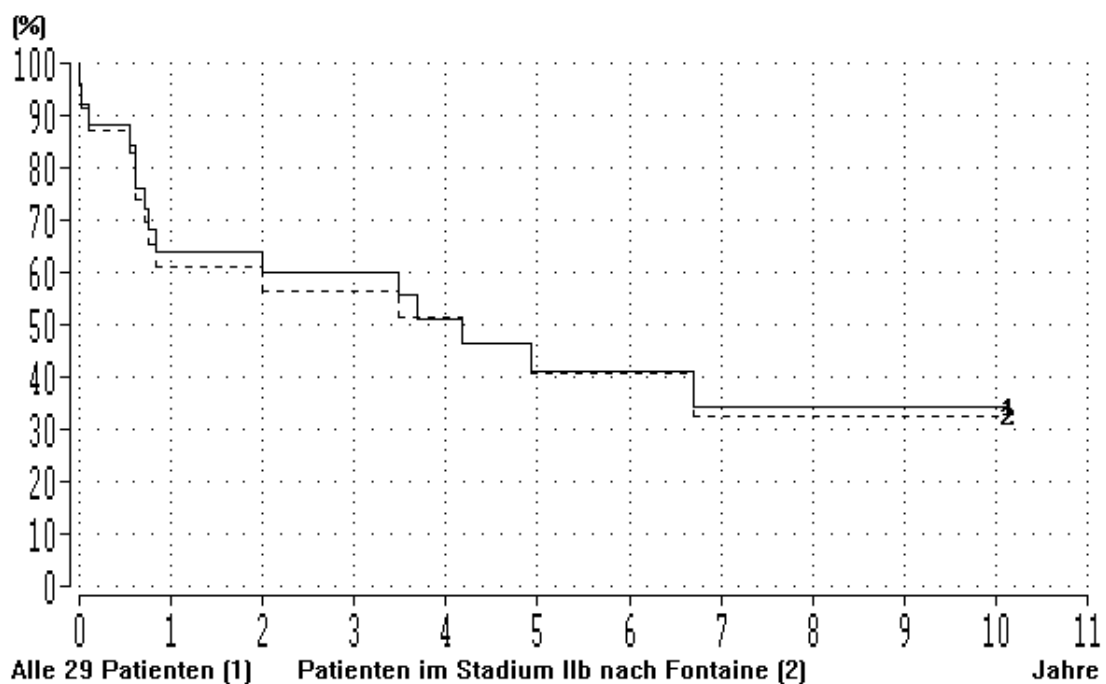
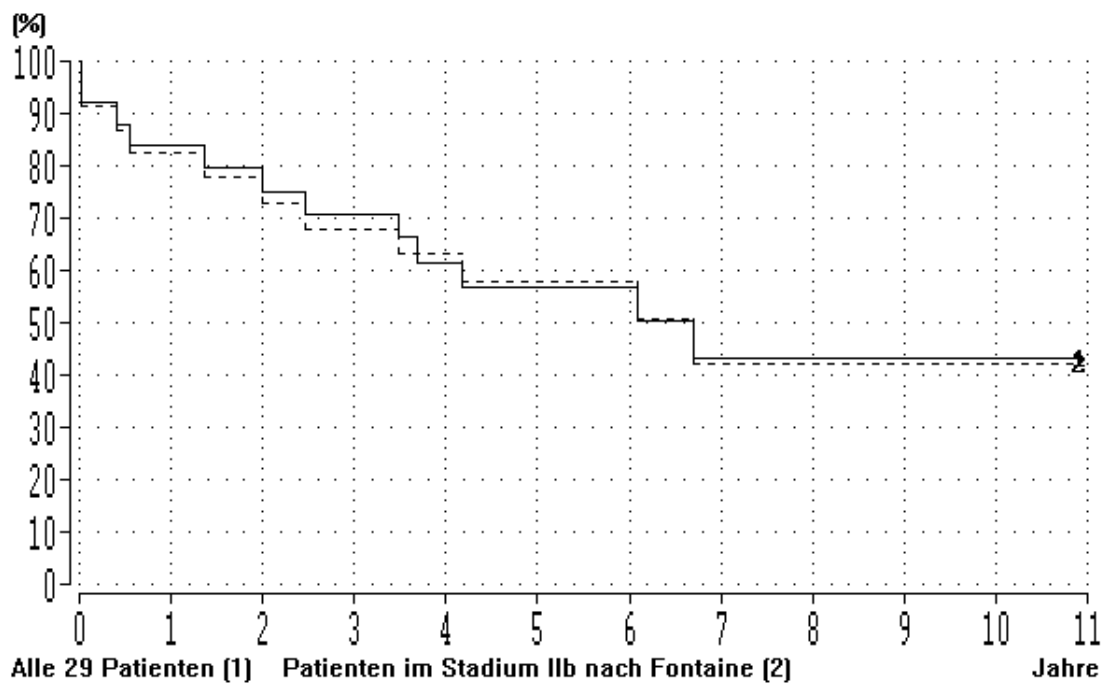


Diagramm 3-13 Stadium II b nach Fontaine: Primary Patency



**Diagramm 3-14** Stadium II b nach Fontaine: Secondary Patency

### 3.3 BEHANDELTER GEFÄSSABSCHNITT

#### 3.3.1 FRÜHERE EINGRIFFE

Im Folgenden werden 3 Gruppen verglichen.

Gruppe 1 umfaßt 4 Patienten, die in einem vorhergehenden Eingriff einen Stent gelegt bekommen hatten, der nun bestrahlt wurde.

Gruppe 2 umfaßt 10 Patienten, die an der nun gestentet und bestrahlten Stelle bereits früher eine Dilatation erfahren hatten.

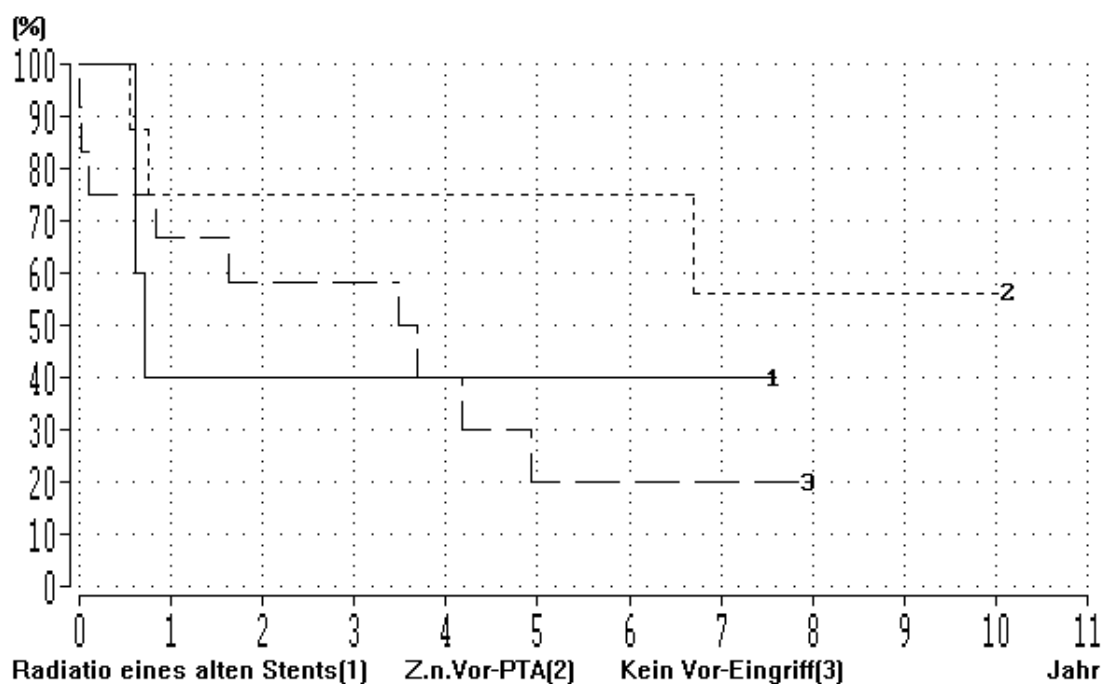
Gruppe 3 umfaßt 14 Patienten, die sich am beschriebenen Abschnitt zuvor keinem Eingriff unterzogen hatten.

Ein Patient (Nr. 14), der zuvor eine Thrombektomie und Entfernung der Intima erfahren hatte, erscheint nicht in der Graphik. Sein bis in Popliteal-Segment I reichender Stent erwies sich nach 2 Jahren als verbogen und thrombosiert.

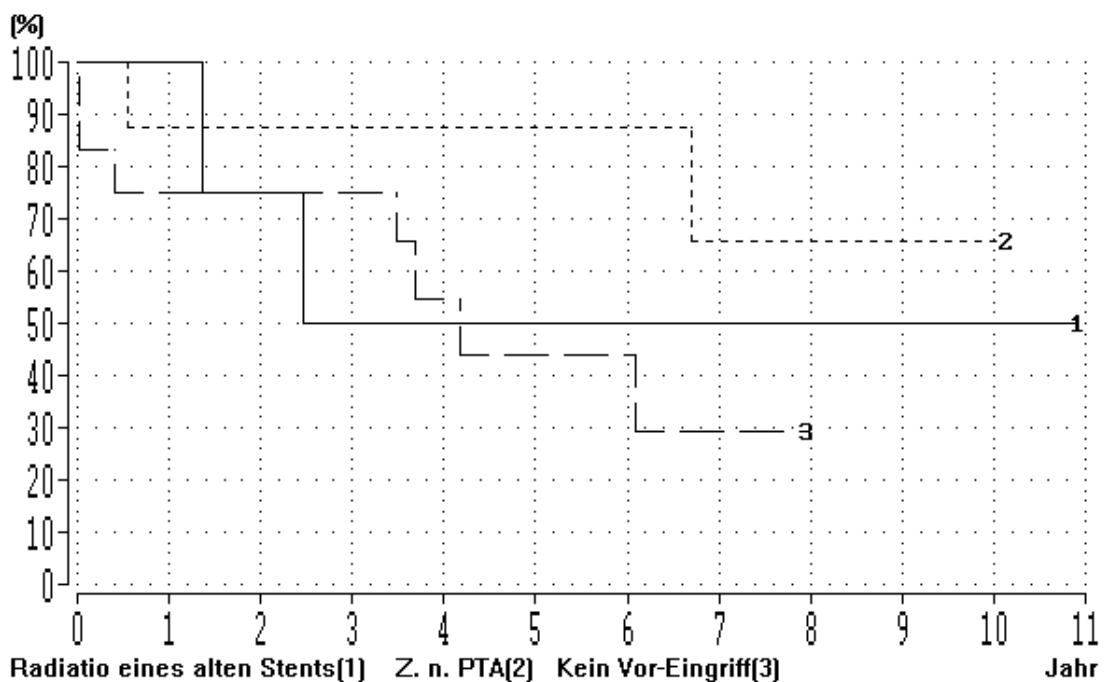
Beim Vergleich zeichnet sich graphisch insgesamt eine Überlegenheit der vorbehandelten Gruppen 1 und 2 gegenüber der nicht vorbehandelten Gruppe 3 ab, der sich jedoch als nicht signifikant erwies. Die p-Werte betragen:  $p(\text{primary patency})=0,320$ ,  $p(\text{secondary patency})=0,568$ .

Der Unterschied zwischen Gruppe 2 (zuvor bereits 1x dilatiert) und Gruppe 3 (nicht vorbehandelt) hingegen war für die primäre Offenheitsrate signifikant:  $p=0,035$ .

Für die sekundäre Offenheitsrate hingegen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3, der p-Wert betrug  $0,077$ .



