

Aus der Inneren Abteilung
des Franziskus Krankenhauses
Lehrkrankenhaus Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Therapeutische Effizienz von PGE und Pentoxifyllin als Infusionstherapie bei
peripherer arterieller Verschlusskrankheit unter besonderer Berücksichtigung
der intermittierenden und kontinuierlichen Infusion**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tamara Clara Geppert
aus Berlin

Datum der Promotion: 21.06.2020

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt.....	5
1. Einleitung.....	7
1.1 Definition und Epidemiologie der pAVK.....	8
1.2 Lokalisation und Stadieneinteilung der pAVK.....	9
1.3 Pathophysiologische Grundlagen der pAVK und ihr therapeutischer Ansatz.....	10
1.4 Diagnostik der pAVK.....	12
1.5 Therapie der pAVK.....	19
2. Ziel der Arbeit	31
3. Patienten und Methoden	32
3.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien.....	32
3.2 Behandlungsablauf und Randomisation.....	33
3.3 Definition der Endpunkte.....	37
3.4 Statistik	38
4. Ergebnisse.....	39
4.1 Demographische Daten und Läsionscharakteristika des Gesamtkollektivs	39
4.2 Einfluss des Infusionsmodus auf die Änderung der Gehstrecke sowie der apparativen angiologischen Parameter	46
4.3 Einfluss des Impulsmodus auf eine alltagsrelevante Gehstrecke	53
4.4 Einfluss des Infusionsmodus auf die prozentuale Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke	55
4.5 Einflussgrößen auf die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke	56
5. Diskussion	59
5.1 Das Impuls-Therapiekonzept im Vergleich zur konservativen Therapie	59
5.2 Der Impulsmodus – Pathophysiologische Gesichtspunkte	61
5.3 Methodik.....	62
5.4 Ergebnisse	67
6. Zusammenfassung	78
7. Literatur.....	80
8. Eidesstattliche Versicherung	99
9. Lebenslauf.....	100
10. Danksagung.....	101

Tabellenverzeichnis

Tabelle 0: Wirkmechanismen der Vasoaktiva.....	26
Tabelle 1: Demographische Daten der 50 Patienten.....	40
Tabelle 2: Charakteristika der Läsionen der 50 Patienten.....	43
Tabelle 3: Angiologische Endpunkte aller Therapiegruppen vor Therapie (Ausgangswerte).....	45
Tabelle 4a: Änderung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke nach Therapie....	48
Tabelle 4b: Änderung der angiologischen Parameter nach der Therapie.....	53
Tabelle 5: Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke von unter 100m auf über 100m bzw. 120m bzw. 150m.....	54
Tabelle 6: Anzahl der Patienten, die eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke um 75% erreicht haben.....	55
Tabelle 7: Korrelation der möglichen Einflussgrößen auf die relative und absolute Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke.....	57
Tabelle 8: Multivariate Analyse zur Identifikation des Infusionsmodus als unabhängige Variable auf den Therapieerfolg.....	57

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 0: Flussdiagramm mit Patientenzahlen und Schritten der Randomisierung..	35
Abbildung 1: Schmerzfreie Gehstrecke (in m) <u>vor Therapie</u> im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach (A) Therapiearm, substanzunabhängig nach (B) Therapiegruppe.....	45
Abbildung 2: Differenz der schmerzfreien Gehstrecke aufgeteilt nach (A) Therapiearmen und (B) Therapiegruppen.....	49
Abbildung 3: Relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke aufgeteilt nach (A) Therapiearmen und (B) nach Therapiegruppen.....	50
Abbildung 4: Relative Verlängerung der absoluten Gehstrecke aufgeteilt nach (A) Therapiearmen und (B) nach Therapiegruppen.....	52

Abkürzungen

ABI: engl. Ankle-Brachial-Index, im Deutschen Knöchel-Arm-Index (KAI)

AFS: Arteria femoralis superficialis

cAVK: Zerebral arterielle Verschlusskrankheit

CLI: Critical Limb Ischaemia

Cont.: Kontinuierlich

CVRF: kardio-vaskuläre Risikofaktoren

GFR: glomeruläre Filtrationsrate

EPC: Endotheliale Progenitor Zellen

eNOS: Endotheliale Nitro-Oxid-Synthetase

ET-1: Endothelin-1FKDS: Farbkodierte Duplex-Sonographie

i.a.: intraarteriell

ICAM-1: Interzelluläres Adhäsions Molekül 1

i.v.: intravenös

KAI: Knöchel-Arm-Index

NO: Stickstoffmonoxid

OSAS: Obstruktives Schlaf Apnoe Syndrom

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PGE1: Prostaglandin E1

PTA: perkutane transluminale Angioplastie

PTX: Pentoxifyllin

tcPO₂: transkutaner Sauerstoffpartialdruck

VCAM-1: Vaskuläres Zell Adhäsions Molekül 1

VHF: Vorhofflimmern

Z.n. Zustand nach

Abstrakt

Einführung: Den austerapierten Patienten mit einer schweren pAVK, denen Voraussetzungen wie Compliance und körperliche Fitness in Form von Gehfähigkeit fehlen, mangelt es an Therapieoptionen. Sollten vasoaktive Substanzen durch Ischämie und Reperfusionsequenzen wirken, würde eine Impulsinfusion die Wirkung dieser in Form einer relevanten Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke verbessern. Ziel dieser Arbeit war es daher, anhand einer randomisiert, prospektiven, doppel-blinden Studie herauszufinden, ob die Impulsinfusion eine wirksamere Variante zur herkömmlichen Continuuminfusion darstellt.

Patienten und Methoden: In dieser Arbeit wurden in den Jahren von 2010 bis 2014 insgesamt 50 Patienten ($68,2 \pm 8$ Jahre, 35 Männer) mit Claudicatio intermittens analysiert, die im Franziskus Krankenhaus eine Infusionstherapie mit PGE1 oder Pentoxifyllin mit 14 Gaben und ein zusätzliches Gehtraining erhielten. Die Patienten wurden randomisiert den Therapiearmen PGE continuum (n=14), PGE impuls (n=15), PTX continuum (n=11) und PTX impuls (n=10) zugeordnet. Es wurden die Parameter der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke, ABI und tcPO₂ untersucht. Es wurde einmal täglich eine Infusion mit PGE1 60µg in der Continuumgruppe und 30µg PGE1 in der Impulsgruppe oder 300mg PTX sowohl in Continuum- als auch Impulsgruppe intravenös verabreicht.

Ergebnisse: Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass die Impulsinfusion von PGE1 und PTX der kontinuierlichen Infusion hinsichtlich der Verlängerung der schmerzfreien ($p < 0,0001$) und der Verlängerung der absoluten ($p = 0,003$) Gehstrecke überlegen ist. Hierbei hat sich die schmerzfreie Gehstrecke in der Impulsgruppe um 88,7% vs. 16,7% in der Continuumgruppe verlängert. Die absolute Gehstrecke hat sich in der Impulsgruppe um 81% vs. 27,5% in der Continuumgruppe verlängert. Außerdem konnte im Impulsmodus bei einer signifikant höheren Anzahl der Patienten (44% vs. 8%) eine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke von anfänglich weniger als 100m auf mindestens 100m erreicht werden ($p < 0,005$). In der multivariaten Analyse konnte gezeigt werden, dass der Impulsmodus die einzige Einflussvariable auf die Gehstreckenverlängerung war.

Schlussfolgerung: Die Impulsinfusion vasoaktiver Substanzen in Kombination mit Gehtraining stellt für austerapierte Patienten mit einer schweren pAVK eine Alternative zur kontinuierlichen Infusion dar. Die Impulsinfusion führt zu einem schnelleren Wirkungseintritt und einer effektiven Verlängerung der Gehstrecke der Patienten.

English abstract

Background: In certain patients with peripheral arterial disease (PAD) and intermittent claudication (PADII), neither invasive therapy nor exercise training may be feasible to prolong walking distance. Since success rates for conventional infusion regimens of vasoactive substances are underwhelming, the treatment protocol was changed from a continuous (CIT) to a pulsatile (PIT) mode.

Objective: To determine the superiority of PIT vs. CIT as add-on to exercise training as primary endpoint, with regards to prolongation of pain-free walking distance (PWD).

Methods and Results: Fifty patients with PADII (68.2 ± 8 years, 35 men) were randomised in a double-blinded, controlled trial to receive either prostaglandin E1 (PGE1) or pentoxifylline (PTX) as PIT compared to CIT for two weeks in a single centre. Maximum walking distance (MWD) and PWD were recorded during a standard treadmill test. At end of therapy, PIT was superior to CIT on an intention-to-treat analysis with significant prolongation of PWD (PIT +88.7% vs. CIT +16.7%, $p < 0.0001$). Similarly, the prespecified secondary endpoints were achieved: MWD was significantly prolonged ($p < 0.005$) after PIT (PIT: 81% vs. CIT: 27,5%; $p < 0.005$). Number of responders to therapy was higher in the PIT group (increase of PWD to > 100 m; 44% vs. 8% in CIT, $p < 0.005$). On multivariate analysis, mode of infusion was the single independent variable for predicting prolongation of PWD and MWD.

Conclusions: Pulsatile infusion of vasoactive substances is superior to conventional continuous infusion therapy in terms of prolongation of individual walking distance as well as number of patients classified as responders.

1. Einleitung

Bei der peripher arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) handelt es sich um eine Durchblutungsstörung der Beine resultierend in Schmerzen beim Gehen, welche beim Stehenbleiben rasch nachlassen. Durch eine geringe schmerzfreie Gehstrecke ist die Lebensqualität der Patienten oft erheblich beeinträchtigt.

Daher ist das primäre Ziel der Therapie der pAVK die Gehstrecke zu verlängern. Hierdurch soll die Lebensqualität des Patienten verbessert und das kardiovaskuläre Risiko, das durch die eingeschränkte Mobilität entsteht, gesenkt werden.¹⁻⁷ Gemäß der Aussage „Wer wegen seiner pAVK nicht laufen kann, stirbt früher“.⁸

Zur Verbesserung der Gehstrecke ist im Stadium IIb ein Gehtraining indiziert.^{1,2,4,5,9} Allerdings wird der positive Effekt des Gehtrainings durch die geringe Compliance und lange Behandlungszeiträume limitiert.⁹⁻¹¹

Bereits in der Vergangenheit stellte sich deshalb die Frage, ob eine Kombination des Gehtrainings mit vasoaktiven Substanzen zu einer verkürzten Behandlungsdauer mit schnellerem Wirkungseintritt und einer deutlicheren Verbesserung der Gehstrecke im Vergleich zum alleinigen Gehtraining führen könnte. In vorherigen Studien, die Gehtraining mit Prostaglandin E1 oder Pentoxifyllin Infusionen kombinierten, konnte bisher zumindest gezeigt werden, dass die Kombination von Gehtraining mit vasoaktiver Substanz besser wirkt als die alleinige Infusionstherapie.¹²⁻¹⁴

In dieser Pilotstudie sollte dieser Therapieansatz noch weiter optimiert werden, indem die vasoaktiven Substanzen im Impulsmodus infundiert wurden. Diesem Ansatz liegt die Theorie zugrunde, dass eine Impulsinfusion vasoaktiver Substanzen durch das Steal-Phänomen aufeinanderfolgende Ischämien und nachfolgend reaktive Hyperämien triggert. Dieser Effekt könnte, analog zum Gehtraining, die Kollateralenbildung fördern und so zu einer Verlängerung der Gehstrecke führen. In diesem Zusammenhang wurde in dieser Arbeit gemessen, ob die Impulsinfusion vasoaktiver Substanzen zu einer signifikanten Verlängerung der Gehstrecke im Vergleich zur herkömmlichen kontinuierlichen Infusion führt.