**Diagramm 3-15** Vor-Interventionen: Primary Patency

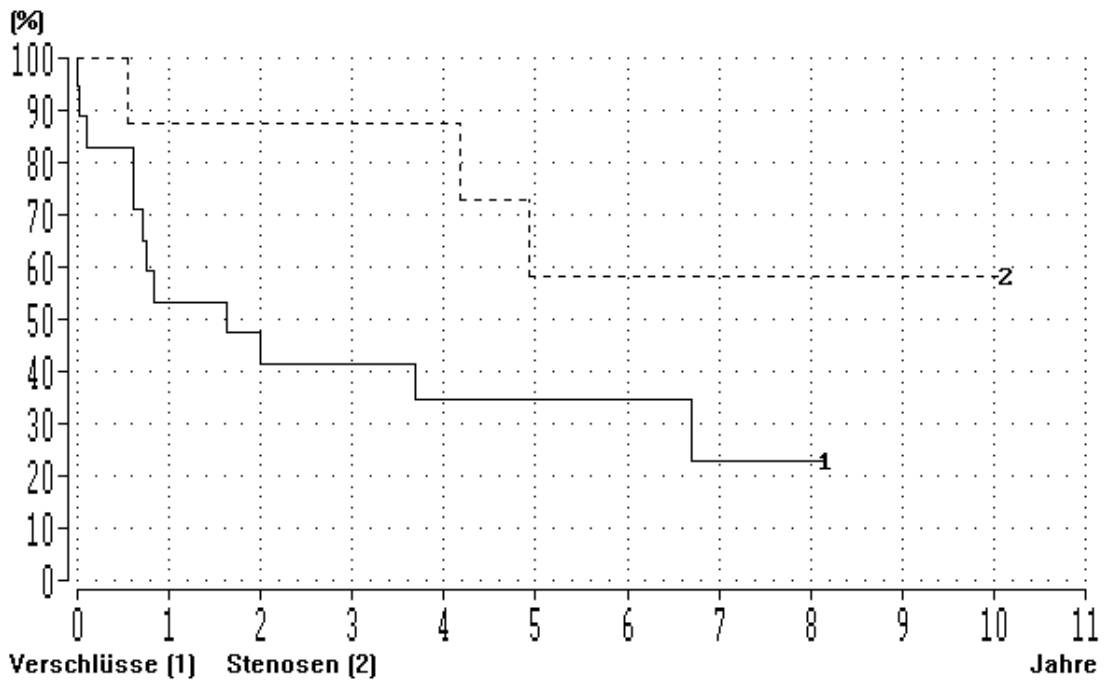


**Diagramm 3-16** Vor-Interventionen: Secondary Patency

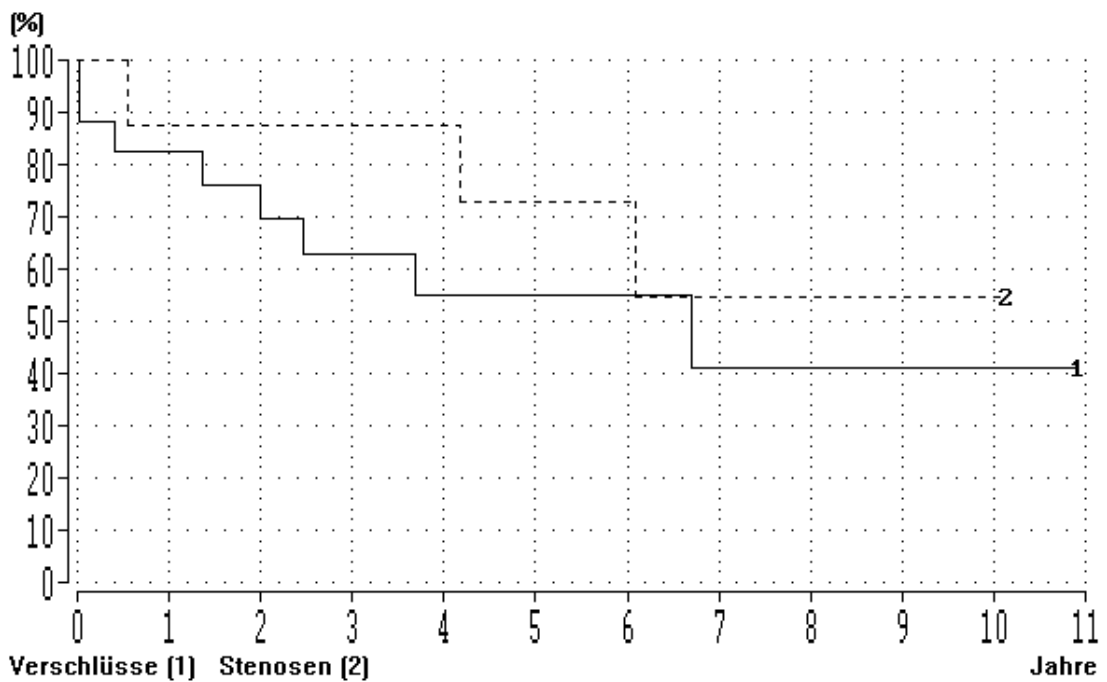
### 3.3.2 LÄSIONSTYP

Insbesondere in Bezug auf die Primary Patency zeigte die Kaplan-Meier-Graphik bei den 19 Patienten mit Gefäßverschuß ein schlechteres Outcome als bei den 8 Patienten mit Gefäßstenosen. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant, der p-Wert betrug 0,0966. Der p-Wert für den Unterschied in Bezug auf die secondary patency betrug 0,471.

Über das Outcome der beiden Dissekte läßt sich wegen der zu niedrigen Anzahl keine Aussage per Kaplan-Meier-Graphik treffen. Das Gefäß des einen (Patient Nr. 5) verschloß sich nach 3,5 Jahren, woraufhin keine weitere Intervention erfolgte. Der andere Patient ( Nr. 30) entzog sich bereits nach 4 Tagen weiteren Nachuntersuchungen.



**Diagramm 3-17** Läsionstyp: Primary Patency



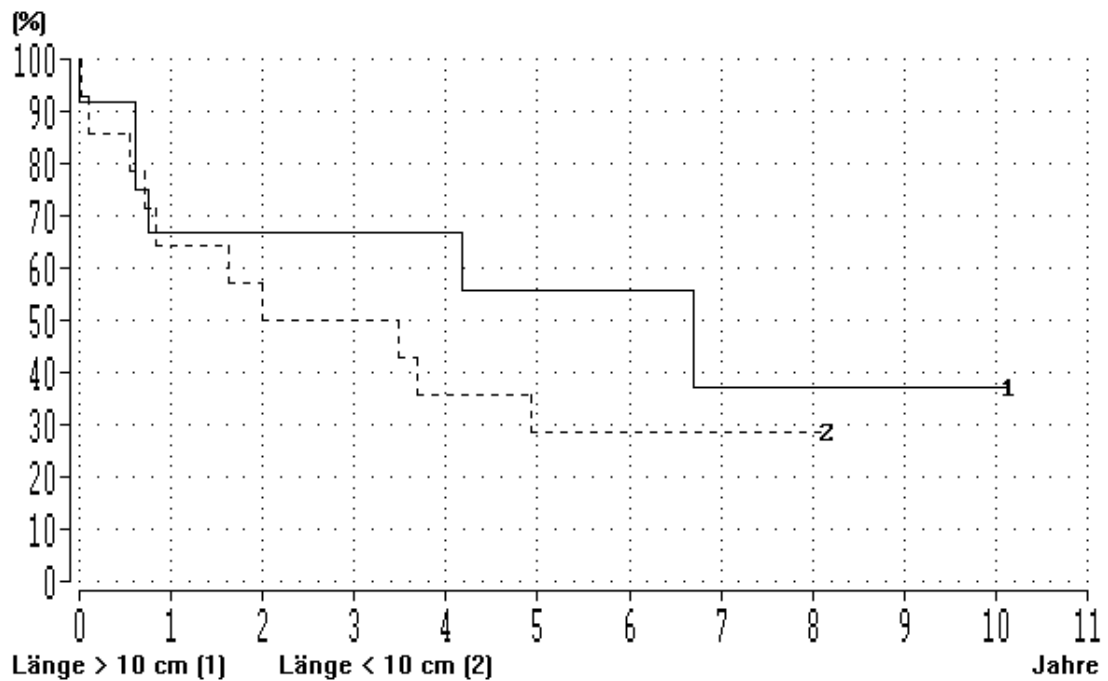
**Diagramm 3-18** Läsionstyp: Secondary Patency

### 3.3.3 LÄNGE DES GEFÄSSABSCHNITTES

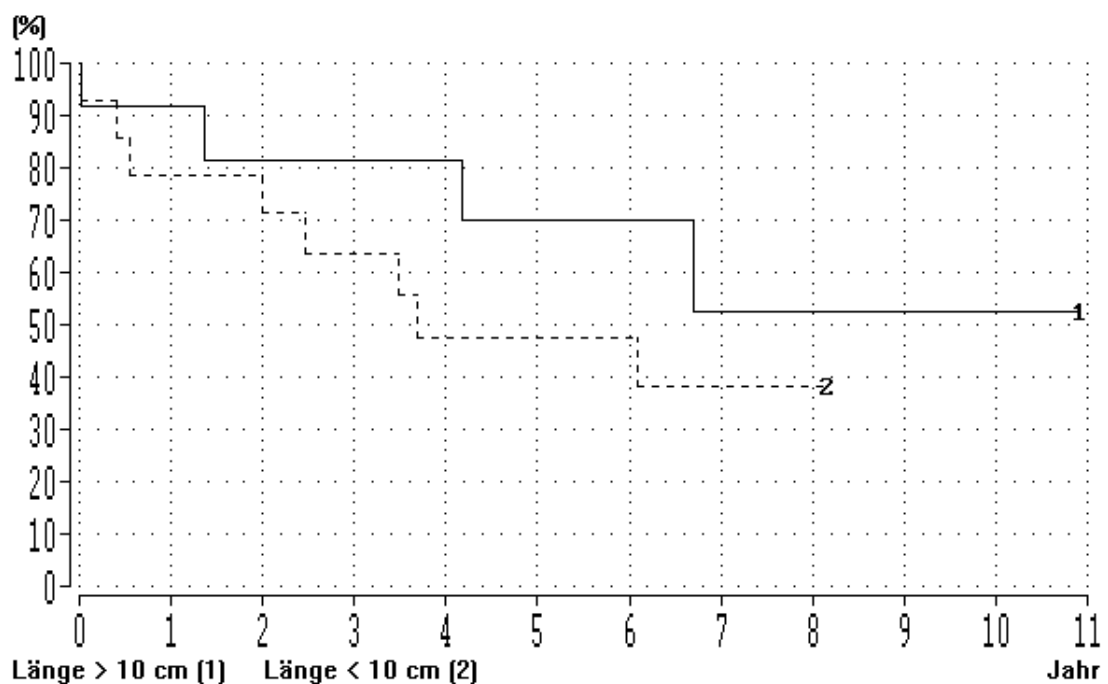
Im Folgenden werden die 12 Patienten, deren bestrahlte Gefäßabschnitte länger als 10 cm waren (Gruppe 1), verglichen mit den 17 Patienten, deren bestrahlte Gefäßabschnitte



kürzer als 10 cm waren. Dies ergab sowohl in Bezug auf die primäre als auch die sekundäre Offenheitsrate einen Vorteil der Patienten, bei denen längere Gefäßabschnitte behandelt worden waren (Gruppe 1), der sich jedoch in beiden Fällen als nicht signifikant erwies:  $p(\text{primary patency})=0,443$ ,  $p(\text{secondary patency})=0,304$ .



**Diagramm 3-19** Gefäßabschnittslängen: Primary Patency



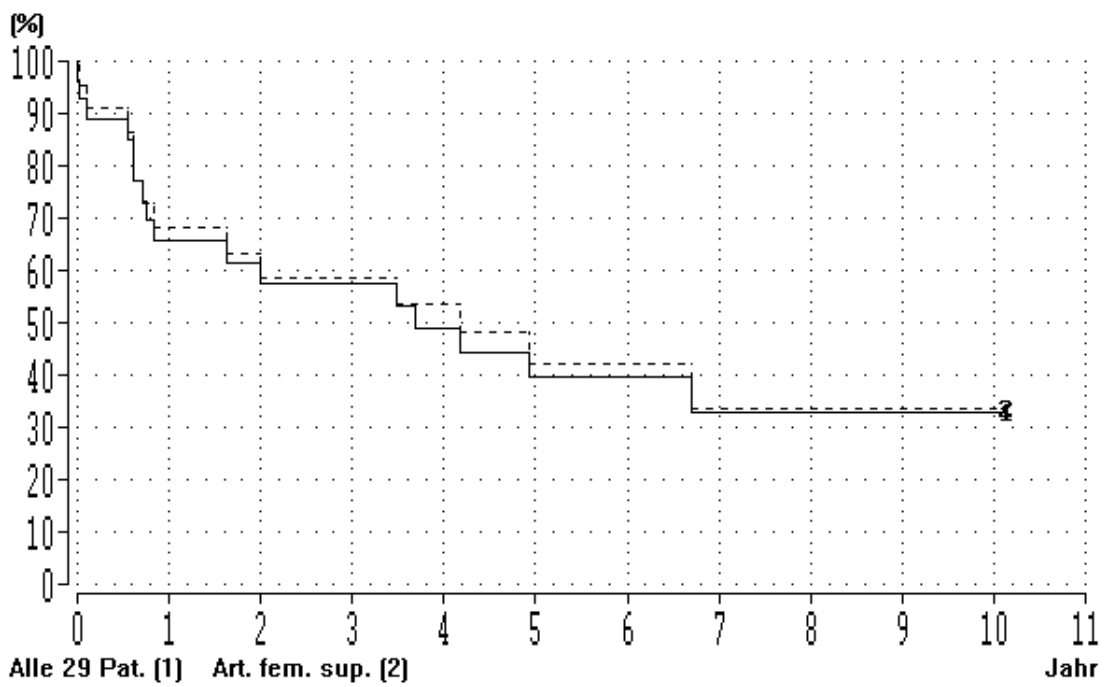
**Diagramm 3-20** Gefäßabschnittslängen: Secondary Patency