Die Impulsinfusionstherapie mit Pentoxifyllin oder Prostaglandin E1 in Kombination mit Gehtraining könnte somit eine optimierte konservative Therapieoption insbesondere für Patienten mit pAVK und Claudicatio intermittens darstellen und in einer kürzeren Behandlungsdauer und einer alltagsrelevanten Verlängerung der Gehstrecke resultieren.

1.1 Definition und Epidemiologie der pAVK

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) handelt es sich um eine Behinderung des Blutflusses durch eine Stenose oder eine Okklusion der Arterien, ausgenommen der Koronarien und intrakraniellen Gefäße. Hierdurch entsteht eine verminderte Durchblutung der nachgeschalteten Versorgungsgebiete. In den meisten Fällen ist die zugrundeliegende Erkrankung der pAVK die Atherosklerose. Die Atherosklerose kann sich in unterschiedlichen Formen wie pAVK, koronare Herzerkrankung (KHK) oder zerebral arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) manifestieren.^{15,16} Die Lebenserwartung ist bei den an der pAVK erkrankten Patienten aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse oder aufgrund von Schlaganfällen reduziert.^{17,18} Durch die chronisch progrediente Gefäßeinengung entsteht das charakteristische Erscheinungsbild der pAVK: die Claudicatio intermittens. Hierbei handelt es sich um belastungsabhängige Schmerzen, die aufgrund der Ischämie durch Anreicherung von Stoffwechselprodukten entstehen. Unter einer Claudicatio intermittens leiden ungefähr ein Viertel bis ein Drittel der an einer pAVK erkrankten Patienten.¹⁹ Diese Patienten haben starke Einschränkungen in ihrer Lebensqualität durch die reduzierte Teilnahme an sozialen Aktivitäten aufgrund ihrer Mobilitätseinschränkung.²⁰

Der Pathogenese der Atherosklerose liegt ein multifaktorieller Komplex aus Umwelt-, Ernährungs-, genetischen, hämodynamischen, metabolischen und anderen Faktoren zu Grunde.^{21,22,23,24} Als wichtige reversible Risikofaktoren gelten: Nikotinabusus²⁵, Hypertonus²⁶, Hyperlipoproteinämie²⁷ und Diabetes mellitus.^{1,28} Zu den irreversiblen gehören Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft²⁹ und genetische Disposition.³⁰ Der Einfluss von Risikofaktoren wie erhöhtes ADMA³¹, hs-CRP³², Hyperhomozysteinämie³³ und reduzierte Anzahl von regenerierenden sogenannten Endothelialen Progenitor Zellen (EPC)³⁴, zeigen die Komplexität dieser Erkrankung.

Die pAVK gehört zu den häufigsten Gefäßerkrankungen im klinischen Alltag. Weltweit waren 2010 schätzungsweise 202 Millionen Menschen an einer pAVK erkrankt.³⁵ Alleine in der Bundesrepublik Deutschland werden die Erkrankten auf 3,3 Millionen geschätzt.³⁶ Die Prävalenz liegt in Ländern mit hohem Einkommen bei Patienten zwischen 45 und 49 Jahren bei 5,35% und steigt im Alter von 85 bis 89 Jahren auf 18,6% an.^{18,37} Männer sind in allen Altersgruppen geringfügig mehr betroffen als Frauen. Die Prävalenz ist aufgrund der demographischen Entwicklung ansteigend und die geschätzte Anzahl an Erkrankten ist noch weitaus höher, weil viele Patienten asymptomatisch sind und die Erkrankung so unerkant bleibt.³⁸

1.2 Lokalisation und Stadieneinteilung der pAVK

Die Leitsymptomatik der pAVK ist der Extremitätenschmerz, der stadienabhängig eingeteilt wird. Zunächst tritt er belastungsabhängig auf, später kann er auch in Ruhe auftreten. Dieser belastungsabhängige Extremitätenschmerz bzw. diese Extremitäten-schwäche wird als Claudicatio intermittens bezeichnet und erzwingt schließlich den Abbruch der Belastung bzw. körperlichen Arbeit, da in Ruhe eine Besserung eintritt. Getriggert wird die Claudicatio durch die Hypoperfusion des nachgeschalteten Stromgebietes der betreffenden Arterie mit der atherosklerotischen Okklusion oder Stenose. Die Claudicatio tritt also lokalisationsabhängig distal der Stenose auf. Die Schmerzen sind bedingt durch eine Anreicherung von Stoffwechselprodukten. Es wird lokalisationsabhängig unterschieden in einen Beckentyp, Oberschenkeltyp, Unterschenkeltyp und Mehretagentyp. Am häufigsten ist die A. femoralis superficialis (AFS) bzw. A. poplitea betroffen, dementsprechend findet sich meistens ein Schmerz in der Wade.^{4, 39}

Nach Schweregrad der Symptomatik erfolgt die klinische Stadieneinteilung hierzulande üblicherweise nach Fontaine. Nach **Fontaine**⁴⁰ wird die klinische Symptomatik wie folgt definiert:

- **Stadium I** – asymptomatisch; Beschwerdefreiheit bei nachgewiesener Stenose, meist als Zufallsbefund oder im Rahmen hausärztlichen Screenings bei CAVK.
- **Stadium II** – Claudicatio intermittens; belastungsabhängiger Ischämieschmerz, typisches Symptom der „Schaufensterkrankheit“.

Entsprechend der beschwerdefreien Gehstrecke wird dieses Stadium unterteilt in:

- Stadium IIa – schmerzfreie Gehstrecke > 200m
- Stadium IIb – schmerzfreie Gehstrecke < 200m
- **Stadium III** – Ischämischer Ruheschmerz
- **Stadium IV** – Ulkus, Gangrän; Trophische Störungen durch Gewebshypoxie, die durch Zusammenbruch des Zellstoffwechsels zu einem Ulkus oder Gangrän führen.⁴

Einen Sonderfall stellt das komplizierte Stadium II dar, das bei Patienten auftritt, die ein Trauma an den Akren erleiden und daraufhin ein Ulkus entwickeln, obwohl die Durchblutungsstörung erst mittelschwer ist. Die sonstigen angiologischen Parameter

entsprechen in diesen Fällen dem Stadium IIb.⁴¹ Es konnte gezeigt werden, dass Gehtraining bei dieser Art von Ulkus zur Heilung führt.⁴²

Im angelsächsischen Raum und international gebräuchlich ist dagegen die **Rutherford-Klassifikation**.⁴³ Diese kann als eine Art Überarbeitung der Klassifikation nach Fontaine gesehen werden. Sie ist daraus entstanden, dass Therapieerfolge durch die grobe Einteilung nach Fontaine nicht erfasst werden konnten. Deswegen teilte Rutherford das Stadium IIb der Fontaine Klassifikation noch einmal auf. Im einzelnen soll hier nur auf den Rutherford Grad I entsprechend dem Fontaine Stadium II, aufgrund der Thematik dieser Arbeit eingegangen werden. Die komplette Rutherford Klassifikation ist in ^{2,4} nach zu lesen. Die Kategorien zu **Grad I** sind:

- **Kategorie 1:** Leichte Claudicatio mit einer schmerzfreien Gehstrecke >200m.
- **Kategorie 2:** Moderate Claudicatio mit einer schmerzfreien Gehstrecke <200m.
- **Kategorie 3:** Schwere Claudicatio mit einer schmerzfreien Gehstrecke <100m.

Nach dem Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease **TASC II** im Jahr 2007 werden die aorto-iliakalen und femoralen Läsionen entsprechend ihrer Morphologie, welche entsprechende Therapieempfehlungen nach sich ziehen, in Typ A, B, C und D Läsionen aufgeteilt. Dabei werden Anzahl, Länge, Lage, Beschaffenheit in Form von Verkalkungen und Stenose oder Okklusion unterschieden. Die Einteilung wird an Hand der angiographischen Bildgebung vorgenommen.^{1,4}

1.3 Pathophysiologische Grundlagen der pAVK und ihr therapeutischer Ansatz

Das Krankheitsbild der pAVK äußert sich durch eine Minderperfusion von Gewebe, die nicht nur durch eine atherosklerotische Stenose oder Okklusion, sondern ebenfalls durch den progredienten Funktionsverlust des Endothels entsteht. Hierbei handelt es sich um eine multifaktorielle Schädigung der Integrität und Funktion des Endothels, der innersten Schicht der Arterien, infolge eines komplexen pathophysiologischen Prozesses. Endothelzellen spielen unter anderem eine umfassende Rolle bei der Regulation des Blutflusses durch Beeinflussung des Gefäßtonus⁴⁴ und der Blutgerinnung⁴⁵. Gesundes Endothel produziert und sezerniert verschiedene autokrin und parakrin wirkende Botenstoffe. Diese vasoaktiven Substanzen können sowohl vasodilatatorische als auch vasokonstriktorische Wirkung zeigen, wobei das Radikal

Stickstoffmonoxid (NO)⁴⁶ den dominierenden Vasodilatator und Endothelin-I (ET-1) den dominierenden Vasokonstriktor darstellt. Neben der vasodilatatorischen Wirkung ist NO außerdem atheroprotektiv, wobei die Bioverfügbarkeit bei einer pAVK stark vermindert ist. NO wird in einer Reaktion gebildet, die durch das Enzym Endotheliale Nitro Oxid Synthetase (eNOS) katalysiert wird.^{47,48} Unter Einwirkung von oben genannten Risikofaktoren wie u.a. Rauchen entsteht eine endotheliale Dysfunktion mit einer Veränderung der Endothelzelle auf zellulärer und humoraler Ebene.⁴⁹ Durch Störung der Freisetzung von vasotonus-modullierenden Substanzen als auch durch vermindertes Ansprechen des Endothels auf solche kommt es zur Beeinträchtigung der Regulation des Gefäßtonus. Hieraus resultiert eine nicht ausreichende Vasodilatation unter Belastung und eine damit einhergehende Minderperfusion von Gewebe, die neben der ineffizienten Vasodilatation natürlich auch von der atherosklerotischen Stenose oder Okklusion bestimmt wird.⁵⁰ Wegen der komplexen Rolle des Endothels beim Krankheitsbild der pAVK gibt es viele therapeutische Ansätze, die an der Funktion des Endothels ansetzen. Hierzu gehört unter anderem das Gehtraining.