### 3.3.4 EINGRIFFSLOKALISATION

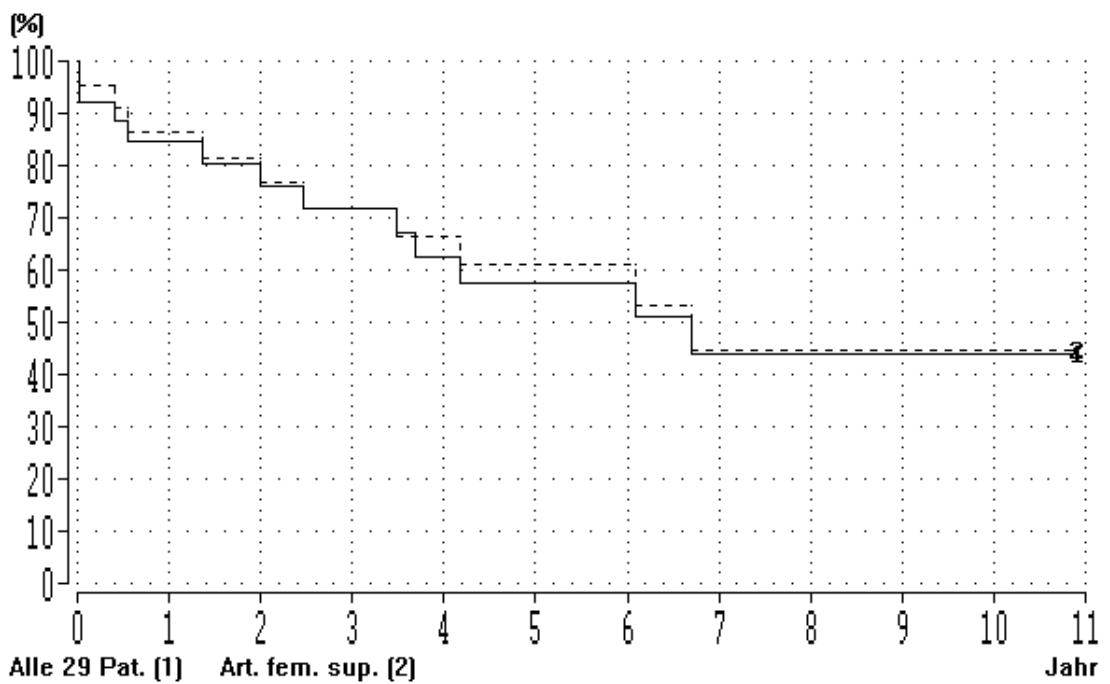
Bei der Mehrzahl der Patienten (24) wurde die EVBT an der Arteria femoralis superficialis vorgenommen. Bei drei Patienten wurde die Arterie poplitea bestrahlt (Patient 17, 26 und 30), bei einem Patienten die A. iliaca externa (Patient Nr. 6) und bei einem die A. femoralis communis (Fall Nr. 10). Beim durch folgende Abbildung möglichen Vergleich der Kurve der 24 Patienten, deren Art. fem. sup. bestrahlt wurde (Gruppe 2) mit der Kurve aller 29 Patienten (Gruppe 1) zeigt sich keine wesentliche Differenz.

Bei dem Patienten, dessen A. iliaca externa bestrahlt worden war (Patient Nr. 6) war das Gefäß bei der letzten Untersuchung nach 8 Jahren noch offen. Bei dem Patienten, dessen Art. fem. communis bestrahlt worden war (Patient Nr. 10), fand sich nach 3,7 Jahren ein Verschuß, der nicht erneut zu dilatieren war.

Die Poplitealarterie des Patienten Nr. 26 verschloß sich nach 9 Monaten. Sie konnte durch Lyse und erneute PTA wiedereröffnet werden. Sechs Monate darauf war sie bei der letzten Untersuchung noch offen. Bei einem weiteren Patienten, dessen Poplitealarterie bestrahlt wurde (Patient Nr. 17), war das Gefäß bereits nach 12 Tagen verschlossen. Mehrere Versuche der Lyse blieben erfolglos. Der dritte Patient, bei dem die Popliteal-Arterie bestrahlt wurde (Patient Nr. 30), entzog sich nach 4 Tagen weiteren Follow-Up-Untersuchungen.



**Diagramm 3-21** Eingriffslokalisation A. fem. sup.: Primary Patency



**Diagramm 3-22** Eingriffslokalisation A. fem. sup.: Secondary Patency

### 3.4 KOMPLIKATIONEN

Bei Patientin Nr. 30 kam es nach der Bestrahlung zu einer akuten **Nachblutung**. Sie mußte sich am Folgetag einer Ausräumung des entstandenen Hämatoms unterziehen.

Bei Patient Nr. 32 bildete sich im bestrahlten Bereich eine **arterio-venöse Fistel** aus. Die Arterie wurde unterbunden und eine Umgehung per Bypass geschaffen.

Der in die Arteria poplitea eingebaute Stent des Patienten Nr. 13 erwies sich nach 39 Tagen als distal **abgeknickt** und mußte ausgebaut werden. Dies verlief komplikationslos und das Gefäß blieb weiterhin 4 Monate offen.

Der ins Poplitealsegment reichende Stent von Patient Nr. 14 erwies sich 2 Jahre nach EVBT als **verbogen** und thrombosiert. Es wurden keine weiteren Maßnahmen ergriffen.

Bei Patient Nr. 23 bildete sich nach der EVBT ein **Aneurysma spurium** der A. iliaca externa aus. Die Punktionsstelle wurde übernäht und das entstandene Hämatom ausgeräumt.

## 4. DISKUSSION

### 4.1 EINFÜHRUNG

Über schlechte Langzeitoffenheitsraten nach PTA femoro-poplitealer Läsionen wurde wiederholt berichtet [41], [66]. Hierbei spielt die Restenose nach erfolgreicher Angioplastie die größte Rolle [41]. Die beiden Hauptmechanismen der Restenose nach PTA sind

- 1) Mechanische Wiederverengung
- 2) Proliferative Reaktion der Gefäßwandzellen.

Die mechanische Wiederverengung ist hierbei zu 70% verantwortlich für die Restenose [21]. Sie ist verursacht durch den elastischen Rückstoß der Gefäßwand in Kombination mit einer pathologischen Engstellung des Gefäßes nach Angioplastie [22].

Die proliferative Reaktion der Gefäßwandzellen macht 30 % der Restenose aus [21, 41]. Um der mechanischen Wiederverengung des Gefäßes entgegen zu wirken, wurden Stents implantiert. Hierdurch konnten zwar die kurz- und mittelfristigen Erfolgsraten verbessert werden, jedoch fand sich keine Verbesserung der Langzeit-Erfolgsraten [49], [48].

Dies läßt sich dadurch erklären, daß der Stent-Einbau zwar die mechanische Wiederverengung verhindert, jedoch eine größere Entzündungsreaktion provoziert und die proliferative Reaktion der Gefäßwandzellen verdoppelt [64].

Bei den proliferierenden Zellen handelt es sich um glatte Muskelzellen aus Media und Adventitia, die in die Intima einwandern. Durch Adventitia-Fibroblasten und Media-Muskelzellen werden Kollagen und Elastin gebildet und in die Gefäßwand eingelagert. So kommt es zur Bildung einer Neointima [67].

#### **4.1.1 PERKUTANE TRANSLUMINALE ANGIOPLASTIE (PTA)**

Die Ballonangioplastie ist die einfachste interventionelle Technik, aber ihr technischer Erfolg und dessen Dauerhaftigkeit korrelieren stark mit der Läsionsmorphologie [68, 66, 69, 42].

Im Allgemeinen sind die Ergebnisse der Behandlung längerer Stenosen nicht ermutigend. Bei kurzen Stenosen wird eine 5-Jahres-Offenheitsrate von 75 % erreicht. Bei Stenosen < 7cm finden sich 6-Monats-Offenheitsraten von 86,8 % und bei Stenosen >7 cm von 23,1 % [69].

Die PTA von Läsionen <5 cm ist generell dauerhaft erfolgreicher als die PTA von Läsionen >10 cm. Im STAR Registry [70] ist die Erfolgsrate der PTA 95 % mit einer primären Offenheitsrate von 87 % nach einem Jahr, 80 % nach zwei Jahren, 69 % nach drei Jahren und 55 % nach vier und fünf Jahren.

#### **4.1.2 PTA MIT STENT-IMPLANTATION**

Drei randomisierte Studien [48, 50, 49], die PTA und PTA mit Ballon-expandierbaren Stents untersuchten, fanden keinen Benefit der Stent-Implantation.

Diese Studien kamen zum Ergebnis, daß Läsionen der Femoro-Popliteal-Region nicht primär mit Ballon-expandierbaren Stents versorgt werden sollten.

Bei Implantation selbstexpandierender Nitinol-Stents in die Arteria femoralis superficialis fanden sich in mehreren nicht-randomisierten Studien zunächst vielversprechende Ergebnisse [71, 72, 73, 74].

Schillinger et al [75] fanden beim Vergleich der Ergebnisse nach PTA mit den Ergebnissen nach Nitinol-Stent-Einbau bei einer mittleren Läsionslänge von 92-101mm signifikant bessere Offenheitsraten in der Nitinol-Stent-Gruppe.

In der FAST-Studie [76] hingegen fand sich kein Unterschied zwischen der PTA-Gruppe und der Nitinol-Stent-Gruppe. Da hier die mittlere Läsionslänge 44-45 mm betrug, wäre die Schlußfolgerung möglich, daß der Nitinol-Stent-Einbau bei längeren Läsionen von Vorteil ist.

Dearing et al fanden beim Einbau von 201 selbstexpandierenden Nitinol-Stents primäre Offenheitsraten, die der alleinigen PTA nicht überlegen sind (siehe Tabelle 4-2)[88].

#### 4.1.3 METHODEN ZUR VERMEIDUNG DER RESTENOSE NACH PTA

##### GEEIGNETE METHODEN

##### Mit Medikamenten beschichtete Stents und Ballons

Im Gegensatz zur Anwendung in Koronar-Arterien zeigten Sirolimus-beschichtete Stents in der Arteria femoralis superficialis keinen Effekt [77, 78].

In einer randomisierten Multicenter-Studie mit 87 Patienten fanden sich hingegen bei mit Paclitaxel beschichteten Ballons 1-Jahres-Offenheitsraten von 87 % gegenüber 58 % in der Kontrollgruppe [79].

##### Brachytherapie

Die Ergebnisse klinischer Studien zur externen Gamma-Bestrahlung sind widersprüchlich. Während Steidle et al. [80] in einer randomisierten Studie mit 24 Patienten nach PTA mit Stent-Implantation eine gegenüber der Kontrollgruppe reduzierte Restenose-Rate fanden, beobachteten Fritz et al. [81] bei ihrer ebenfalls randomisierten Studie mit 95 Patienten den gegenteiligen Effekt.

Zwei Studien zur endovaskulären Brachytherapie mit Beta-Strahlen, der LIMBER- und der MOBILE-Trial, wurden abgebrochen [63].

Wohlgemuth et al. fanden in einer bis dato nicht veröffentlichten Studie reduzierte Stenose-Raten nach Benutzung von mit radioaktiver Flüssigkeit (<sup>188</sup>Re) gefüllten PTA-Ballon-Kathetern [63].

Pokrajac et al. [82] fanden in ihrer kürzlich veröffentlichten Studie mit 28 Patienten reduzierte Restenose-Raten nach Bestrahlung mit Strontium-90.

##### Endovaskuläre Brachytherapie mit Gamma-Strahlen (<sup>192</sup>Ir)

In der Mehrzahl der Studien wurden nicht-gestentete Gefäße bestrahlt [37, 45, 59, 38, 103, 39, 100].

Endovaskuläre Brachytherapie nach Stent-Einbau wurde, außer in unserer Studie, im Vienna-IV- und dem Vienna-V-Trial angewandt [83, 115].

Auch Gallino et al. [59] bestrahlten im Rahmen einer Multicenter-Studie mit insgesamt 335 Patienten 22 Patienten nach Stent-Einbau.

Über die Ergebnisse dieser Studien wird im folgenden Kapitel „4.2 Vergleich der Gesamt-Ergebnisse mit der Literatur“ berichtet.

## UNGEEIGNETE METHODEN

### Atherektomie

Die PELA-Studie (Peripheral Excimer Laser Angioplasty) randomisierte 251 Patienten mit Claudicatio und komplettem Verschuß der Arteria femoralis superficialis in eine PTA-Gruppe und eine Laser-assistierte-PTA-Gruppe. In der Kontroll-Untersuchung nach einem Jahr fanden sich keine Unterschiede der Offenheitsraten [84, 52].