Die Wirkung des Gehtrainings beruht auf multiplen und sehr komplexen pathophysiologischen Mechanismen. Wichtig ist zum einen die Ischämie, durch welche eine Gefäßneubildung getriggert werden kann, zum anderen der Scherstress während einer Hyperämie, durch welchen der Ausbau des Lumens von bereits bestehenden Kollateralen verbessert wird.⁵¹⁻⁵⁴

Bei Patienten mit einer pAVK wird während Belastung - zum Beispiel beim Gehtraining – eine Ischämie in einer Stenose nachgeschalteten Gewebe ausgelöst. Die Ischämie stellt den potentesten Stimulus für Kollateralen-Bildung und Gefäß-Remodelling dar.⁵¹ Es wird unter anderem die Ausschüttung des Vaskulär Endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) getriggert, der im Knochenmark die Abgabe von endothelialen Progenitor Zellen (EPCs) in die Blutbahn stimuliert.^{51,55} Diese differenzieren sich neben anderen für das Gefäß-Remodelling nötigen Zellen auch in Endothelzellen und so wird Vaskulogenese, die Bildung vollkommen neuer Gefäße, möglich.^{56,57} Die Anzahl der Risikofaktoren für Atherosklerose bei Patienten korreliert negativ mit der Anzahl an zirkulierenden EPCs und deren Funktion.^{58,59} Deswegen kann gerade bei diesen Patienten eine kurzzeitige wiederholte Abfolge von Ischämie und Hyperämie die Qualität und Quantität der EPCs steigern.⁶⁰ Es konnte sogar gezeigt werden, dass es bereits nach 10-30 min zu einem signifikanten Anstieg von EPCs nach einer durch Laufbandtraining induzierten Ischämie kommt.⁶¹

Durch die Hyperämie resultiert Scherstress am Endothel. Bei Scherstress handelt es sich um eine Scherbelastung am Endothel durch die turbulente Strömung des Blutes bei der Hyperämie. Die Endothelzellen fungieren als Biorezeptor für Scherstress. Sie ändern sich binnen Sekunden auf zellulärer Ebene durch Anpassung des Zytoskeletts und auf humoraler Ebene durch Variation der Genexpression mit Aktivierung von unterschiedlichen sehr komplexen Signalkaskaden.^{62,63} Es kommt zur Arteriogenese: dem Ausbau des Lumens bei bereits präformierten Kollateralen.⁵² Sowohl durch die Arteriogenese als auch durch die Vaskulogenese wird die Durchblutung in dem einer Stenose nachgeschalteten Gebiet verbessert, was das primäre Ziel der Therapie der pAVK ist. Beim Gehtraining kommt es nun innerhalb kurzer Abstände immer wieder zu einer Ischämie mit nachfolgender Reperfusion, wodurch die oben genannten Mechanismen mehrmals ablaufen und die Effekte maximiert werden. Neben diesen vaskulären Effekten gibt es außerdem muskuläre Effekte des Gehtrainings. Durch Ausdauertraining kann im Muskel sowohl die Empfindlichkeit des Endothels gegenüber vasodilatierender Substanzen, als auch die Kapillardichte gesteigert werden. Dies führt zu einem verbesserten Abtransport der Stoffwechselprodukte.⁶⁴

Diese Mechanismen sind hier in vereinfachter Form beschrieben, denn Ischämie und Scherstress triggern außerdem durch umfassende biochemische Reaktionen in Endothelzellen die Ausschüttung weiterer Hormone wie NO, Zytokine und Leukozytenadhäsionsmoleküle wie VCAM-1 und ICAM-1, die die Kollateralenbildung fördern und außerdem atheroprotektiv wirken. Dies unterstreicht die Komplexität der biochemischen Vorgänge im Endothel bei Ischämie und Scherstress. Es soll hier auf weitere molekulare Mechanismen nicht weiter eingegangen werden, da diese im Einzelnen keine Relevanz für diese Arbeit haben.

1.4 Diagnostik der pAVK

1.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Eine Anamneseerhebung und die sorgfältige klinische Untersuchung stehen am Anfang der Diagnostik. Die Anamnese beinhaltet die Erfassung von Risikofaktoren und die Frage nach einer Claudicatio Intermittens beim Gehen mit ungefährender Streckenangabe, um eine vorläufige Einteilung in Stadien nach Fontaine vorzunehmen. Des Weiteren berichten die erkrankten Patienten beim Gehen streckenabhängig typischerweise über:

- rasche Ermüdung der betroffenen Extremität,

- ein Kälte- und/oder Schweregefühl,
- Parästhesien und
- Schmerzen.

Diese Symptome sind in den Stadien II a + II b beim Pausieren wieder rückläufig. Der reproduzierbare belastungsabhängige Muskelschmerz, der sich in Ruhe nach wenigen Minuten bessert, kann abhängig von der Lokalisation der Gefäßläsion in der Glutealregion, der Oberschenkel-, Waden- und Fußmuskulatur auftreten. Die Schmerzen beeinträchtigen das Gehvermögen oft erheblich.^{1,3,4,65}

Inspektorisch werden Integrität der Haut, muskuläre Auffälligkeiten in Form von Atrophie, orthopädische Fehlstellungen wie Deformitäten sowie der Hautstatus: Farbe, Behaarung, Schweißbildung und Temperatur der Beine und Füße im Seitenvergleich dokumentiert. Häufig ist der Untersuchungsbefund ein kalter, blasser Fuß mit hypertrophierten, langsam wachsenden Nägeln und nach proximal verschobenen Haargrenzen. Bei kritischer Extremitäten Ischämie ist auch die Ruhedurchblutung nicht mehr ausreichend und es finden sich zusätzlich Störungen der Integrität der Haut in Form von Ulcera.^{1,4,65,66}

Anschließend an die Inspektion erfolgt die Palpation der Bein- und Fußpulse unterschieden in tastbar, abgeschwächt und nicht tastbar im Seitenvergleich. Des Weiteren werden die Aorta, A. femoralis, A. poplitea, A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior nach Strömungsgeräuschen auskultiert. Dies dient nur der ersten Einschätzung, da unter anderem die Palpation, oft fehlerbehaftet ist. Deswegen werden die Untersuchungsergebnisse bei weiterführender Diagnostik mit einem Doppler überprüft.⁶⁷

1.4.2 Funktionelle Diagnostik

In der Verminderung der Gehstrecke und damit einhergehenden Einschränkungen liegt das eigentliche Leiden der Patienten mit pAVK. Diagnostisch wird die Gehstrecke in schmerzfreie Gehstrecke und absolute Gehstrecke unterschieden. Beide Gehstrecken haben einen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten.⁶⁸⁻⁷¹ In dieser Arbeit wurde der primäre Fokus auf die schmerzfreie Gehstrecke gelegt, da diese sowohl für die Stadieneinteilung nach Fontaine als auch für die Einteilung der Grade der Schwerbehinderung verwendet wird.^{4,72} Zur objektiven Quantifizierung der schmerz-

freien und absoluten Gehstrecke lässt sich die Gehstrecke mittels Laufbandergometrie messen. Außerdem steht in der Praxis der 6 Minuten Gehstest zur Verfügung, wobei der Patient 6 Minuten lang versuchen soll, so viel Strecke zu laufen wie möglich.^{73,74} Die Laufbandergometrie bleibt allerdings Goldstandard in der Messung der Gehstrecke.^{3,4,75} Diese sollte unter standardisierten Bedingungen erfolgen und erfordert außerdem die Mitarbeit des Patienten. Es stehen verschiedene Testprotokolle auf dem Laufband zur Verfügung, zum einen gibt der Constant-Load Test⁷⁶, der in dieser Pilotstudie verwendet wurde, außerdem der Graded-Load⁷⁷ Test. Beim Graded-Load Test gibt es eine gleichbleibende Geschwindigkeit und die Steigung wird progressiv erhöht. Beim Constant-Load Test sind sowohl Geschwindigkeit als auch Steigung während der gesamten Zeit gleich. Beide Testprotokolle sind geprüft und bewährt, wobei der Constant-Load Test Vorzug in europäischen Studien hält.⁷⁶ Es gibt allerdings keine internationales Einverständnis darüber, welche Geschwindigkeit und Steigung bei den Tests verwendet werden sollten. Daraus resultiert, dass durch die unterschiedlichen Einstellungen in Studien die Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwierig ist.⁷⁸ In den deutschen Leitlinien wird eine Geschwindigkeit von 3,2 km/h bei einer Steigung von 10-2% vorgeschlagen⁴, die auch in den meisten deutschen Studien eingehalten wird.^{68,77,79,80} Die Problematik in der Wahl der Steigung und Geschwindigkeit liegt darin, dass Patienten mit einer schweren pAVK oft nicht in der Lage sind bei hohen Steigungen zu laufen, und sie deshalb nicht am Test teilnehmen können. Auf der anderen Seite gilt es, Patienten mit moderater pAVK so zu fordern, dass es zum Abbruch der Gehstrecke innerhalb von 30 Minuten kommt. Wobei berücksichtigt werden muss, dass 30 Minuten bei einer Geschwindigkeit von 2 km/h nur 1000m sind.^{75,81} Ein in der Literatur beschriebenes Problem ist, dass die beim Constant-Load Test erfasste Gehstrecke von 30% bis zu 45% intraindividuell variiert.^{82,83} Daher wird vorgeschlagen die Gehstrecke mehrfach zu messen und darauf zu achten, dass die Gehstrecke nicht mehr als um 20 % intraindividuell variiert, um so ein valides Ergebnis zu erzielen.^{81,84} In der internationalen Literatur wird der Graded-Load Test zurzeit dem Constant-Load Test vorgezogen, da es von Gardner und Skinner ein Protokoll gibt, das von den meisten Studien verwendet wird und weil die Ergebnisse laut Studienlage keine so große Variabilität zeigen.^{83,85,86} Bei der Gehstreckenmessung mittels Laufbandergometrie wird auch erfasst, ob es zu einem Abbruch aufgrund der Claudicatio oder einer anderen Symptomatik, wie zum Beispiel Luftnot oder Schwindel kommt. Dementsprechend kann abgewogen werden, ob eine gehstreckenverlängernde Therapie sinnvoll ist, wenn die

Claudicatio nicht maßgeblich für den Abbruch der Gehstrecke ist.⁸⁷ Neben der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke wurde in Studien auch die funktionelle Gehstrecke untersucht. Diese wird nach Angaben der Patienten gemessen, wann diese mit dem Laufen im Alltag aufhören würden. Sie ist nach aktueller Studienlage eine reliable Variable, um die Geheleistung des Patienten abzuschätzen.⁷¹ Patienten im Stadium II, die nicht laufbandfähig sind, können mittels aktiver Plantarflexion untersucht werden.^{1,4} Hierbei übt der Patient abwechselnd eine Plantarflexion gefolgt von einer Dorsalextension gegen einen Widerstand aus.

Integraler Bestandteil der Basisdiagnostik der pAVK, um die Makrozirkulation zu beurteilen ist der Ankle-Brachial-Index (ABI). Die Messung des ABI ist nicht-invasiv, kostengünstig und zuverlässig zur Detektion bzw. Ausschluss einer Neuerkrankung¹⁷ wie auch zur Beurteilung des Therapieverlaufs insbesondere nach einer PTA und generell zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos.⁸⁸ Ein generelles ABI Screening zur Detektion der pAVK wird allerdings nicht empfohlen.⁸⁹ Zur Erfassung des ABI werden beidseits die arteriellen Verschlussdrücke der A. dorsalis pedis und der A. tibialis posterior am liegenden Patienten unter Verwendung eines Doppler Ultraschalls gemessen. Danach werden nach Riva-Rocci die Blutdrücke der Arteria brachialis beidseits ermittelt. Alle Blutdruckmessungen erfolgen in Rückenlage am Patienten, der sich vorher nicht übermäßig angestrengt haben sollte.^{3,4,90}

Der ABI wird als Quotient für jede Seite aus dem höchsten Wert für den systolischen Knöchelarteriendruck, dividiert durch den mittleren systolischen Armarteriendruck berechnet. Für den Fall, dass die Drücke der Armarterien sich um >10mmHg unterscheiden, wird der jeweils höhere Druck verwendet.⁸⁸

Beim gesunden liegenden Patientienten beträgt der ABI Werte zwischen 1,0 und 1,4. Werte über 1,4 liegen bei einer Mediasklerose als Komplikation des Diabetes melitus vor.^{3,91} Diese hohen Werte entstehen durch schwere Gefäßverkalkungen wodurch sich die Arterien nicht mehr komprimieren lassen, daraus ergeben sich fälschlicherweise hohe Druckwerte und somit ein falsch negativer Befund.⁹² Werte unter 1 deuten auf eine Läsion hin, wobei der ABI sowohl sehr spezifisch (100%) als auch sensitiv (97%) ist, wenn ein $ABI \leq 0,9$ als pathologisch gilt.⁹³ Je niedriger die Werte sind, desto schlechter ist der Blutfluss in den atherosklerotisch veränderten Arterien.^{4,94} Einen Rückschluss aus dem Knöchelarteriendruck auf die schmerzfreie Gehstrecke oder auf das Risiko einer Amputation zu schließen ist nur bedingt möglich.^{3,95}

1.4.3 Spezielle apparative angiologische Diagnostik

Die Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks (tcPO₂) an der Hautoberfläche ist ein nichtinvasives Verfahren und liefert einen Surrogatparameter zur Abschätzung der Mikrozirkulation, indem sie den nutritiven Anteil der Hautdurchblutung erfasst.^{96,97} In der Praxis wird der Wert gemessen, um das Amputationsrisiko und Heilungsverläufe bei Patienten mit Diabetes mellitus^{98, 99}, das Ergebnis eines revaskularisierenden Eingriffs¹⁰⁰ und die Auswirkung einer konservativen Therapie auf die Hautdurchblutung¹⁰¹ zu beurteilen.

Es gibt zwei verschiedene Methoden, um Sauerstoff über die Haut zu detektieren. Zum einen über das Prinzip, dass an einer Edelmetallkathode physikalisch gelöste Sauerstoffmoleküle reduziert werden und daraus ein Strom resultiert, der gemessen wird. Dieser Strom ist proportional zur Menge der gemessenen Sauerstoffmoleküle. Zum anderen kann die Messung nach dem Prinzip der Lumineszenzlebensdauermessung über einen optischen Sensor erfolgen. Durch eine Sondentemperatur von 44°C wird die Haut erwärmt und der gelöste Sauerstoff wird mit Hilfe von Fluoreszenz über einen Sensor auf dem Fußrücken detektiert.¹⁰² Die Erwärmung der Haut durch eine Sondentemperatur von 44°C ist bei beiden Methoden wichtig, um den Sauerstoff aus dem Gewebe zu lösen und den O₂ Shunt zwischen Kapillarapex und venösem Schenkel durch eine thermische Hyperämie zu minimieren.¹⁰³ Beide Verfahren finden in dieser Arbeit Anwendung. Hierbei erzielt die Methode über den optischen Sensor nach Studienlage höhere tcPO₂-Werte in den Messungen.¹⁰⁴ Nach etwa zehn Minuten wird bei dem Patienten ein konstanter Ruhe tcPO₂ erreicht, dieser Wert ist so definiert, dass er sich nach 10 Minuten Einstellzeit weniger als ± 2 mmHg innerhalb von 2 Minuten verändert.

Der tcPO₂ Wert entspricht dem arteriell gemessenen PO₂ im Verhältnis 4:5 bzw. einer Ratio von 0,8. Beim gesunden Patienten liegt der tcPO₂ bei 50 ± 10,1 mmHg auf dem Fußrücken.¹⁰⁵ TcPO₂-Werte <30 mmHg beim liegenden Patienten deuten auf eine kritische Ischämie hin. Hierbei ist zu beachten, dass keine direkte Korrelation zwischen der Stadieneinteilung der pAVK und messbaren Sauerstoffpartialdrücken besteht.¹⁰⁶

Die Höhe des transkutan gemessenen Sauerstoffpartialdrucks (tcPO₂) ergibt sich aus dem Verhältnis von Sauerstoffangebot zu lokalem Sauerstoffverbrauch. Das Sauerstoffangebot ist abhängig von Herzzeitvolumen und Sauerstoffgehalt des Blutes, welcher wiederum von Hämoglobingehalt und Lungenfunktion beeinflusst wird.¹⁰⁷

Andere Einflussparameter auf die transkutane Sauerstoffmessung sind: Sauerstoffverlust bei Diffusion durch ein metabolisch aktives Gewebe, Bluttemperatur, Umgebungstemperatur, Kapillardichte, Rauchen, Alter, Messlokalisierung und Messgerät.¹⁰⁸ Aus diesem kausalen Abhängigkeitsverhältnis lässt sich eine geringe Spezifität erkennen, deswegen sind um die Durchblutung zu quantifizieren eine Kombination mehrerer Untersuchungsmethoden bzw. wiederholte Messungen sinnvoll.^{4,106}

1.4.4 Bildgebende Verfahren

Die Farbkodierte Doppler-Sonographie (FKDS) nimmt eine Sonderstellung unter den bildgebenden Verfahren ein, da diese Untersuchung sowohl bildgebende, wie auch funktionelle Aspekte erfasst. Sie ist die erste Wahl zur Vorfelddiagnostik, Therapieplanung und Therapiekontrolle bei pAVK. Außerdem dient sie zur Abklärung von differential-diagnostischen Erkrankungen.^{4,5,109} Erfasst wird die Makrozirkulation und Morphologie der Arterienwand. Aussagen über den Grad und die Lokalisation der Stenose bzw. Okklusion, die morphologische Darstellung der Gefäßwand sowie des perivaskulären Gewebes und die Erfassung der Intima-Media-Dicke sind mit der FKDS möglich. Detaillierte Aussagen zur Hämodynamik und Quantifizierung von Stenosen und Okklusionen können mit dem Doppler durch Farbeinblendung von Blutbewegungen sichtbar gemacht werden.¹¹⁰ Die Duplexsonographie ist kostengünstig, fast überall verfügbar und ermöglicht gut reproduzierbare Ergebnisse mit hohem diagnostischem Aussagewert, ohne invasiv zu sein oder den Patienten durch Kontrastmittel zu belasten. Ein erfahrener Untersucher erreicht einen hohen positiven prädiktiven Wert ¹¹¹, sodass bei eindeutigen Befunden die individuelle Therapieplanung von konservativ bis hin zur Gefäßoperation sicher festgelegt werden kann.¹¹² Allerdings sind die Ergebnisse abhängig von der Erfahrung und Kompetenz des jeweiligen Untersuchers. Darüber hinaus vermindern Artefakte z.B. bei Mediasklerose und Verkalkungen den Aussagewert. Wenn die Befunde der FKDS nicht eindeutig sind, sind nach den Leitlinien zusätzliche bildgebende Verfahren notwendig.^{4,5} Neben der Makrozirkulation ist auch die Mikrozirkulation mittels eines speziellen Ultraschallmodus durch ein Kontrastmittel aus gasgefüllten Mikroblasen, das intravenös verabreicht wird, zu beurteilen. Des Weiteren können mit Ultraschall funktionelle Parameter wie die Flow

mediated Dilatation (FMD), die eine durch Scherstress induzierte Vasodilatation ist, beobachtet werden.¹¹³ Allerdings sind beide Untersuchungsmethoden noch nicht in der Praxis regelhaft etabliert. Da es sich bei dieser Arbeit um eine klinische Arbeit handelt, wird auf diese Verfahren nicht weiter eingegangen.

Weitere nichtinvasive Verfahren, die nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden, sind:

Die Computertomographische Angiographie (CTA) ist eine alternative Untersuchungsmethode zur DSA, die sich durch die steigende Verfügbarkeit von modernen Mehrzeiler-CT in den Kliniken und radiologischen Praxen etabliert hat.¹¹⁴ Es kann sowohl eine anatomische Lokalisation von Gefäßstenosen und Verschlüssen als auch eine Quantifikation des Stenosegrades bestimmt werden.¹¹⁵ Von Vorteil sind die kurze Untersuchungsdauer, die hervorragende Auflösung und anatomische 3D Gefäß-Darstellung des gesamten Gefäßverlaufs.¹¹⁶ Von Nachteil ist, dass jodhaltiges Kontrastmittel eingesetzt wird, was mit den Kontraindikationen wie Niereninsuffizienz und Schilddrüsenüberfunktion verbunden ist.¹¹⁷

Auch die Magnet-Resonanz-Angiographie (MRA) ist aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität und der anatomischen Lokalisation aller relevanten Gefäßveränderungen zur Therapieplanung vor invasiven Eingriffen geeignet.¹¹⁶ Auf die neuen nichtinvasiven Verfahren soll jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden, da sie in dieser Arbeit nicht zur Diagnostik genutzt wurden.