Die Atherektomie verhindert nicht den zur Intima-Hyperplasie führenden Kontakt der Tunica Media mit Blutbestandteilen. Bei der PTA kommt dieser durch Einreißen der Intima zustande, bei der Atherektomie durch das Ausschälen der Gefäßwand [16, 17].

Somit ist die Atherektomie zur Vermeidung der Intima-Hyperplasie ungeeignet.

### Mit Polyfluorethylen beschichtete Stents

Fischer et al. fanden mit polytetrafluorethylene-beschichteten Nitinol-Stents 1-Jahres-Offenheitsraten von 67 %, was denen nach einfacher PTA entspricht.

Beschichtete Stents verhindern zwar das Einwachsen von Gewebe durch das Stent-Gerüst hindurch [85], jedoch nicht die Stenose-Entwicklung an den Stent-Rändern. Auch sind sie anfälliger für Thrombosen [86].

### Cutting Balloons

Da der Cutting Balloon longitudinale Schnitte in die Plaque und die inneren Gefäßwandschichten setzt, führt auch seine Anwendung zum Kontakt der Media-Muskelzellen mit Blutbestandteilen, was die Intima-Proliferation auslöst [16, 17].

Seine Anwendung beschränkt sich auf nicht-dilatierbare Arterien [86].

### Cryoplastie

Samson et al. fanden mit der Cryoplastie keine verbesserten Offenheitsraten gegenüber der PTA (1-Jahres-Offenheitsrate von 57 %) [87].



## 4.2 VERGLEICH DER GESAMT-ERGEBNISSE MIT DER LITERATUR

### 4.2.1 STENT-IMPLANTATION UND EVBT

-Gallino et al. [59] fanden in einem Studienarm mit 22 Patienten, dass EVBT nach Stent-Implantation das Outcome negativ beeinflusst, wohingegen sie bei 164 Patienten nach PTA und EVBT 1-Jahres-Offenheitsraten von 82 % fanden.

-Im Vienna-IV-Trial [83] fanden sich primäre 6 Monats-Offenheitsraten von nur 70%. Zwischen 3, 5 und 6 Monaten hatten sich bei 7 von 33 behandelten Arterien akute thrombotische Verschlüsse gebildet. Hiervon wurden 6 erfolgreich lysiert. Aufgrund dieser Erfahrung wurde der Vienna V Trial gestartet, in dessen Rahmen alle Patienten post-interventionell mit Clopidogrel behandelt wurden.

-In Ihrer „Vienna-5-Trial“ genannten Studie fanden Wolfram et al. [115] bei endovaskulär bestrahlten Stents deutlich schlechtere Offenheitsraten als wir. Es handelt sich um eine doppelblinde randomisierte Studie mit 88 teilnehmenden Patienten, von denen 42 mit Iridium 192 bestrahlt wurden. Die Vergleichsgruppe der übrigen 46 Patienten wurde mit einem nicht radioaktiven Kern nur zum Schein bestrahlt.

Wesentliche Unterschiede zu unserer Untersuchung waren weiterhin bei angewandter ähnlicher Methode die Verwendung einer Centering Device zur Bestrahlung und die prä-, intra- und postinterventionelle Antikoagulation mit ASS 100 mg/d und zusätzlich Clopidogrel 75 mg/d.

Im Vienna-5-Trial fanden sich sowohl bei der bestrahlten Gruppe als auch bei der Kontrollgruppe auffallend schlechte primäre Offenheitsraten. Folgende Tabelle verdeutlicht dies: Die 1-Jahres-Offenheitsrate der Kontrollgruppe ohne Bestrahlung wird dem Ergebnis einer Metaanalyse von Muradin et al. [14], die die primären Offenheitsraten mehrerer Untersuchungen zur Stent-Implantation ([49], [47], [89], [90], [91], [92]) zusammenträgt, gegenübergestellt. Die 1-Jahres-Offenheitsrate der bestrahlten Gruppe wird der von uns gefundenen gegenübergestellt.

	Stent-Implantation	Stent-Implantation mit EVBT
<u>Vienna-5-Trial</u> [115]	41 % (Kontroll-Gruppe)	57 %
<u>Muradin et al, Metaanalyse</u> [46]	67 %	
<u>Unsere Ergebnisse</u> Diagramm 3-1		65 %

**Tabelle 4-1** Diskussion: Vienna-5-Studie im Vergleich.  
Primäre 1-Jahres-Offenheitsraten.

Als Hauptursache für die schlechten Ergebnisse ermittelten die Autoren das gehäufte Auftreten von frühen, bis 30 Tage nach Intervention aufgetretenen, und späten, ab 30 Tage nach Intervention aufgetretenen thrombotischen Verschlüssen.

Eine mögliche Erklärung für das gehäufte Auftreten von Frühthrombosen (17 % in der bestrahlten Gruppe) wird in der Vienna-5-Studie in der Verwendung des Centering Katheters gesehen:

Der rigide Katheter, der nur anterogrades Vorschieben ermöglicht, verursacht eine stärkere Gefäßwandschädigung und Deendothelialisierung.

Den Hauptgrund für die aufgetretenen Spätthrombosen (7 % in der bestrahlten Gruppe) sehen die Autoren im Rebound nach Clopidogrel-Entzug, da zwei der drei Patienten mit Spätthrombosen zuvor das Clopidogrel abgesetzt hatten.

Beide Probleme scheinen sich stärker in der bestrahlten Gruppe auszuwirken: In der Kontrollgruppe gab es nur 4 % Frühthrombosen und keine Spätthrombosen.

Bei Ausschluß der Patienten mit Frühthrombosen fand sich eine signifikant bessere 1-Jahres-Offenheitsrate bei den bestrahlten Patienten gegenüber der Kontrollgruppe, was auf eine geringere Reduktion des Gefäßdurchmessers zurückzuführen ist.

#### **4.2.2 PTA UND STENTENBAU: BESSER MIT ODER OHNE EVBT?**

Im Folgenden soll unsere Methode (PTA, Stenteinbau und Afterloading) verglichen werden mit den Ergebnissen nach PTA und Stenteinbau.

##### Vergleich der primären Offenheitsraten

Von den bestrahlten Gefäßen waren nach einem Jahr 65 % offen (Diagramm 3-1), bei nicht-bestrahlten Stents finden sich in einer Metaanalyse aus mehreren Studien ([89], [90], [91], [92] und anderen) nach einem Jahr Offenheitsraten von 67 % [46]. Nach drei Jahren fanden wir eine Offenheitsrate von 57 %, bei nicht-bestrahlten Stents beträgt diese in selbiger Metaanalyse 58 % [46]. Diese (grau unterlegt, [46]) und weitere Primary-Patency-Ergebnisse einzelner Studien ([49], [47], [89], [90], [91], [92]) finden sich in der folgenden Tabelle.

Hierin finden sich auch die in neueren Versuchen mit speziellen Stents ermittelten Offenheitsraten (mit Polyfluoroethylen beschichtete Stents [85], selbst-expandierende Nitinol-Stents [88]).

Stent-Implantation		Stent-Implantation mit EVBT
Ergebnisse in der Literatur		Unsere Ergebnisse
<u>1 Jahr</u>	[46] 67 %	Diagramm 3-1 65 %
	[49] 77 % (angiographisch 63 %)	
	[47] 62 %	
	[89] 55 %	
	[90] 49 %	
	[91] 81 %	
	[92] 76 %	
	[88] 79 % (nur TASC A und B)	
	[88] 53 % (nur TASC C und D)	
	[85] 67 %	
<u>2 Jahre</u>	[49] 65 % (angiographisch 53 %)	Diagramm 3-1 57 %
	[88] 67 % (nur TASC A und B)	
	[88] 36 % (nur TASC C und D)	
<u>3 Jahre</u>	[46] 58 %	Diagramm 3-1 57 %
	[49] 58 %	
	[89] 18 %	
	[90] 49 %	
	[91] 72 %	
	[92] 48 %	
	[88] 57 %	
	[88] 19 %	
<u>5 Jahre</u>	[91] 65 %	Diagramm 3-1 40 %

**Tabelle 4-2** Diskussion: Primäre Offenheitsraten nach Stent-Einbau, sowie nach Stent-Einbau und EVBT

### Vergleich der sekundären Offenheitsraten

Als sekundäre 1-Jahres-Offenheitsrate fanden wir 85 % (Diagramm 3-2).

Cejna, Thurnher et al, die nicht bestrahlte Stents untersuchten, fanden hierfür 86 % [49]. Unsere ermittelte 2-Jahres-Offenheitsrate ist 76 %, die von Cejna, Thurnher et al. ermittelte 74 % [49] . Hierbei ist anzumerken, dass diese ihre Ergebnisse ausschließlich angiographisch ermittelten.

	<b>Stent-Implantation</b>		<b>Stent-Implantation mit EVBT</b>	
	Ergebnisse in der Literatur		Unsere Ergebnisse	
<u>1 Jahr</u>	[49]	angiographisch: 86 %	Diagramm 3-2	85 %
<u>2 Jahre</u>	[49]	angiographisch: 74 %	Diagramm 3-2	76 %

**Tabelle 4-3** Diskussion: Sekundäre Offenheitsraten nach Stent-Einbau, sowie nach Stent-Einbau und EVBT

### Folgerung

Im Vergleich mit der Studie von Cejna, Thurnher et al. [49] ergibt sich keine verringerte Restenoserate durch die zusätzliche endovaskuläre Brachytherapie nach Stent-Einbau. Die Ursache hierfür könnte im sogenannten “Edge Effect” liegen.

### Edge Effect

Das Auftreten von Restenosen an den Rändern der ursprünglichen Läsion wird als “Edge Effect“ bezeichnet.

Auch in unserer Studie ist der Edge Effect für einen großen Teil der Verschlüsse verantwortlich. So betrafen sämtliche innerhalb des ersten Jahres aufgetretenen Restenosen Bereiche, die an den Stent angrenzen (Tabelle 3-2).

Bei einer Strahlenquelle kommt es physikalisch unausweichlich zu einem Abfall der Aktivität, so daß es immer an beiden Enden einen Bereich geben muß, der mit niedrigeren Dosen bestrahlt wird [93], [94].

Weinberger et al. konnten zeigen, daß „subtherapeutische Dosen“ auf die Neointima-Proliferation stimulierend wirken und somit einen paradoxen Effekt auf die Restenosierung haben [95]. Dieser Effekt ist besonders dann bedeutsam, wenn der unausweichliche Aktivitätsabfall am Ende der Strahlenquellen in durch die Vordilatation verletzten Gefäßsegmenten liegt. Hierfür wurde der Begriff des „geographic miss“ formuliert. Die Bedeutung dieser „kontraproduktiven Kombination“ (Verletzung eines Gefäßsegmentes mit gleichzeitiger unterdosierter Bestrahlung) [96] ist für den Edge Effect verantwortlich. Bei Studien mit radioaktiven Stents ([97], [98]) wurde dieser Effekt besonders häufig beobachtet, da hierbei im Gegensatz zum Afterloading-Verfahren die Bestrahlungslänge zwangsläufig immer kürzer ist als die Verletzungslänge.

Bei Studie VIENNA 02 ([38], [99]) wurde proximal und distal 10 mm über den Rand der Läsion hinaus bestrahlt und kein Edge Effect beobachtet. (Zu dieser Studie ist anzumerken, daß hier keine Stents eingebaut wurden.)

Dieser „Isodosenlängen-Sicherheitsabstand“ stellt somit eine mögliche Lösung des Problems dar.

Wir fanden oberhalb des Stents stärkere Restenosen als unterhalb.



**Abb. 4-1** Diskussion: Angiographie der Patientin 24, Restenose etwas stärker ober- als unterhalb des Stents.

Wenn die Ballonlänge größer ist als die Läsionslänge, wird in der Praxis eher oberhalb des Stents als unterhalb dilatiert.

Eine weitere mögliche Erklärung wäre die stärkere mechanische Reizung der oberen Region, da diese durch alle verwendeten Geräte passiert werden muß.

Das häufigere Auftreten von Restenosen im Bereich oberhalb des Stents als im Bereich unterhalb ist somit ein Hinweis, daß der Dosisabfall an den Enden der Bestrahlungs-Device nicht allein verantwortlich für den Edge Effect ist. Auch wird ein langstreckiger Dosisabfall durch die Bestrahlungstechnik vermieden.

### 4.2.3 PTA UND EVBT: BESSER MIT ODER OHNE STENTEINBAU?

Der Stenteinbau erhöht im Vergleich zur PTA ohne Stenteinbau das Thrombose-Risiko, provoziert eine größere Entzündungsreaktion und verdoppelt die proliferative Reaktion der Gefäßwandzellen [64]. Daher wurde der Versuch unternommen, die Restenose nach PTA durch Radiatio ohne vorhergehenden Stenteinbau zu reduzieren ([38], [47], [99], [100], [101], [102]).