1.4.5 Die angiographische Diagnostik

Die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) stellte lange Zeit aufgrund der Genauigkeit und Übersichtlichkeit den Goldstandard der Gefäßdarstellung dar. Wegen ihrer Invasivität wurde die Methode allerdings durch andere effektive nicht-invasive Methoden wie die Computertomographische Angiographie (CTA) ersetzt. Nun wird sie fast nur noch zur Bildgebung während endovaskulärer Eingriffe verwendet. Ihr Vorteil liegt nicht nur in der großen Erfahrung als etabliertes Verfahren, sondern auch in der Möglichkeit zur Kombination von Diagnostik und Intervention in gleicher Sitzung.^{4,5,118} Die Darstellung der Gefäße in einer Angiographie erfolgt durch den Einsatz von wasserlöslichen, jodhaltigen Kontrastmitteln. Dies wird zum Nachteil bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und Schilddrüsenüberfunktion, da bei diesen

Patienten eine Kontraindikation für jodhaltiges Kontrastmittel besteht. Ein weiterer Nachteil besteht in der schlechten örtlichen Zuordnung von anatomischen Strukturen.^{1,114}

Anhand der angiografischen Ergebnisse werden nach dem Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease **TASC II** im Jahr 2007 die femoralen Läsionen entsprechend ihrer Morphologie folgendermaßen aufgeteilt^{18,1}:

- **Typ A Läsionen:** singuläre Stenose $\leq 10\text{cm}$; singuläre Okklusion $\leq 5\text{cm}$
- **Typ B Läsionen:** multiple Läsionen (Stenosen oder Okklusionen) von jeweils $\leq 5\text{cm}$, stark verkalkte Okklusion $\leq 5\text{cm}$
- **Typ C Läsionen:** multiple Läsionen (Stenosen oder Okklusionen) von insgesamt $> 15\text{cm}$ Länge mit oder ohne starke Verkalkungen, behandlungsbedürftige Rezidivstenosen oder –okklusionen nach 2 endovaskulären Interventionen
- **Typ D Läsionen:** chronische Okklusionen der kompletten A. femoralis superficialis.

Entsprechend der verschiedenen Läsionen und ihrer Zuteilung leiten sich daraus die Therapieempfehlungen zu Interventionen und Bypass Operationen ab.^{4,119} Auf die leitliniengerechten invasiven Therapieempfehlungen sowie auf die TASC Einteilung für iliakale Läsionen wird im Folgenden allerdings nicht weiter eingegangen werden, da in dieser Arbeit konservative Therapiemaßnahmen im Vordergrund stehen und eine verschlossene Beckenachse ein Ausschlusskriterium war.

1.5 Therapie der pAVK

Die Therapie der pAVK hängt von der Lokalisation und dem entsprechenden Schweregrad ab. Sie lässt sich unterteilen in konservative und invasive Maßnahmen.

Zu den konservativen Therapieoptionen gehören:

- Senkung des kardiovaskulären Risikos durch
 1. Beeinflussung der Lebensweise
 2. Medikamentöse Behandlung
- Gehtraining
- Vasoaktive Substanzen

Die invasiven Therapien lassen sich unterteilen in:

- Bypassoperation
- Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)

Des Weiteren stehen noch neue molekulare Behandlungen, wie die Stammzelltherapie zur Verfügung. Diese Behandlungsoptionen könnten einen Therapieansatz mit großem Potential darstellen, allerdings sind sie in der Praxis noch nicht hinreichend erprobt. Deswegen soll an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden.¹²⁰

Das Therapievorgehen ist multidisziplinär, sodass sich verschiedene Ansätze überschneiden und oft eine interdisziplinäre Entscheidung, die ein Kompromiss zwischen Aufwand, Risiko und Ergebnis sein sollte, getroffen werden muss.^{1,18,121,122}

1.5.1 Konservative Therapie

1.5.1.1 Prävention und Risikofaktormodifikation

Primär stehen bei allen Patienten mit pAVK stadienunabhängig eine sekundäre Risikofaktormodifikation und die Behandlung von Begleiterkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der KHK und der cAVK im Vordergrund. Dies ist deswegen so wichtig, weil nur dadurch die Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse nachweislich gesenkt werden kann. Die Senkung des kardiovaskulären Risikos beruht auf den zwei Säulen: 1. Beeinflussung der Lebensweise und 2. medikamentöse Behandlung der Risikofaktoren. Zur Beeinflussung der Lebensweise gehört das Meiden der Noxen, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, angepasste Ernährung und regelmäßige körperliche Bewegung.⁵ Rauchen stellt hierbei den wichtigsten Risikofaktor dar, weil es bereits in geringen Mengen ursächlich für einen Krankheitsprogress sowie eine erhöhte Amputationsrate sein kann.¹²³ Durch Nikotinkarenz lassen sich nachweislich Mortalität und sekundäre Komorbidität deutlich senken.¹²⁴ Falls die Änderung der Lebensweise nicht den gewünschten Erfolg in Senkung des HbA1C, LDL-Spiegels und Blutdrucks bringt, erfolgt die medikamentöse Behandlung. Neben Rauchen ist Diabetes der wichtigste Risikofaktor für die Progression der pAVK. Die Blutzuckerstoffwechsellage sollte daher regelmäßig kontrolliert und normoglykämisch eingestellt werden. Ein Langzeitblutzuckerwert mit einem HbA1c <7% ist als Behandlungsziel anzusehen. Die medikamentöse Einstellung erfolgt gemäß den Leitlinien.^{4,5,125} Die Hyperlipoproteinämie stellt einen weiteren Risikofaktor dar und wird leitliniengerecht primär mit Statinen behandelt. Dabei sollte ein Zielwert von LDL-Cholesterin von <100 mg/dl erreicht

werden.¹²⁶ Erhöhte Blutdruckwerte werden mit ACE-Hemmern behandelt.¹²⁷ Eine Thrombozytenaggregationshemmung zur Primär- und Sekundärprävention erfolgt mit ASS bzw. Clopidogrel bei Patienten über 50 Jahren.¹²⁸ Diese Behandlungsmaßnahmen stellen die Basis der Therapie der pAVK dar. Sie erfolgen bei symptomatischer pAVK nur in Kombination mit anderen Therapien.

1.5.1.2 Gehtraining

Gehtraining ist bei einer Claudicatio-Symptomatik im Stadium II der pAVK die empfohlene Therapie in Ergänzung zur konsequenten Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren.^{4,5,129} Die positive Wirkung durch eine Verlängerung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke wurde in zahlreichen Studien hinreichend belegt.^{9,69,130,131} Mittels Gehtraining konnte eine Gehstreckenverlängerung von ~ 50-200% nachgewiesen werden, die bis zu 2 Jahre nach Therapie anhielt.^{5,9} Zusätzlich ist das Gehtraining auch noch kostengünstig und nicht invasiv und steht der Intervention in Therapieerfolg bezogen auf Lebensqualität und Gehfähigkeit keinesfalls nach.¹³²⁻¹³⁴ Laut aktueller Metaanalyse ist das überwachte und strukturierte Trainingsprogramm deutlich effektiver als das tägliche nicht-überwachte Gehtraining.¹³⁵ Wenn im weiteren Verlauf von Gehtraining die Rede ist, ist das überwachte Gehtraining gemeint. Es sind unterschiedliche Literaturangaben zu Dauer, Belastungsintervallen etc. zu finden. Laut ESC Leitlinien sollte ein Gehtraining über 3 Monate mit drei Trainingseinheiten pro Woche gehen. Dauern sollte eine Trainingseinheit 30-60 min, wobei die Trainingsintensität über den Zeitraum zunehmen sollte.¹³¹ Die Patienten sollten zusätzlich zu den Trainingseinheiten einmal täglich selber trainieren.⁵ Hieraus ergibt sich, dass in den Studien zu überwachtem Gehtraining viele verschiedene Protokolle verwendet wurden. Neben dem Gehtraining auf dem Laufband ist optional für Patienten abhängig vom körperlichen Zustand auch Radfahren oder Krafttraining als Alternative möglich. Die positive Wirkung der alternativen Trainingsmethoden auf Lebensqualität und Gehstrecke konnte in zahlreichen Studien belegt werden.¹³⁶ Ein positiver Effekt auf den ABI mittels Gehtraining konnte nicht gezeigt werden.¹³⁷

Einer Zunahme der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke mittels Gehtraining liegt unter anderem ein verbesserter Abtransport der Stoffwechselprodukte durch eine verbesserte Durchblutung in Folge von Kollateralenwachstum zu Grunde.^{64,138} Der Mechanismus der Arterio- und Vaskulogenese durch Gehtraining wurde hinreichend im

Abschnitt 1.3 Pathophysiologische Grundlagen der pAVK erläutert. Auf weitere muskuläre Veränderungen, wie eine Änderung der Mitochondrien-Aktivität und des Verhältnisses der Muskelfasern soll in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.¹³⁹

Günstig prognostische Faktoren beim Gehtraining sind: Krankheitsanamnese kürzer als ein Jahr, Femoralisverschlüsse und ein guter kardiopulmonaler Zustand. Bei Patienten mit Stadium 4 besteht allerdings eine Kontraindikation für ein Gehtraining.⁵

Vorteile des Gehtrainings gegenüber anderen Therapien sind, dass es kostengünstig und nicht-invasiv ist und dass es zu vielfältigen günstigen Veränderungen des Glukose- und Fettstoffwechsels kommt.^{9,131} Ein großer Nachteil besteht allerdings darin, dass das Gehtraining abhängig von Compliance und der körperlichen Fitness der Patienten ist.

Gründe für eine geringe Compliance der Patienten sind, dass diese hinsichtlich fehlender Kenntnis die Wirkung des Gehtrainings oft unterschätzen und die Programme oft über 3 Monate gehen und ein Wirkungseintritt erst spät eintritt.^{140,141} Hinzu kommt, dass ein supervidiertes Gehtraining aufgrund des Wohnortes und großen Distanzen zum Training für die Patienten oft einen sehr großen Aufwand impliziert. Hierfür maßgeblich ist, dass das Angebot der Krankenkassen an supervidierten Gehtrainings sehr gering ist.¹⁴² Außerdem sind viele Patienten aufgrund von anderen kardiopulmonalen, neurologischen oder den Bewegungsapparat betreffenden Erkrankungen nicht in der Lage ein Training auf dem Laufband zu absolvieren.¹⁰ Trotzdem soll allen Patienten mit einer Claudicatio intermittens, soweit es deren körperlicher Zustand zulässt, ein lebenslanges und regelmäßiges Gehtraining oder eine entsprechende alternative Trainingsform wie Radfahren oder Krafttraining empfohlen werden.^{4,5,136}

Es konnte in Studien bewiesen werden, dass eine Kombination aus Gehtraining mit Intervention bzw. Gehtraining mit Infusion vasoaktiver Substanzen eine bessere Wirkung auf die Gehstrecke und ein schnellerer Wirkungseintritt erzielt werden konnten als bei alleinigem Gehtraining.^{13,14,143,144} Beispielsweise konnte in der Studie von Scheffler et al. eine Verbesserung der Gehstrecke durch die Kombination PGE1 mit Gehtraining um 604% ($p > 0.001$) erzielt werden. In der Kontrollgruppe mit alleinigem Gehtraining verbesserte sich die Gehstrecke nur um 119%. Der Ansatz der Kombinationstherapie ist allerdings leider klinisch bisher nicht etabliert.

1.5.1.3 Vasoaktive Substanzen

Vasoaktive Substanzen werden zur Behandlung der pAVK kontrovers diskutiert.^{145,146} Sie wirken nicht nur vasodilatierend auf die peripheren Widerstandsgefäße, sondern zeigen auch Wirkungen auf Blut-, Endothel- und glatte Gefäßmuskelzellen. Bei vielen Substanzen konnte noch nicht bewiesen werden, welcher Wirkmechanismus für die klinische Wirksamkeit genau verantwortlich ist. Das Behandlungsziel beim Einsatz von vasoaktiven Substanzen ist eine Verbesserung der Gehleistung und damit der Lebensqualität. Für eine Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen durch Vasoaktiva gibt es keine Evidenz, deswegen muss zusätzlich immer eine Behandlung der Risikofaktoren erfolgen.^{4,5} Auf folgende Vasoaktiva zur Behandlung der pAVK soll in dieser Arbeit eingegangen werden:

- PGE1 (Alprostadil)
- Pentoxifyllin
- Cilostazol
- Naftidrofuryl

1.5.1.3.1 Stellenwert der Vasoaktiva in der Therapie der pAVK

Laut Leitlinien sollte eine Behandlung mit vasoaktiven Substanzen bei Patienten mit einer Claudicatio Symptomatik nur eingesetzt werden, wenn:

1. die Lebensqualität erheblich eingeschränkt ist,
2. die Gehstrecke unter 200 m liegt,
3. ein Gehtraining z.B. durch orthopädische oder neurologische Erkrankungen nicht durchgeführt werden kann und
4. eine Katheterdilatation bzw. Operation nicht infrage kommen.

Keine Therapie mit vasoaktiven Substanzen sollte bei einer manifesten Herzinsuffizienz oder bei einem Beckenarterienverschluss durchgeführt werden.^{1,4,44,66}

Zurzeit ist Prostaglandin E1 (PGE1) laut Leitlinien in Deutschland nur zur Behandlung der kritischen Extremitäten Ischämie (Stadien III und IV nach Fontaine) nach Ausreizung aller operativen wie interventionellen Methoden zugelassen.^{4,5,66} Erstmals wurde es 1973 zur Behandlung schwerer peripherer Durchblutungsstörungen eingesetzt.¹⁴⁷ Positive Effekte sind beschrieben hinsichtlich Wundheilung, Reduktion der Amputationsrate und Schmerzlinderung.^{4,148–152} Bei Patienten mit Claudicatio

intermittens wird die klinische Wirksamkeit von PGE1 in Form einer Gehstreckenverlängerung in aktueller Metaanalyse kontrovers diskutiert.¹⁴⁵ Die Mehrzahl der einbezogenen Studien kann zwar eine Wirksamkeit nachweisen, allerdings wurden die meisten schon vor längerer Zeit durchgeführt und entsprechen oft methodisch nicht mehr den aktuellen Erfordernissen.¹⁵³ Deswegen wird die Indikationsstellung mehr auf die klinische Erfahrung gestützt und PGE1 muss bei Claudicatio intermittens im Off-label-use-Verfahren angewendet werden.¹⁵⁴ Aktuelle Studien, die den zeitgemäßen Anforderungen entsprechen, gibt es nicht, da sich der Stellenwert der Pharmakotherapie aufgrund der Entwicklung interventioneller und gefäßchirurgischer Therapieverfahren reduziert hat.¹⁵⁵ Es konnte allerdings gezeigt werden, dass PGE1 additiv zum Gehtraining einen signifikanten therapeutischen Effekt im Vergleich zu alleinigem Gehtraining aufweist.¹²⁻¹⁴

In den meisten Studien unterscheiden sich die Dosierungen aufgrund der relativ großen therapeutischen Breite deutlich. Laut Arzneimittelkommission wird eine Dosierung von 2 x 40 µg i.v. oder 1 x 60 µg i.v. bzw. 10-20 µg i.a. empfohlen.⁶⁶ Die empfohlene Dauer der Therapie differiert, laut Cochrane Metaanalyse in den unterschiedlichen Studien zwischen zwei Wochen und einem halben Jahr.¹⁴⁵ Auch unterscheiden sich die Studien in Design bezüglich Anzahl der Applikationen pro Tag und der Frequenz der Applikationen (täglich oder 5x pro Woche). Eine Empfehlung diesbezüglich gibt es in den aktuellen Leitlinien nicht.^{4,5} Die Mikrozirkulation und damit der Sauerstoffgehalt im Muskel verändert sich bereits bei geringen Dosen wobei kardiale Parameter wie Blutdruck länger konstant bleiben.^{156,157} Laut Leitlinien ist eine Therapie mit PGE1 bei Claudicatio intermittens nicht indiziert, deswegen muss abgewogen werden, ob eine alternative bessere Therapie vorhanden ist und inwiefern das Risiko-Nutzen-Kosten Verhältnis für den Patienten steht.¹⁻²

Laut aktueller Metaanalyse sowie den deutschen Leitlinien hat Pentoxifyllin (PTX) keine ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen zur Behandlung bei Claudicatio intermittens.¹⁴⁶ Der Nutzen einer Therapie mit Pentoxifyllin wird als unsicher gewertet, und der Therapiegewinn von Pentoxifyllin muss individuell beurteilt werden.¹⁵⁸ PTX kann oral oder intravenös verabreicht werden. Die Dosierung oral sollte mit 1200 mg gewählt werden, intravenös werden normalerweise 600-1200 mg verabreicht.⁶⁶ Der Therapiezeitraum differiert zwischen vier und 40 Wochen.¹⁵⁸ Eine Empfehlung zur Länge der Therapie gibt es in den aktuellen Leitlinien nicht.^{4,5}

Cilostazol und Naftidrofuryl sind als orale Medikation zur Steigerung der Gehstrecke bei einer Claudicatio symptomatik zugelassen. Für beide Medikamente konnte in Studien eine effektive Steigerung der Gehstrecke und der Lebensqualität für Patienten mit Claudicatio bewiesen werden.^{159–163} Naftidrofuryl zeigte im Vergleich zu Cilostazol in einigen Studien eine bessere Wirksamkeit in Form einer signifikanteren Gehstreckenverlängerung.^{164,165} Ein weiteres Argument Naftidrofuryl einer Therapie mit Cilostazol vorzuziehen, sind die geringeren Kosten für eine Naftidrofuryl-Therapie.¹⁶⁶ Laut Leitlinien wird bei einer Claudicatio intermittens Cilostazol aktuell Naftidofuryl vorgezogen.¹ Naftidrofuryl wird täglich 600 mg oral über sechs Monate verabreicht. Die empfohlene Dosierung für Cilostazol beträgt 100 mg zweimal täglich.⁴ Trotzdem hat sich eine Therapie mit Cilostazol im Alltag nicht etabliert, ausschlaggebend hierfür ist unter anderem Übelkeit, die häufig als Nebenwirkung auftritt.¹⁶⁷ Zusätzlich kann es unter einer Therapie mit Cilostazol zu medikamentösen Wechselwirkungen durch die CYP-Enzym Metabolisation kommen.¹⁶³

1.5.1.3.2 Wirkmechanismus

Arzneistoff	Wirkungen
PGE ₁ (Alprostadil)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Periphere Vasodilatation^{168,169} 2. Verbesserung der kutanen Sauerstoffversorgung^{108,170} 3. Hemmung der Neutrophilen Aktivierung^{171–173} 4. Verminderung der löslichen Adäsionsmoleküle (u.a. VCAM-1 und ICAM-1)^{173,174} 5. Erhöhung der Erythrozyten Flexibilität¹⁷⁵ 6. Hemmung der Erythrozyten Aggregation^{176,177} 7. Inhibition der Thrombozytenaktivierung^{177–179} 8. Stimulation der Fibrolyse^{180–182} 9. Antiproliferative Effekte auf Vaskuläre Muskelzellen¹⁸³ 10. Plaque Stabilisierung¹⁸⁴ 11. Erhöhung der EPC¹⁸⁵ 12. Vermehrte Expression von VEGF im Herzen^{186,187}
Pentoxifyllin (Trental)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Periphere Vasodilatation^{188,189} 2. Aktivierung des Fibrinolysesystems¹⁹⁰ 3. Senkung Blutviskosität^{190,191} 4. Verbesserung der Erythrozytenflexibilität^{190,191} 5. Inhibierung der Thrombozyten Aktivierung^{192–194} 6. Anstieg der Prostacyclin Synthese^{192,195} 7. Hemmung der Leukozytenaktivierung und der Adhäsivität¹⁹³
Cilostazol (Pletal)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vasodilatation¹⁹⁶ 2. Inhibition der Thrombozytenaktivierung¹⁹⁷ 3. Antiproliferative Effekte auf Vaskuläre Muskelzellen¹⁹⁸ 4. Vaskuloangiogenese Effekt durch verbesserte Mobilisation und Proliferation von EPCS¹⁹⁹
Naftidrofuryl	<ol style="list-style-type: none"> 1. Periphere Vasodilatation²⁰⁰ 2. Verbesserte Erythrozytenverformbarkeit²⁰¹ 3. Verminderte Erythrozytenaggregation²⁰¹ 4. Proliferationshemmung glatter Muskelzellen²⁰² 5. Thrombozytenaggregationshemmung²⁰³

Tabelle 0: Wirkmechanismen der Vasoaktiva

PGE₁ gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Prostaglandine und ist einer der stärksten endogenen Vasodilatoren. Es wird vorwiegend in Endothel und Gefäßmuskelzellen produziert.²⁰⁴ Der Mechanismus für die klinische Wirksamkeit ist noch immer ungeklärt. Als entscheidender Wirkmechanismus wurde zunächst die aus-

geprägte Vasodilatation bei intraarterieller Anwendung vermutet, weil PGE1 zu 90% bei der ersten Lungenkreislaufpassage abgebaut wird.²⁰⁵ Dass es sich bei dem Abbauprodukt um einen biologisch aktiven Metaboliten 13, 14-dihydro-PGE1 handelt, wurde 1991 bewiesen.²⁰⁶ In der Tabelle 0 ist eine Auswahl der Wirkungen von PGE aufgelistet.