Nun folgt der Vergleich dieser Ergebnisse (PTA und Afterloading) mit unseren (PTA, Stenteinbau und Afterloading).

#### Vergleich der primären Offenheitsraten.

Gallino et al. [59] fanden bei 164 Patienten nach PTA und EVBT sehr gute 1-Jahres-Offenheitsraten von 82 %, demgegenüber steht unsere 1-Jahres-Offenheitsrate von nur 65 % (siehe Tabelle 4-4).

Pokrajac et al. [103] fanden bei 134 Patienten nach 24 Monaten eine primäre Offenheitsrate von 54 %, wir fanden eine von 57 %.

Pichler et al. [100] fanden bei 18 Patienten nach PTA und Brachytherapie nach 6 Monaten eine primäre Offenheitsrate von 79 %. Wir fanden nach dem gleichen Zeitraum eine primäre Offenheitsrate von 89 %.

	EVBT nach PTA		EVBT nach PTA <u>mit Stent-Einbau</u>	
	Ergebnisse in der Literatur		Unsere Ergebnisse	
<u>6 Monate</u>	[100]	79 %	Diagramm 3-1	89 %
<u>1 Jahr</u>	[59]	82 %	Diagramm 3-1	65 %
<u>2 Jahre</u>	[103]	54 %	Diagramm 3-1	57 %

**Tabelle 4-4** Diskussion: Primäre Offenheitsraten nach PTA und EVBT, sowie nach PTA, EVBT und Stenteinbau



Vergleich der sekundären Offenheitsraten:

Pichler et al. [100] fanden nach 15 Monaten eine sekundäre Offenheitsrate von 60%. Wir fanden nach diesem Zeitraum eine sekundäre Offenheitsrate von 81 % (Diagramm 3-2).

	EVBT nach PTA		EVBT nach PTA <u>mit Stent-Einbau</u>	
	Ergebnisse in der Literatur		Unsere Ergebnisse	
<u>15 Monate</u>	[100]	60 %	Diagramm 3-1	81 %

**Tabelle 4-5** Diskussion: Sekundäre Offenheitsraten nach PTA und EVBT, sowie nach PTA, EVBT und Stenteinbau

Folgerung

Während sich durch PTA, PTA mit Stenteinbau, sowie PTA mit Stenteinbau und Bestrahlung insgesamt sehr ähnliche Langzeitergebnisse erzielen lassen, sind die Ergebnisse für PTA mit Bestrahlung sehr inhomogen.

So sind die Ergebnisse von Gallino et al. [59] wesentlich besser als die von Pichler et al. [100] oder die Ergebnisse des Vienna-III-Trials [103].

Gründe hierfür könnten gesehen werden in der Verwendung einer Centering Device im Vienna-III-Trial [103], die aufgrund ihres größeren Durchmessers die Gefäßwand stärker schädigt als die üblichen Katheter und somit eine stärkere Intima-Proliferation auslösen könnte.

Desweiteren zeichnet sich zwischenzeitlich ein Vorteil der Bestrahlung von Restenosen gegenüber der Bestrahlung von De Novo Läsionen ab: So fanden Wolfram et al. [39] in einer Meta-Analyse aus dem Vienna II- und III-Trial [38, 103] einen signifikanten Vorteil der bestrahlten Restenosen.

Gallino et al. [59] bestrahlten hauptsächlich Patienten mit Rezidiv-Stenosen, worin der Grund für deren gute Ergebnisse liegen könnte.

Pichler et al. [100] hatten acht neu aufgetretene und 10 Rezidiv-Stenosen bestrahlt.

### 4.3 VERGLEICH DER UNTERGRUPPEN MIT DER LITERATUR

Bei der von uns untersuchten Methode fand sich ein signifikant besseres Outcome bei

- 1) Patienten älter als 70 Jahre gegenüber Patienten jünger als 70 Jahre (secondary patency)
- 2) Nicht-Hypertonikern gegenüber Hypertonikern (primary patency)
- 3) Patienten nach Vor-PTA gegenüber Patienten ohne Voreingriff (primary patency)

Trotz gegebener Signifikanz ist bei der Bewertung der Aussagen die kleine Fallzahl und die geringe Power zu berücksichtigen.

Die Aussagen sollten anhand eines größeren Patientenkollektives überprüft werden.

#### 4.3.1 PATIENTEN ÄLTER ALS 70 JAHRE

Diese Patienten schienen stärker von der von uns untersuchten Therapie zu profitieren als die Jüngeren (Diagramm 3-3 und Diagramm 3-4). Der Unterschied erwies sich allerdings nur in Bezug auf die sekundäre Offenheitsrate als signifikant ( $p_{\text{primary patency}}=0,091$ ,  $p_{\text{secondary patency}}=0,047$ ).

Eine mögliche Erklärung für das bessere Outcome könnte in der mit höherem Lebensalter verlangsamten Zellteilung gesucht werden, wodurch bei dieser Gruppe die Neointima-Proliferation in den Stentrandbereichen möglicherweise nicht so stark stimuliert wird wie bei den Jüngeren.

Ein solcher Unterschied im Outcome jüngerer und älterer Patienten wurde bei PTA mit Stentimplantation ohne Afterloading nicht gefunden [104].

Auch Wolfram et al. fanden bei ihren endovascular bestrahlten Stents keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Patientenalter, haben allerdings auch nur primäre Offenheitsraten bestimmt [115].

Falls sich der Unterschied auch in einem größeren Kollektiv bestätigt, wäre er interessant, da die älteren Patienten auch durch ein häufig höheres OP- und

Narkoserisiko für eine konservative Behandlung prädestiniert wären.

Die von uns gefundene sekundäre 5-Jahres-Patency von über 72 % (Diagramm 3-4) stimmt mit der primären 5-Jahres-Patency nach Venenbypass-OP (73 %, [105]) fast überein.

#### **4.3.2 ARTERIELLE HYPERTONIE**

Diagramm 3-9 und Diagramm 3-10 suggerieren, daß die nicht an arterieller Hypertonie erkrankten Patienten ein positiveres Outcome als die Hypertoniker hatten.

Der Unterschied erwies sich allerdings nur in Bezug auf die primäre Offenheitsrate als signifikant:  $p_{\text{primary patency}}=0,040$ ,  $p_{\text{secondary patency}}=0,176$ .

Eine mögliche Erklärung wäre eine geringere Einflußnahme der Radiatio auf die insgesamt fortschreitende Gefäßveränderung des Hypertonikers.

Bei PTA mit Stentimplantation ohne Afterloading wurde ein solcher Unterschied nicht gefunden [104]. Wolfram et al. verglichen bei ihren endovasculär bestrahlten Stents die Untergruppen Hypertoniker/ Nicht-Hypertoniker nicht [115].

#### **4.3.3 PATIENTEN NACH VOR-PTA**

Diagramm 3-15 und Diagramm 3-16 zeigen die unterschiedlichen Ergebnisse von an gleicher Stelle vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten mit einem Vorteil für die Vorbehandelten.

Als signifikant erwies sich nur der Unterschied zwischen den am betreffenden Gefäßabschnitt nicht vorbehandelten Patienten (Gruppe 3) und denen nach PTA (Gruppe 2), und dies auch nur in Bezug auf die primäre Offenheitsrate ( $p_{\text{primary patency}}=0,035$ ,  $p_{\text{secondary patency}}=0,077$ ).

Dieser Unterschied wurde nach PTA und Stentimplantation ohne EVBT nicht gefunden: Truß et al. [106, S. 21] fanden einen nicht signifikanten Vorteil der Erstinterventionen. Wofram et al. [115] fanden im Gegensatz zu uns bei bestrahlten Stents keinen Unterschied in der primären Offenheitsrate zwischen De-Novo-Läsionen und Restenosen.

#### 4.3.4 LÄNGE DES GEFÄSSABSCHNITTES

Es wurde wiederholt über schlechte Langzeitoffenheitsraten nach PTA längerer femoropoplitealer Läsionen berichtet [41, 66]. Komplexe und längere Stenosebereiche können 6 Monats-Offenheitsraten von nur 23 % aufweisen [41].

Nach Angioplastie und Stent-Einbau findet sich ebenfalls bei längeren Läsionen ein schlechteres Outcome als bei kürzeren [104].

Nach Stent-Einbau mit zusätzlicher Bestrahlung konnten wir hingegen kein signifikant unterschiedliches Outcome von Läsionen, die länger als 10 cm waren, gegenüber Läsionen, die kürzer als 10 cm waren, finden (Diagramm 3-19 und Diagramm 3-20).

Die gefundenen p-Werte betragen  $p_{\text{primary patency}}=0,443$  und  $p_{\text{secondary patency}}=0,304$ .

Auch Wolfram et al. konnten bei den von ihnen bestrahlten Stents keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Längen der behandelten Gefäßabschnitte feststellen [115].

Ein mögliche Erklärung wäre, daß der als hauptsächlich limitierende Faktor nach EVBT angenommene Edge Effect nur an den Enden des behandelten Bereiches und somit von der Bestrahlungslänge unabhängig auftritt.

#### 4.3.5 SONSTIGE VERGLICHENE UNTERGRUPPEN

Keine signifikanten Unterschiede sowohl in Bezug auf die primären als auch die sekundären Offenheitsraten konnten gefunden werden zwischen

-Männern und Frauen

-Diabetikern und Nicht-Diabetikern

-Übergewichtigen und Nicht-Übergewichtigen

-Ausgangsbefund Gefäßverschluß und Ausgangsbefund Gefäßstenose

Auch Wolfram et al. [115] untersuchten endovascular bestrahlte Stents und fanden in Bezug auf die primären Offenheitsraten keine signifikanten Unterschiede bezüglich

Geschlecht, Diabetes mellitus und Ausgangsbefund. Unterschiede in Bezug auf das Körpergewicht wurden hier nicht untersucht.

#### **4.4 KOMPLIKATIONEN**

##### **4.4.1 VON UNS VERZEICHNETE KOMPLIKATIONEN**

An Komplikationen hatten wir verzeichnet:

- 1) 1x akute Nachblutung (Patient Nr. 30)
- 2) 1x Ausbildung einer arteriovenösen Fistel im bestrahlten Bereich (Patient Nr. 32)
- 3) 2x Abknickung von ins Poplitealsegment eingebauten Stents (Patienten Nr. 13 und Nr. 14)
- 4) 1x Ausbildung eines Aneurysma spurium der A. iliaca externa (Patient Nr. 32)

Komplikation 1) und 4) könnten durch die für das Verfahren größere Schleusengröße mitbedingt gewesen sein.

Zu 2) ist anzumerken, daß die arteriovenöse Fistel im bestrahlten Bereich durch die Bestrahlung verursacht sein könnte.

Zu 3): Das Popliteal-Segment hat sich in unserer Studie als nicht geeignet für die Implantation von Stents erwiesen.

#### 4.4.2 KOMPLIKATIONEN NACH EVBT IN DER LITERATUR

##### Kompromittierung des Kollateral-Blutfluß durch EVBT

Minar, Pokrajac et al. [38] weisen darauf hin, daß zu untersuchen ist, ob die EVBT zu einer klinischen Verschlechterung aufgrund eines Rückgangs oder Versiegens von Kollateral-Blutflüssen führen könne.

Fajardo et al. [107] fanden in Iliacal-Arterien von endovascular bestrahlten (32P, 35 Gy, 0,5 mm Abstand zur Intima) Minipigs nach 28 Tagen eine akute nekrotisierende Vasculitis in den die bestrahlte Arterie umgebenden Arteriolen.

Unsere Patienten wurden nicht gezielt in diesem Hinblick untersucht, jedoch gab es zumindest keine Anzeichen für eine Kompromittierung des Kollateralblutflusses:

So konnte sich z. B. bei zwei Patienten mit später Restenose im Stentbereich für ein konservatives Procedere entschieden werden (Tabelle 3-2).

Auch fand sich in den Angiographiebefunden kein Hinweis auf eine auffallende Verschlechterung des Kollateralblutflusses.

##### Thrombotische Verschlüsse

Bonvini, Baumgartner et al. [108] fanden bei Patienten nach femoropoplitealem Stenteinbau und anschließender EVBT (Iridium 192, 14 Gy, 2 mm Abstand zur Gefäßwand) akute thrombotische Verschlüsse nach 16-23 Wochen und in einem Fall nach 68 Wochen.

Wir fanden drei thrombotische Verschlüsse nach 1 Woche, 5 Wochen und 40 Wochen (Tabelle 3-1).

Die Bestrahlung frisch implantierter Stents erscheint relativ unvorteilhaft, da die Bestrahlung die Zellteilung stark blockiert, sodaß die Endothelialisierung des Stents verhindert wird und das Stentgerüst für längere Zeit nackt bleibt [109], [110]. Dies erhöht das Risiko einer Thrombose im Stent [111].