Messungen des kutanen Sauerstoffs ergaben bei intraarterieller und intravenöser Infusion von PGE1 inkonsistente Ergebnisse. Bei intraarterieller Infusion fiel der tcpO₂ ab und bei intravenöser Infusion konnte ein Anstieg festgestellt werden. Die Abnahme kann infolge eines muskuloskeletalen Stealphänomens und einer damit einhergehenden Ischämie der minderdurchbluteten Areale erklärt werden.^{108,204,207,208} Die Auswirkungen auf die Hämostase, wie Steigerung der Fibrinolyse und Verbesserung der Erythrozytenflexibilität wirken sich positiv auf den Blutfluss und damit auch auf die Durchblutung der Extremitäten aus. Die übrigen Wirkungen, die wahrscheinlich durch Genregulation auf Transkriptionsebene entstehen, haben einen positiven Effekt auf das Krankheitsbild der Atherosklerose an sich.²⁰⁹ Durch Beeinflussung des Immunsystems können Gewebeschäden, die durch Entzündungen hervorgerufen werden, vermindert werden. Desweiteren wurde eine Stabilisierung der Plaques gezeigt.¹⁸⁴ Außerdem konnte bei Mäusen eine Erhöhung und eine verbesserte Funktion der EPCs im Blut festgestellt werden. Diese Wirkung zeigt sich additiv zum Gehtraining und hängt von der endogenen NO Produktion ab.¹⁸⁵ Durch die EPCs kann eine Vaskulogenese wie in „Kapitel 1.3 Pathophysiologische Grundlagen der pAVK“ beschrieben getriggert werden. Vieles spricht dafür, dass die dokumentierten klinischen Erfolge durch die Addition der verschiedenen Wirkungen bedingt sind.²¹⁰

Pentoxifyllin ist ein Methylxanthinderivat und wirkt über eine Hemmung der Phosphodiesterase. Die Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten Wirkungen bei der Behandlung der pAVK mit Pentoxifyllin. Eine periphere Vasodilatation im Unterarm und eine verbesserte Durchblutung im Muskel konnten in vivo nachgewiesen werden.¹⁸⁹ Ähnlich wie bei PGE wirkt sich Pentoxifyllin positiv auf die Hämostase aus wodurch die Mikrozirkulation verbessert wird.^{211,212} Außerdem wirkt es antiinflammatorisch und antiatherogen wodurch die Progression der Grunderkrankung verhindert werden kann.¹⁹⁴ Trotz der bewiesenen Wirkungen bleibt ein allgemeiner Effekt auf Gehstrecke und Lebensqualität bei Patienten mit einer Claudicatio Symptomatik unklar.^{158,213,214}

Bei Cilostazol handelt es sich wie bei Pentoxifyllin um einen Phosphodiesterase-3 Inhibitor. Über diesen Effekt entfaltet Cilostazol in der komplexen Gesamtheit antiinflammatorische, antiatherogene und antiproliferative Effekte.²¹⁵

Bei Naftidrofuryl handelt es sich um einen Serotoninantagonisten. Die vasodilatatorische Wirkung konnte nur bei geschädigtem Endothel im Rahmen einer pAVK-Erkrankung festgestellt werden.²⁰⁰ Außerdem wirken die Effekte von Naftidrofuryl ähnlich der anderen vasoaktiven Substanzen positiv auf die Hämorrheologie und zusätzlich durch einen antiatherogenen Effekt negativ auf die Progression der pAVK.

In dieser Arbeit wurden PGE1 und PTX als vasoaktive Therapeutika verwendet. Ausgewählt wurden diese Medikamente aufgrund der Möglichkeit zur intravenösen Verabreichung im Continuum- oder Impulsmodus. Außerdem ist über die i.v. Gabe die Compliance gesichert. Des Weiteren waren die vasodilatatorische Wirkung, die umfangreiche klinische Erfahrung, sowie die Zulassung von PTX im Stadium IIb bei der Auswahl der hier verwendeten Vasoaktiva ausschlaggebend.

1.5.1.3.3 Nebenwirkungsprofil

Die vasoaktiven Substanzen sind eher nebenwirkungsarm und schwerwiegende Nebenwirkungen treten eher selten auf. Da auch in dieser Arbeit nahezu keine Nebenwirkungen aufgetreten sind, soll an dieser Stelle nur auf die wichtigsten Nebenwirkungen eingegangen werden. Bei der Auflistung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: sehr häufig $\geq 10\%$, häufig $\geq 1\%$ bis $< 10\%$, gelegentlich: $\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$, selten: $\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$, sehr selten $< 0,01\%$.

Grundsätzlich erwies sich in Studien die intravenöse PGE1-Infusion im Gegensatz zur intraarteriellen Infusion als besser verträglich, da es unter der intraarteriellen Applikation häufig zu lokalen Nebenwirkungen, wie Irritationen an der Injektionsstelle, kommt. Aber auch höhere Dosierungen über kurze Zeiträume führten vermehrt zu Irritationen. Kopfschmerzen treten ebenfalls häufig auf. Gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen treten gelegentlich auf.²¹⁶ Deutlich schwerwiegendere Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen treten selten auf.^{90,217} Häufige Nebenwirkungen bei der Anwendung von Pentoxifyllin sind Flush, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen.

Sehr selten können auch schwerwiegende Nebenwirkungen, wie cholestatische Hepatitis oder nekrotisierende Epidermiolysen auftreten.⁶⁶

Die häufigsten Nebenwirkungen von Naftidrofuryl sind Kopfschmerzen, orthostatische Dysregulationen, gastrointestinale Probleme und Urtikaria.¹

Da Cilostazol durch einige Cytochrom P-450 Enzyme metabolisiert wird, treten Wechselwirkungen mit Medikamenten auf, die die CYP-Enzyme beeinflussen. Häufig können unter Einnahme von Cilostazol Übelkeit, gastrointestinale Symptome (z.B. Diarrhoe), Ödembildung, Tachykardie sowie Kopfschmerzen auftreten. Allerdings können auch schwerwiegendere Nebenwirkungen wie Myokardinfarkt und Vorhofflimmern gelegentlich auftreten.¹⁶³

1.5.2 Invasive Therapien

Bei den invasiven Therapien der pAVK handelt es sich um eine rein symptomatische Behandlung. Das Grundproblem der progressiven chronischen Atherosklerose wird damit nicht gelöst. Deswegen sollten invasive Maßnahmen immer mit der oben genannten Risikofaktorstratifikation kombiniert werden.⁴

Die Bypasschirurgie sollte sowohl bei einer Claudicatio intermittens als auch bei kritischer Extremitäten Ischämie (CLI) laut Leitlinien nur durchgeführt werden, wenn eine endovaskuläre Behandlung aufgrund der Morphologie oder anderer Kontraindikationen nicht mehr möglich ist. Nach der Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) 2007 sollen nur Typ D Läsionen definitiv operativ behandelt werden.^{1,214}

Die "Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)" ist ein etabliertes Verfahren zur Therapie von Gefäßstenosen und Okklusionen geworden. Sie bietet aufgrund ihrer geringen Invasivität einen großen Vorteil gegenüber der Bypassoperation und sollte dieser vor allem bei TASC A und TASC B Läsionen vorgezogen werden.^{1,5} Es wird zunächst wie bei einer Angiographie vorgegangen, und Diagnostik und Therapie erfolgen in einer Sitzung.²¹⁸ Das Standardverfahren der PTA stellt die Ballondilatation dar. Des Weiteren kann die Implantation eines Stents erfolgen, wenn das Ergebnis der PTA suboptimal ist, verfehlt wurde oder eine langstreckige Läsion mit unterschiedlichen mechanischen Kräften im femoropoplitealen Segment besteht.^{4,219} Die Restenoserate

bei primärer Stent-Implantation ist nach 1-2 Jahren 20-30% niedriger als bei einer Ballondilatation.^{220,221}

Bei beiden invasiven Therapien handelt es sich immer um einen vernünftigen und stadiengerechten Kompromiss zwischen Aufwand, Risiko und Ergebnis. Grundsätzlich wird deshalb nahegelegt, die in der Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) 2007 gegebenen Empfehlungen zu beachten.¹

2. Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit wurde analysiert, ob die Impulsinfusion von vasoaktiven Substanzen über 2 Stunden in Kombination mit Gehtraining der kontinuierlichen Infusion überlegen ist. Als vasodilatierende Medikamente wurden Prostaglandin E1 und Pentoxifyllin (PTX) gewählt. Hierbei wurde in Kauf genommen, dass aufgrund einer möglichen Venenreizung von Prostaglandin E1 (PGE1) nur die Hälfte der Dosis appliziert werden konnte. Ziel dieser Arbeit war es, die Hypothese zu prüfen, dass PGE1 in der Hälfte der Dosis und PTX im Impulsmodus infundiert im Vergleich zur kontinuierlichen Infusion jeweils in Kombination mit Gehtraining zu einer deutlichen Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke führen.

Folgende Patientengrößen wurden erfasst:

1. Schmerzfreie und absolute Gehstrecke
2. Relative Gehstreckenverlängerung und Differenz der Gehstrecke
3. tcpO_2 und ABI als Surrogatparameter für Mikro- und Makrozirkulation
4. Demografische Daten

Mittels multivariater Analyse wurde der Einfluss des Infusionsmodus auf die Gehstreckenverlängerung untersucht. Mittels Regressionsanalyse wurden die verschiedenen Ausgangsparameter auf die schmerzfreie und absolute Gehstrecke untersucht.

3. Patienten und Methoden

Von 2010 bis 2014 wurden alle 138 Patienten, die in der Inneren Abteilung des Franziskus Krankenhauses eine Infusionstherapie mit vasoaktiven Substanzen erhalten sollten, wenn sie Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien erfüllten, entweder der Impuls- oder der kontinuierlichen Gabe zugeordnet. Alle Patienten haben eine leitliniengerechte an Symptome und Risikoprofil angepasste Therapie erhalten. Hierzu gehörte ein Laufbandtraining (3km/h, 12% Steigung), medikamentöse Risikofaktorsenkung, und eine ärztliche Beratung zur Life-Style Modifikation.

Die Ärztekammer Berlin hat das Studienprotokoll genehmigt. Alle Patienten haben ihre schriftliche Einverständniserklärung gegeben und die Pilotstudie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, Fünfte Revision (2000) durchgeführt.

3.1 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Die Patienten wurden in die Pilotstudie eingeschlossen, wenn sie folgende Kriterien erfüllten: Vorliegen einer stabilen Claudicatio intermittens durch eine pAVK seit mindestens 3 Monaten mit einem ABI $<0,9$ in Ruhe an mindestens einem Bein, eine durch FKDS oder Angiografie belegte pAVK, Gehfähigkeit auf dem Laufband (3km/h, 12% Steigung), Stabile Medikation seit 3 Monaten, keine Interventionsmöglichkeiten, Alter < 90 Jahre.

Die Ausschlusskriterien waren ein schlecht eingestellter Hypertonus mit einem systolischen Blutdruck von 160 mmHg oder höher in Ruhe, Niereninsuffizienz $>$ KDIGO Stadium 3, eine geplante Intervention bzw. Bypassoperation, eine hämodynamisch wirksame Stenose in der Beckenachse, Ruheschmerz (pAVK Stadium III), ein florides Stadium IV, Herzinfarkt in den vergangenen 3 Monaten, Thrombangitis obliterans; Begleiterkrankungen im fortgeschrittenem Stadium, die die Gehfähigkeit der Patienten limitiert haben (fortgeschrittene KHK, fortgeschrittene COPD, Muskuloskelteale Syndrome etc.). Diese Daten wurden routinemäßig in der Eingangsuntersuchung erfasst. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die in der Abschlussuntersuchung einen anderen Abbruchgrund als die Claudicatio hatten oder die Therapie nicht konstant gegeben wurde bzw. zusätzlich eine weitere Therapie verabreicht wurde.

Ein weiterer Ausschlussgrund war eine stark variierende Gehstrecke in der Abschlussuntersuchung. Diese wurde definiert als Abweichung der Gehstrecke zu der gemessenen Gehstrecke im Rahmen des Gehtrainings an den letzten zwei Tagen vor der Abschlussuntersuchung um mehr als 100%.