Somit liegt der Gedanke nahe, dass die nachträgliche Bestrahlung zuvor implantierter Stents vorteilhaftere Ergebnisse bringen müßte.

Dies praktizierten wir bei vier Patienten: Patient 1, 2, 12 und 27. Keiner der Patienten erlitt einen thrombotischen Verschuß. Allerdings fanden wir insgesamt kein signifikant besseres Outcome beim Vergleich dieser vier Patienten mit den Patienten, die in gleicher Sitzung mit Stents versorgt und bestrahlt wurden (Diagramm 3-15 und 3-16). Der post-interventionellen Antikoagulation ist nach der Bestrahlung peripherer Stents sicherlich ein gleich hoher Wert wie nach der Bestrahlung koronarer Stents beizumessen [109], [110], [111].

#### 4.5 AUSBLICK: METHODE

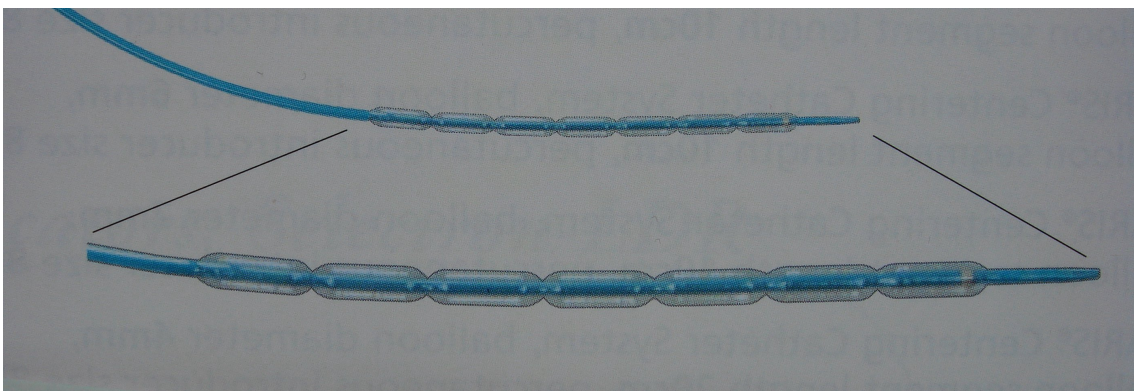
##### Zentrierung der Quelle

Da bei  $\gamma$ -Quellen die Reichweite im Gewebe im Wesentlichen durch das quadratische Abstandsgesetz bestimmt ist [100], kann es bei nicht exakter Zentrierung der Quelle zu relevanten Dosisunterschieden kommen [112].

Die exakte Zentrierung der Quelle wird kompromittiert durch

- den pulsatilen Blutfluß
- Gefäßkrümmungen
- Plaques der Gefäßwand

Aus diesem Grund wurde ein Spezialkatheter zur Zentrierung der Quelle entwickelt.



**Abb. 4-2** Diskussion: Spitze des im PARIS-Trial [102] verwendeten Katheters: Mehrere Low-Pressure-Ballons an der Katheterspitze dienen der Zentrierung der Quelle.

Man hoffte, hiermit auch höhere Dosen als 12 Gy verabreichen zu können ohne die Gefäßwand zu schädigen [38].

Wolfram et al. [115] verwendeten zum endovaskulären Afterloading femoraler Stents eine Centering Source. Sie führen das in ihrer Studie auffallend häufige Auftreten von Frühthrombosen unter anderem auf die verstärkte Gefäßwandschädigung beim Verschieben des rigiden Centering-Katheters zurück.

Auch Tripuraneni, Knowles et al. [102] verwendeten eine Centering Source. Bei der Studie wurden keine Stents eingebaut, weshalb sich die eher schlechten Ergebnisse nicht mit unseren vergleichen lassen (siehe Kapitel 4.2.2).

Wir verwendeten keine Centering Source, jedoch war unsere Quelle durch den Reka-Katheter leicht zentriert.

An den Centering Sources wäre außer der möglichen stärkeren Gefäßwandschädigung zu kritisieren, daß sie zwar Dezentrierungen durch den pulsatilen Blutfluß ausgleichen, bei Gefäßkrümmungen und Gefäßwandplaques hingegen nicht ausreichend effektiv sind.

## **Dosis**

Wir verabreichten eine Dosis von 12 Gy im Abstand von 3 mm von der Quellen-Achse in der Absicht, die innere Schicht der Gefäß-Intima zu treffen.

Für die Dosis von 12 Gy entschieden wir uns, da mit dieser Behandlung langjährige Erfahrungen und positive Resultate bei der Keloid-Behandlung erzielt worden waren.

Bei der Bestrahlung koronarer Stents fand sich ein Bezug zwischen der Effektivität und der minimalen auf die Adventitia-Grenze treffenden Dosis. Hier fand sich 8 Gy als Mindestdosis für einen adäquaten Behandlungserfolg [113].

Derzeit werden unterschiedliche Dosen in verschiedenen Studien getestet [114], [115], [116].



Während wir noch die Intima als Ziel annahmen, fand sich zwischenzeitlich, daß die Ursache von Restenosen nach PTA in der Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen der Media läge [117].

Spätere Experimente demonstrierten jedoch wiederum, daß hauptsächlich Myofibroblasten der Adventitia in den ersten Tagen nach Angioplastie proliferieren und dann in die Intima einwandern können [19].

Es scheint sich folgender Trend abzuzeichnen:

Die Restenose-Rate reduziert sich bei ansteigender Bestrahlungsdosis. Eine von 12 auf 18 Gy ansteigende Dosis (in 2 mm Tiefe in der Gefäßwand) führt zu einem Abfall der Restenose-Rate [63].

Da aber auch bei einer Dosis von 18 Gy noch Restenosen auftreten, läßt sich folgern, daß sogar höhere Dosen notwendig wären. Hierbei ist allerdings bisher unklar, welche Maximal-Dosis von der Intima noch toleriert wird [63].

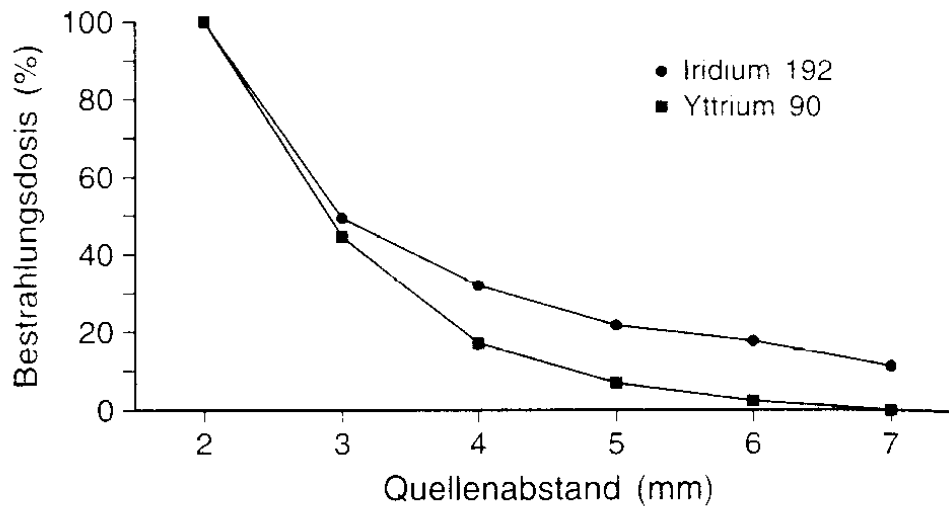
Somit läßt sich zusammenfassend feststellen, daß bisher die ideale zu verabreichende Dosis noch nicht definiert werden konnte.

### **Beta- versus Gammastrahlen**

Derzeit sind zwei Arten von Strahlenquellen für endovaskuläre Behandlung in Verwendung,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Quellen [118], [119].

$\gamma$ -Quellen (z.B. Ir-192, 74 d Halbwertszeit, Aktivitäten bis 0,5 TBq) emittieren Photonen, deren Reichweite im Gewebe im Wesentlichen durch das quadratische Abstandsgesetz bestimmt ist [100].

$\beta$ -Quellen (z.B. P-32, 14 d HWZ; oder Y-90, 2,5 d HWZ, Aktivitäten bis 1 GBq) emittieren Elektronen, die im Gewebe wesentlich schneller als Photonen ihre Energie verlieren und bereits nach wenigen mm Abstand von der Quelle zur Gänze absorbiert werden [100].



**Diagramm 4-1** Diskussion: Dosisabfall in Abhängigkeit zum Quellenabstand für  $\gamma$ -(Iridium 132) und  $\beta$ -(Yttrium 90)-Quellen [100].

Ein Vorteil der Verwendung einer  $\beta$ -Quelle anstelle der verwendeten Ir-192- $\gamma$ -Quelle ist der geringere technische Aufwand:

Bedingt durch die geringe Reichweite der  $\beta$ -Quellen sind die notwendigen Strahlenschutzmaßnahmen ohne großen Aufwand im Angioraum zu verwirklichen, sodaß der Patient nicht nach Platzierung des Applikationskatheters umgelagert und in den Brachytherapieraum gebracht werden muß.

## 4.6 AUSBLICK: STUDIEN-DESIGN

### 1) Patientenkollektiv

Die Einschlußkriterien für die Auswahl des Patientenkollektivs sollten vorher genauer festgelegt werden, z.B.

- Vorbehandlungen des Patienten
- Art der Vorbehandlung
- Häufigkeit der Vorbehandlungen

### 2) Randomisierung der Patienten in Studiengruppe und Kontrollgruppe

Nach Auswahl der Patienten sollte eine Randomisierung in eine Studiengruppe und eine Kontrollgruppe stattfinden, idealerweise dreifach blind (weder Patient, noch Untersucher, noch statistisch Auswertender wissen, welches Studien- und welches Kontrollgruppe ist).

### 3) Vorherige genaue Festlegung der zu prüfenden Methode

Die Methode sollte vorher genauer festgelegt werden, z.B.

- Art des einzubauenden Stents
- Häufigkeit des endovasculären Afterloadings
- Antikoagulation: welche Medikamente/ in welcher Dosis pro kg KG/ für welche Zeit

### 4) Vorherige genaue Festlegung der zu erhebenden Daten

Die bei den Follow-Up-Untersuchungen zu erhebenden Daten sollten vorab genauer festgelegt werden, z.B.

- Medikamenteneinnahme (Antikoagulation)
- Endpunkt: Primary/ Secondary Patency

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Zur interventionellen Therapie der pAVK wurde folgendes Verfahren untersucht:

An 30 Patienten wurden Stenosen und Verschlüsse der Femoral- und Poplitealregion mit Stents versorgt und endovascular mit Iridium 192 mit 12 Gy bestrahlt.

Unter Verwendung von Angiographien, Farbduplex-Untersuchungen und Doppler-Quotienten-Bestimmungen wurden die primären und sekundären (nach einer weiteren nicht-chirurgischen Intervention) Offenheitsraten bestimmt.

Der Vergleich mit den in einer Metaanalyse [46] gefundenen primären und sekundären Offenheitsraten nach Stent-Implantation ergab keinen Vorteil unserer Methode.

Bei der Untersuchung von Untergruppen ergaben sich jedoch folgende signifikante Unterschiede:

- Ältere Patienten (>70 Jahre) profitieren stärker von der Methode als Jüngere
- Nicht-Hypertoniker profitieren stärker als Hypertoniker
- Patienten nach vorhergegangener PTA profitieren stärker als Nicht-Vorbehandelte
- Patienten mit langstreckigen Verschlüssen profitieren im Vergleich zu nicht Bestrahlten.

Diese Ergebnisse, sowie mögliche Verbesserungen der Methode (Ermittlung der optimalen Dosis, Quellenzentrierung, kontinuierliche Antikoagulation) wären an einem größerem Patientenkollektiv mit Kontrollgruppe zu untersuchen.

## 6. ABSTRACT

The following procedure was investigated to determine its efficacy as an interventional therapy for peripheral arterial occlusive disease:

Thirty patients suffering from femoropopliteal stenoses and occlusions had stents implanted and subsequently were irradiated by an iridium 192 source that delivered doses of Gy-12 to administer endovascular brachytherapy.

Arteriography, colour duplex ultrasonography and ankle-brachial pressure index were used to determine primary and secondary (which means after a further non-surgical intervention) patency.

The comparison to a meta-analysis of primary and secondary patency rates after stent-implantation by Muradin et al. [14] showed our method yielded no advantage.

However, an investigation of sub-groups revealed the following significant differences:

- Older patients (>70 years) derive a greater benefit from our method than do younger patients
- Patients not suffering from arterial hypertension derive a greater benefit than those with arterial hypertension
- Patients who had already undergone percutaneous transluminal angioplastie before derive a greater benefit than those who had not
- Patients with long-segment lesions derive a greater benefit in comparison to patients who were not irradiated.

These findings, as well as possible improvements to our method (e.g. determining the optimal dose, source-centering, continuous anticoagulation), should be examined in a larger patient population that includes a control group.

## 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A. fem. sup.	Arteria femoralis superficialis
ASS	Acetylsalicylsäure
Ci	Curie
d	Tage
EVBT	Endovasculäre Brachytherapie
F	French
GBq	Gigabecquerel
Gy	Gray
HDR	High-dose-rate
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	internationale Einheiten
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
NIDDM	non-Insulin-dependent Diabetes mellitus
pAVK	periphere arterielle Verschußkrankheit
PTA	Percutane transluminale Angioplastie
TBq	Terabecquerel

## 8. LITERATURVERZEICHNIS

---

1

Duvall WL, Vorchheimer DA

Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem.

J Thromb Thrombolysis 17(1):51-61 (2004)

2

Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D

The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population.

Circulation 71(3):510-5 (1985)

3

Diehm C, Schuster A, Allenberg H, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch H.

High prevalence of peripheral arterial disease and comorbidity in 6,880 primary care patients: cross sectional study.

Atherosclerosis 172:95-105 (2004)

4

Einecke U

Erst das Bein, dann das Herz.

MMW-Fortschr. Med.143:4-8 (2001)

5

Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin.

Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK).

(2009)

6

Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F

Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II).

Eur J Vasc Endovasc Surg 33(Suppl. 1):S1-S75 (2007)

7

Shamoun F, Sural N, Abela G

Peripheral artery disease : therapeutic advances

Expert Rev Cardiovasc Ther 6(4): 539-553 (2008)

8

Schulte KL

Interventionelle endovaskuläre Therapie bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit – Ballonangioplastie.

VASA 33: Suppl. 64:5–7 (2004)

---

9

Strauss AL

Problembeschreibung: Weit fortgeschrittenen periphere Arteriosklerose.  
Interventionelle Gefäßtherapie. Steinkopff Verlag Darmstadt: 353-356 (2002)

10

Kröger K.

Postinterventionelle Behandlung nach peripheren Interventionen  
VASA 33: Suppl. 64: 73–79 (2004)

11

Minar E.

Medikamentöse Rezidivprophylaxe.  
Interventionelle Gefäßtherapie. Steinkopff Verlag Darmstadt 411-419(2002)

12

Rabkin D, Lang E, Brophy D.

Nitinol properties affecting uses in interventional radiology.  
JVIR 11:343-350 (2000)

13

Dotter C., Judkins M.

Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction.  
Circulation 30:654-670 (1964)

14

Block P, Myler R, Stertzer S et al.

Morphology after transluminal angioplasty in human beings.  
N Engl J Med 305:382–385 (1981)

15

Leu H

Morphology of the arterial wall after percutaneous transluminal dilatation.  
Vasa 11:265–269 (1982)

16

Ip JH, Fuster V, Badimon L et al.

Syndromes of acceleration atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation.  
J Am Coll Cardiol 15:1667–1687 (1990)

17

Ip JH, Fuster V, Israel D et al.

The role of platelets, thrombin and hyperplasia in restenosis after coronary angioplasty.  
Am J Coll Cardiol 17:77B–88B (1991)



---

18

Kockx MM, De Meyer GR, Jacob WA et al.  
Triphasic sequence of neointimal formation in the cuffed carotid artery of the rabbit.  
*Arterioscler Thromb* 12:1447–1457 (1993)

19

Scott NA, Cipolla GD, Ross CE et al.  
Identification of a potential role of the adventitia in vascular lesion formation after  
balloon overstretch injury of porcine coronary arteries.  
*Circulation* 93:2178–2187 (1996)

20

Christen T, Verin V, Bochaton-Piallat M et al.  
Mechanisms of neointima formation and remodelling in the porcine  
coronary artery.  
*Circulation* 103:882–888 (2001)

21

Mintz GS, Popma JJ, Hong MK et al.  
Intravascular ultrasound to discern device-specific effects and mechanisms of  
restenosis.  
*Am J Cardiol* 78:18–22 (1996)

22

Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD et al.  
Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound  
study.  
*Circulation* 94:35–43 (1996)

23

Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M et al.  
Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting  
and directional atherectomy.  
*J Am Coll Cardiol* 21:15–25 (1993)

24

Kuntz RE, Safian RD, Levine MJ et al.  
Novel approach to the analysis of restenosis after the use of three new coronary  
devices.  
*J Am Coll Cardiol* 19:1493–1499 (1992)

25

Schwartz SM, Reidy MA  
Restenosis: an assessment of factors important in arterial occlusion.  
In: Fuster V, Ross R, Topol EJ (eds) *Atherosclerosis and coronary artery disease*.  
Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 701–714 (1996)

---

26

Schwartz RS, Henry TD  
Pathophysiology of coronary artery restenosis.  
*Rev Cardiovasc Med* 3(Suppl 5):S4–S9 (2002)

27

Davies MG, Hagen PO  
Pathobiology of intimal hyperplasia.  
*Br J Surg* 81:1254–1269 (1994)

28

Hancock WW, Adams DH, Wyner LR et al.  
CD4+ monolayer cells induce cytokine expression, vascular smooth muscle cell proliferation, and arterial occlusion after endothelial injury.  
*Am J Pathol* 145:1008–1014 (1994)

29

Hanke H, Hassenstein S, Ulmer A et al.  
Accumulation of macrophages in the arterial vessel wall following experimental balloon angioplasty.  
*Eur Heart J* 15:691–698 (1994)

30

Koyama N, Hart CE, Clowes AW  
Different functions of the platelet derived growth factor alpha and beta receptors for the migration and proliferation of cultured baboon smooth muscle cells.  
*Circ Res* 75:682–691 (1994)

31

Andersen HR, Maeng M, Thorwest M et al.  
Remodeling rather than neointimal formation explains luminal narrowing after deep vessel wall injury: insights from a porcine coronary (re)stenosis model.  
*Circulation* 93:1716–1724 (1996)

32

Isner JM  
Vascular remodeling: Honey, I think I shrunk the artery.  
*Circulation* 89:2937–2941 (1994)

33

Luo H, Nishioka T, Eigler N et al.  
Coronary artery restenosis after balloon angioplasty in humans is associated with circumferential coronary constriction.  
*Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:1393–1398 (1996)

---

34

Post MJ, Borst C, Pasterkamp G et al.

Arterial remodeling in atherosclerosis and restenosis: a vague concept of a distinct phenomenon.

Atherosclerosis 118(Suppl):115–123 (1995)

35

Mehran R, Dangas G, Mintz GS et al.

Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients.

Circulation 101:604–610 (2000)

36

Mintz GS, Pichard AD, Kent KM et al.

Intravascular ultrasound comparison of restenotic and de novo coronary artery narrowings.

Am J Cardiol 74:1278–1280 (1994)

37

Krueger K, Zaehringer M, Stuetzer H et al.

De novo femoropopliteal stenoses: endovascular gamma irradiation following angioplasty—angiographic and clinical follow-up in a prospective randomized controlled trial.

Radiology 231:546–554 (2004)

38

Minar E, Pokrajac B, Maca T et al.

Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: results of a prospective randomized study.

Circulation 102:2694–2699 (2000)

39

Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B et al.

Endovascular brachytherapy: restenosis in de novo versus recurrent lesions of femoropopliteal artery—the Vienna experience.

Radiology 236:338–342 (2005)

40

Gallino A, Mahler F, Probst P et al.

Percutaneous transluminal angioplasty of the arteries of the lower limbs: a 5 year follow-up.

Circulation 70:619–623 (1984)

41

Murray RR Jr, Hewes RC, White RI Jr et al.

Long-segment femoropopliteal stenoses: Is angioplasty a boon or a bust?

Radiology 162:473–476 (1987)

---

42

Krepel VM, van Andel GJ, van Erp WF et al.  
Percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery: initial and long-term results.  
Radiology 156:325–328 (1985)

43

Johnston KW  
Femoral and popliteal arteries: reanalysis of results of balloon angioplasty.  
Radiology 183:767–771 (1992)

44

Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B et al.  
Endovascular brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty: five-year follow-up—prospective randomized study.  
Radiology 240:878–884 (2006)

45

van Tongeren RB, van Sambeek MRHM, van Overhagen H et al.  
Endovascular brachytherapy for the prevention of restenosis after femoropopliteal angioplasty. Results of the VARA Trial.  
J Cardiovasc Surg 46:437–443 (2005)

46

Muradin GS, Bosch JL, Stijnen T et al.  
Balloon dilation and stent implantation for treatment of femoropopliteal arterial disease.  
Radiology 221:137–145 (2001)

47

Vroegindewey D, Vos LD, Tielbeek AV et al.  
Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: a comparative randomized study.  
CardioVasc Interv Radiol 20:420–425 (1997)

48

Grimm J, Müller-Hülsbeck S, Jahnke T et al.  
Randomized study to compare PTA alone versus PTA with Palmaz stent placement for femoropopliteal lesions.  
J Vasc Interv Radiol 12:935–942 (2001)

49

Cejna M, Thurnher S, Illiasch H et al.  
PTA versus Palmaz stent placement in femoropopliteal artery obstructions: a multicenter prospective randomized study.  
J Vasc Interv Radiol 12:23–31 (2001)

---

50

Zdanowski Z, Albrechtsson U, Lundin A, et al.  
Percutaneous transluminal angioplasty with or without stenting for femoropopliteal occlusions? A randomized controlled study.  
Int Angiol 18:251–255 (1999)

51

Steinkamp HJ, Rademaker J, Wissgott C, Scheinert D, Werk M, Settmacher U, Felix R  
Percutaneous transluminal laser angioplasty versus balloon dilation for treatment of popliteal artery occlusions.  
J Endovasc Ther 9:882–888 (2002)

52

Scheinert D, Laird JR Jr, Schroder M, Steinkamp H, Balzer JO, Biamino G  
Excimer laser-assisted recanalization of long, chronic superficial femoral artery occlusions.  
J Endovasc Ther 8:156–166 (2001)

53

Oliva VL, Soulez G  
Sirolimus-eluting stents versus the superficial femoral artery: second round.  
J Vasc Interv Radiol 16:313–315 (2005)

54

Ansel GM, Sample NS, Botti III CF Jr et al.  
Cutting balloon angioplasty of the popliteal and infrapopliteal vessels for symptomatic limb ischemia.  
Catheter Cardiovasc Interv 61: 1–4 (2004)

55

Jordan WD, Taylor SM  
SFA stenosis treated with cryoplasty.  
Endovascular Today 1: 31–33 (2004)

56

Jahnke T  
Cryoplasty for the treatment of femoropopliteal artery disease: will freezing solve the problem of cold feet?  
J Vasc Interv Radiol 16: 1051–54 (2005)

57

Minar E, Ahmadi A, Koppensteiner R et al.  
Comparison of effects of high-dose and low-dose aspirin on restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty.  
Circulation 91:2167–2173 (1995)

---

58

Pukac LA, Hirsch GM, Lormeau JC et al.  
Antiproliferative effects of novel, nonanticoagulant heparin derivatives on  
vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo.  
Am J Pathol 139:1501–1509 (1991)

59

Gallino A, Do D-D, Alerci M et al.  
Effects of Probucol versus aspirin and versus brachytherapy on restenosis after  
femoropopliteal angioplasty: the PAB randomized multicenter trial.  
J Endovasc Ther 11:595–604 (2004)

60

Herrman JP, Hermans WR, Vos J et al.  
Pharmacological approaches to the prevention of restenosis following angioplasty.  
The search for the holy grail?  
Drugs 46:18–52 (1993)

61

Boger RH, Bode-Boger SM, Alfke H  
Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty. II. Possibilities for  
pharmacologic intervention.  
Vasa 25:21–31 (1996)

62

Russo R, Apostol J, Silva P et al.  
Is intravascular ultrasound necessary for dose prescription during femoral artery  
brachytherapy? Observations from the Paris trial.  
Circulation 102(Suppl II):2065 (2000)

63

Wohlgemuth WA, Leissner G, Wengenmair H, Bohndorf K, Kirchhof K  
Endovascular Brachytherapy in the Femoropopliteal Segment Using 192Ir and 188Re  
Cardiovasc Intervent Radiol 31:698-708 (2008)

64

Karas SP, Gravanis MB, Santoian EC  
Coronary intimal proliferation after balloon injury and stenting in swine: An animal  
model of restenosis.  
J Am Coll Cardiol 20:467-474 (1992)

65

Banesch W  
Über die Strahlenbehandlung der Keloide.  
Strahlentherapie 60: 204-209 (1937)

---

66

Capek P, McLean GK, Berkowitz HD  
Femoropopliteal angioplasty: factors influencing long-term success  
Circulation 83:I70-I80 (1991)

67

Wilensky R, March K, Gradus-Pizlo I, Sandusky G, Fineberg N, Hathaway D  
Vascular injury, repair, and restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in  
the atherosclerotic rabbit  
Circulation 93:2995-3005 (1995)

68

Becker GJ, Katzen BT, Dake MD  
Noncoronary angioplasty.  
Radiology 170:921-40 (1989)

69

Murray JG, Apthorp LA, Wilkins RA  
Long segment (>10 cm) femoropopliteal angioplasty: improved technical success and  
long term patency.  
Radiology 195:158-62 (1995)

70

Clark TW, Groffsky JL, Soulen MC  
Predictors of long term patency after femoropopliteal angioplasty: results from the  
STAR registry.  
J Vasc Interv Radiol 12:923-33 (2001)

71

Hayerizadeh R, Zeller T, Krankenberg H et al.  
Long-term outcome of superficial femoral artery stenting using nitinol stents compared  
with stainless steel stents. A multicenter study.  
Am J Cardiol 92 (suppl):S157L (2003)

72

Sabeti S, Schillinger M, Amighi J et al.  
Primary patency of femoropopliteal arteries treated with nitinol versus stainless steel  
self-expanding stents: propensity score adjusted analysis.  
Radiology 232:516-21 (2004)

73

Sabeti S, Mlekusch W, Amighi J, Minar E, Schillinger M.  
Primary patency of long-segment self-expanding nitinol stents in the femoropopliteal  
arteries.  
J Endovasc Ther 12:6-12 (2005)

---

74

Mewissen MW.  
Nitinol stents in the femoropopliteal arterial  
segment.  
Endovascular Today 4:29–34 (2005)

75

Schillinger M, Sabeti S, Loewe C et al.  
Balloon angioplasty versus implantation of nitinol stents in the superficial femoral  
artery.  
N Engl J Med 354:1879–88 (2006)

76

Krankenber H, Schlüter M, Steinkamp HJ, Bürgelin K, Scheinert D, Schulte KL,  
Minar E  
Nitinol stent implantation versus percutaneous transluminal angioplasty in superficial  
femoral artery lesions up to 10 cm in length: the femoral artery stenting trial (FAST)  
Circulation 116(3):285-92 (2007)

77

Duda SH, Bosiers M, Lammer J et al.  
Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery  
disease: the SIROCCO II trial.  
J Vasc Interv Radiol 16:331–38 (2005)

78

Duda SH, Pusich B, Richter G et al.  
Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery  
disease: six month results.  
Circulation 106:1505–509 (2002)

79

Werk M, Langner S, Reinkensmeier B, Boettcher HF, Tepe G, Dietz U  
Inhibition of restenosis in femoropopliteal arteries: paclitaxel-coated versus uncoated  
balloon: femoral paclitaxel randomized pilot trial  
Circulation 118(13):1309-11 (2008)

80

Steidle B  
Preventive percutaneous radiation therapy to avoid hyperplasia of the intima after  
angioplasty combined with stent-implantation.  
Strahlenther Onkol 170:151–154 (1994)

81

Fritz P, Stein U, Hasslacher C et al.  
External beam radiotherapy fails to prevent restenosis after iliac or femoropopliteal  
percutaneous transluminal angioplasty: results of a prospective randomised double-blind  
study.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:815–821 (2004)

88



---

82

Pokrajac B, Kirisits C, Schmid R, Schillinger M, Berger D, Peer K et al.  
Beta endovascular brachytherapy using CO<sub>2</sub>-filled centering catheter for treatment of recurrent superficial femoropopliteal artery disease.  
*Cardiovasc Revasc Med* 10(3):162-5 (2009)

83

Wolfram R, Pokrajak B, Ahmadi R et al.  
Endovascular brachytherapy for prophylaxis against restenosis after long-segment femoropopliteal stenting: initial results.  
*Radiology* 220:724–729 (2001)

84

Steinkamp HJ, Rademaker J, Wissgott C, Scheinert D, Werk M, Settmacher U, Felix R  
Percutaneous transluminal laser angioplasty versus balloon dilation for treatment of popliteal artery occlusions.  
*J Endovasc Ther* 9:882–888 (2002).

85

Fischer M, Schwabe C, Schulte KL  
Value of the Hemobahn/Viabahn endoprosthesis in the treatment of long chronic lesions of the superficial femoral artery: 6 years of experience.  
*J Endovasc Ther* 13:281–290 (2006)

86

White CJ, Gray WA  
Endovascular therapies for peripheral arterial disease: an evidence-based review  
*Circulation* 116(19):2203-15 (2007)

87

Samson RH, Showalter DP, Lepore M, Nair DG, Merigliano K  
CryoPlasty therapy of the superficial femoral and popliteal arteries: a reappraisal after 44 month's experience.  
*J Vasc Surg* 48(3):634-7 (2008)

88

Dearing DD, Patel KR, Compoginis JM, Kamel MA, Weaver FA, Katz SG  
Primary stenting of the superficial femoral and popliteal artery.  
*J Vasc Surg* 50(3):542-7 (2009)

89

Zollikofer CL, Antonucci F, Pfyffer M, Redha F, Salomonowitz E, Stuckmann G, Langiader I, Marty A  
Arterial Stent Placement with Use of the Wallstent: Midterm Results of Clinical Experience  
*Radiology* 179:449-456 (1991)

---

90

Sapoval MR, Long AL, Raynoud AC, Bernhard M, Beyssen BM, Fiessinger JN, Gaux JC

Femoropopliteal Stent Placement: Long-term Results  
Radiology 184:833-839 (1992)

91

Henry M, Amor M, Ethevenot G, Henry I, Amicabile C, Beron R, Mentre B  
Palmaz Stent Placement in Iliac and Femoropopliteal Arteries: Primary and Secondary  
Patency in 310 Patients with 2-4 year Follow-up  
Radiology 197:167-174 (1995)

92

Strecker EPK, Boos IBL, Göttmann D  
Femoropopliteal Artery Stent Placement: Evaluation of Long-term Success  
Radiology 205:375-383 (1997)

93

Ikeno F, Carter AJ  
Will There Always Be an Edge to Radiation for the Prevention of Restenosis?  
Cathet Cardiovasc Intervent 54:49-50 (2001)

94

Kim HS, Waksman R, Göttin Y et al.  
Edge Stenosis and Geographical Miss Following Intracoronary Gamma Radiation  
Therapy for In-Stent Restenosis.  
J Am Coll Cardiol 37:1026-1030 (2001)

95

Weinberger J, Amols H, Ennis RD et al.  
Intracoronary Irradiation: Dose response for the prevention of restenosis in swine.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 36:767-775 (1996)

96

Van der Giessen WJ, Regar E, Hartevelde MS et al.  
"Edge Effect" of  $^{32}\text{P}$  Radioactive Stents Is Caused by the Combination of Chronic Stent  
Injury and Radioactive Dose Falloff.  
Circulation 104:2236-2241 (2001)

97

Albiero R, Nishida T, Admian M et al.  
Edge Restenosis after implantation of high activity  $^{32}\text{P}$  radioactive  $\beta$ -emitting stents  
Circulation 101:2452-2457 (2000)

98

Serruys PW, Kay IP  
I like the candy, I hate the wrapper: the  $^{32}\text{P}$  radioactive stent  
Circulation 101:3-7 (2000)

90

---

99

Pokrajac B, Minar E, Knocke TH et al  
HDR-brachytherapy for prophylaxis of restenosis after femoropopliteal angioplasty  
Presentation at Endovascular Brachytherapy Workshop, Napoli, Italy, May 10, 1998

100

Pichler LJ, Hawliczek R, Somloi A, Mayrhofer R, Schmidt WFO, Hruby W  
Endovasculäre Brachytherapie zur Rezidivprophylaxe nach PTA  
Radiologe 39:118-124 (1999)

101

Greiner RH, Do DD, Mahler F et al  
Peripheral endovascular radiation for restenosis prevention after percutaneous  
transluminal angioplasty (PTA)  
Presentation at Endovascular Brachytherapy Workshop, Napoli, Italy, May 10, 1998

102

Tripuraneni P, Knowles H, Saeed M et al  
PARIS, a multicenter peripheral artery brachytherapy study  
Presentation at Endovascular Brachytherapy Workshop, Napoli, Italy, May 10, 1998

103

Pokrajac B, Pötter R, Wolfram RM, Budinsky AC, Kirisits C, Lileg B, Mendel H,  
Sabeti S, Schmid R, Minar E  
Endovascular brachytherapy prevents restenosis after femoropopliteal angioplasty:  
results of the Vienna-3 randomised multicenter study  
Radiother Oncol 74:3-9 (2005)

104

Cheng SWK, Ting ACW, Ho P  
Angioplasty and Primary Stenting of High-grade, Long-segment Superficial Femoral  
Artery Disease: Is It Worthwhile?  
Annals of Vascular Surgery 17:430-437 (2003)

105

Hunik MG, Cullen KA, Donaldson MC  
Hospital costs of revascularization procedures for femoropopliteal arterial disease  
J Vasc Surg 19: 632-641 (1994)

106

Truß J  
Klinische Ergebnisse der transluminalen Metallgitter-Stentimplantation nach primär  
insuffizienter Angioplastiebehandlung  
Inaugural-Dissertation, JW Goethe-Universität Frankfurt am Main (1998)

107

Fajardo LG, Prionas SD, Kaluz GL, Raizner AE  
Acute vasculitis after endovascular brachytherapy  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 53(3):714-9 (2002)

---

108

Bonvini R, Baumgartner I, Do DD, Alerci M, Segatto JM, Tutta P, Jager K, Aschwanden M, Schneider E, Amann-Vesti B, Greiner R, Mahler F, Gallino A  
Late acute thrombotic occlusion after endovascular brachytherapy and stenting of femoropopliteal arteries  
J Am Coll Cardiol 41(3):409-12 (2003)

109

Costa MA, Sabate M, van der Giessen WJ et al  
Late coronary occlusion after intracoronary brachytherapy.  
Circulation 100:789-792 (1999)

110

Waksman R  
Late thrombosis after radiation: sitting on a time bomb.  
Circulation 100:780-782 (1999)

111

Teirstein P  
Fulfilling the Promise of Percutaneous Angioplasty  
Circulation, Volume 102, No 22:2674 (2000)

112

Pokrajac B, Schmid R, Kirisits C, Mock U, Fellner C, Wambersie A, Potter R, Minar E  
Possible impact of iridium-192 source centering on restenosis rate after femoro-popliteal angioplasty and endovascular brachytherapy in Vienna-2 study  
Radiother Oncol 63(1):97-102 (2002)

113

Teirstein PS, Massullo V, Jani S et al  
A subgroup analysis of the SCRIPPS coronary radiation to inhibit proliferation poststenting trial  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 42:1097-1104 (1998)

114

Narayan K, Denton M, Das R, Bernshaw D, Rolfo A, van Dyk S, Mirakian A  
A Phase II study of external-beam radiotherapy and endovascular brachytherapy with PTA and stenting for femoropopliteal artery restenosis  
International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 66(1):238-243 (2006)

115

Wolfram RM, Budinsky AC, Pokrajac B, Potter R, Minar E  
Vascular brachytherapy with <sup>192</sup>Ir after femoropopliteal stent implantation in high-risk patients: twelve month-follow-Up results from the Vienna-5-trial  
Radiology 236(1):343-51 (2005)

---

116

Waksman R

Intracoronary radiation therapy for restenosis prevention: status of the clinical trials  
Cardovasc Radiat Med 1:20-29 (1999)

117

Badimon L, Alfon J, Royo T, Berrozpe M, Martinez-Gonzalez J, Vidal F, Chesebr JH,  
Fuster V, Badimon JJ

Cell biology of restenosis post-angioplasty  
Z Kardiol 84(4):145-9 (1995)

118

Kirisits C, Pokrajac B, Berger D, Minar E, Potter R, Georg D

Treatment parameters for beta and gamma devices in peripheral endovascular  
brachytherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 60(5):1652-9 (2004)

119

Kirisits C, Stemberger A, Pokrajac B, Glogar D, Potter R, Georg D

Clinical quality assurance for endovascular brachytherapy devices.  
Radiother Oncol 71(1):91-8 (2004)



## **Schriftliche Erklärung**

Ich erkläre, daß ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Stent-Implantation und endovaskuläre Brachytherapie bei peripherer arterieller Verschußkrankheit“

in der Klinik für Strahlentherapie und Onkologie des Zentrums der Radiologie des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. H. D. Böttcher mit Unterstützung durch PD Dr. med. B. Schopohl und Herrn Prof. Dr. med. R. Bauersachs (Zentrum der Inneren Medizin, Abteilung für Angiologie) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht.

Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Frankfurt am Main, 14. Oktober 2008

Katharina von Beckh