3.2 Behandlungsablauf und Randomisation

Am Anfang der Pilotstudie wurde der Infusionsmodus nur mit Prostaglandin E1 (PGE1) getestet. Die ersten zehn Patienten wurden den Armen PGE1 continuum oder PGE1 impuls willkürlich zugeteilt, wenn sich für die Patienten die Indikation für eine Infusionstherapie stellte, und sie mit der Aufnahme in die Pilotstudie einverstanden waren. Eine erste Auswertung zeigte einen eindeutigen Trend, dass es unter der Impulsinfusion häufiger zu einer Gehstreckenverlängerung im Vergleich zur Continuuminfusion kam.

Hierauf wurde eine prospektive, doppelblind Studie mit dem primären Endpunkt der Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke erstellt. Es wurde ein Blockrandomisationsprotokoll mit blickdichten Briefumschlägen in einer zufällig festgelegten Reihenfolge angelegt, um die Patienten in einem parallelen Gruppendesign entweder dem PGE1 oder dem Pentoxifyllin (PTX) Arm jeweils mit kontinuierlicher bzw. Impulsinfusion zuzuführen. Die Zuordnung der Patienten zu den Armen war nur der Person bekannt, die die Infusion vorbereitete. Diese Person war darüberhinaus nicht in die Therapie der Patienten involviert.

Es erfolgten jeweils 14 Infusionsgaben über 2 Stunden pro Patient. Die kontinuierliche Infusion wurde entweder mit 60µg PGE1 oder 300mg PTX mit einer Geschwindigkeit von 25 ml/h Stunde verabreicht. Die Impulsinfusion erfolgte entweder mit 30µg PGE1 oder 300mg PTX und einer Geschwindigkeit von 50 ml/h, wobei die Infusion jeweils 10 Minuten lief und 10 Minuten stoppte. In der Impulsgruppe erhielten die Patienten nur die Hälfte der Dosis von PGE1 im Vergleich zur Continuumgruppe, in der PTX Gruppe war die Dosis bei beiden Infusionsarten gleich. Die Hälfte der Dosis ergab sich daraus, dass bei einer schnelleren Flussrate in der Impulsgruppe so mögliche Nebenwirkungen reduziert werden sollten. Zusätzlich ergab sich dadurch aber auch die Chance zu zeigen, dass sogar die Hälfte der Dosis von PGE im Impulsmodus eine bessere

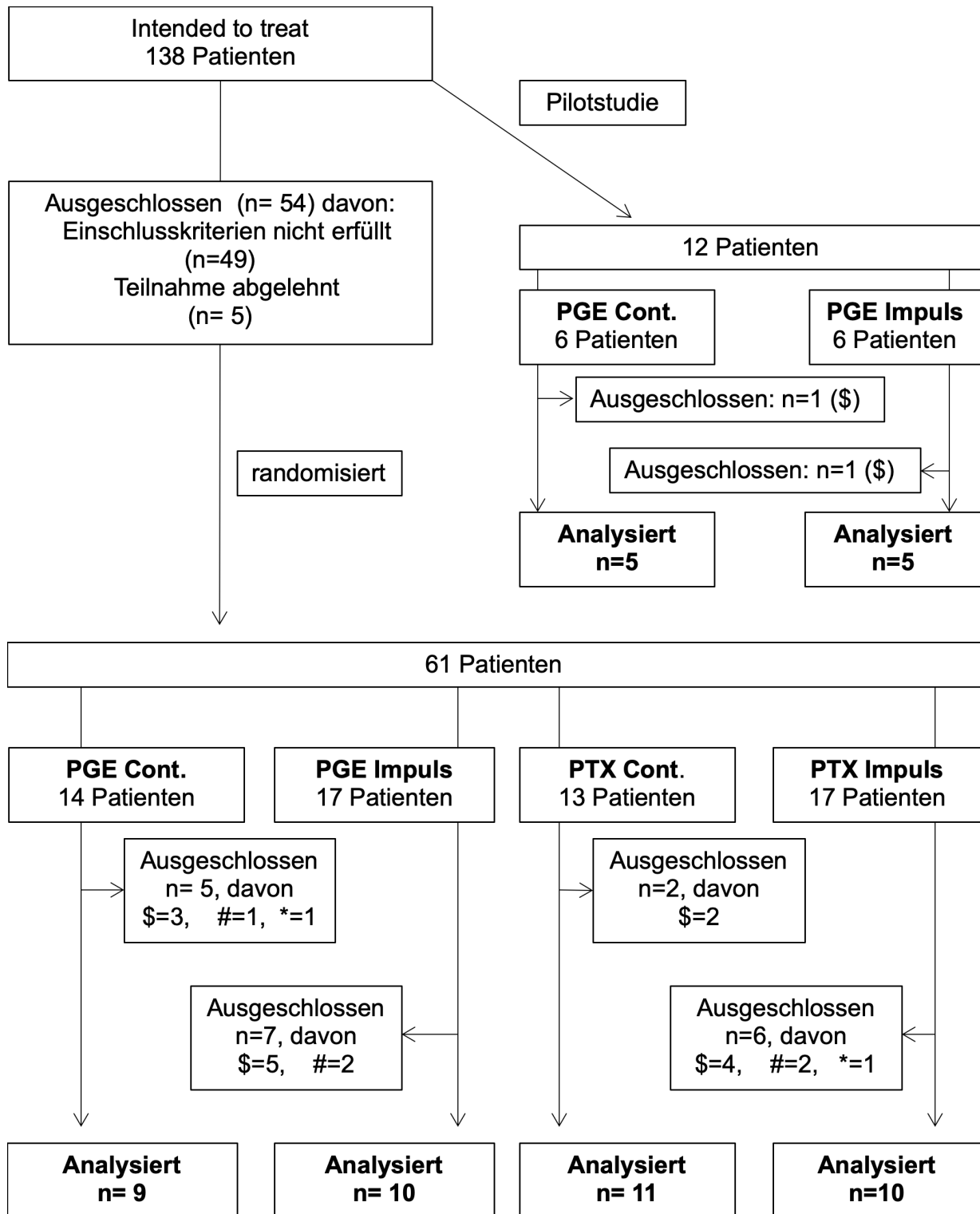
Wirkung zeigt als die kontinuierliche Infusion. Deswegen wurde dieser Zusatz auch im Ziel der Arbeit als Hypothese formuliert.

Die Infusionen wurden mittels einer Infusionspumpe (Aitecs 2016, MedConcept GmbH, Deutschland) durchgeführt, wobei der Infusionsmodus, Impuls bzw. Continuum, weder für Patienten noch für Behandler oder das Studienteam sichtbar war.

Die Untersuchungen und Infusionsgaben wurden aus organisatorischen Gründen als ambulante oder stationäre Behandlung durchgeführt. Initial war eine ambulante Behandlung geplant gewesen. Sowohl die ambulante als auch die stationäre Behandlung fanden in der Abteilung für Innere Medizin im Franziskus Krankenhaus statt, und die Patienten wurden vom gleichen Team betreut. Durch die ambulante oder stationäre Behandlung variierte der Zeitraum der Infusionstherapie bei den einzelnen Patienten. Nur der stationäre Teil der Patienten erhielt die Infusionstherapie in einem Zeitraum von exakt 14 Tagen. Die Zeiträume zwischen 14 und 18 Tagen mit einer maximalen Infusionspause von 2 Tagen differierten, da es bei den ambulanten Patienten aus organisatorischen Gründen im Verlauf des Heilversuchs nicht möglich war die Infusionen während der Wochenenden zu verabreichen. Die Anzahl der Infusionen blieb bei allen Patienten gleich. Sowohl die stationären als auch die ambulanten Patienten waren gleichmäßig in den verschiedenen Therapiegruppen verteilt, deswegen wurde auch auf eine weitere Auflistung der Aufteilung im Ergebnisteil verzichtet.

Alle Patienten erhielten während des Therapiezeitraums ein überwachtes Gehtraining auf dem Laufband mit 5 Trainingseinheiten pro Woche. Die Patienten liefen bei 3 km/h und einer Steigung von 12% das erste Mal bis der Schmerz einsetzte und dann nach einer Erholungspause mit Schmerzremission das zweite Mal bis die absolute Gehstrecke erreicht war. Hierbei handelt es sich um ein im Franziskus-Krankenhaus übliches Gehtraining. Da es sich um eine klinikbegleitende Studie handelt, wurde das Gehtraining des Franziskus-Krankenhauses beibehalten. Ein standardisiertes Gehtraining sollte laut Studienlage über einen längeren Zeitraum als 2 Wochen erfolgen und täglich mindestens 30 Minuten dauern. ⁵

In der folgenden Abbildung 0 ist der Verlauf der Patientenrekrutierung mit genauer Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Patienten dargestellt. Kein Patient wechselte den Therapiearm während der Studie.



Gründe für den Ausschluss von Patienten:

\$: Abbruch Gehstrecke andere Gründe als Claudicatio

#: Therapie nicht konstant gegeben bzw. zusätzliche Therapie

*: Ausschluss bei stark variierender Gehstrecke in der Abschlussuntersuchung

Abbildung 0: Flussdiagramm mit Patientenzahlen und Schritten der Randomisierung

3.3 Untersuchung der angiologischen Parameter

Die angiologischen Parameter wurden am ersten Infusionstag vor der Randomisation und am letzten Tag der Infusion gemessen. Jeder Patient nahm an einer Eingangs- und Ausgangsuntersuchung teil.

Die Gehstreckenbestimmung erfolgte auf einem Laufband nach dem Constant-Load Protokoll mit der empfohlenen Geschwindigkeit von 3 km/h und einer Steigung von 12%.⁴ Alle Patienten erhielten bereits in der Vergangenheit im Franziskus Krankenhaus eine Gehstreckenbestimmung auf dem Laufband und waren mit dem Untersuchungsvorgang vertraut.

Die Bestimmung und Berechnung des ABI erfolgte für jeden Patienten standardisiert wie vorbeschrieben. (Siehe Kapitel 1.4.2, Seite 12)

Die tcPO₂ Messung erfolgte bis zum November 2012 mit dem Radiometer TCM 400 und ab Dezember 2012 erfolgte die Messung mit dem optischen transkutanen O₂-Messgerät von Omed. Der Grund hierfür war, dass im November das neue Gerät von Omed angeschafft wurde und die Messzeit mit diesem Gerät kürzer war. Die Ein- und Ausgangsuntersuchungen jedes einzelnen Patienten wurden jeweils mit demselben Gerät gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die Messung über einen optischen Sensor höhere tcPO₂-Werte in den Messungen erzielte.⁹⁶ Weil es bei diesem Heilversuch nur um eine relative Änderung des Wertes ging, sollte es keine Rolle spielen, dass für unterschiedliche Patienten zwei verschiedene Geräte verwendet wurden. Bei der Messung des tcPO₂ handelt es sich um ein Standardverfahren, das wie in Kapitel 1.4.3 (Seite 13) bereits beschrieben wurde und in der Form ebenfalls in anderen Studien Verwendung fand.^{222,223}

Außerdem wurden die Patienten nach und vor jeder Infusionstherapie bezüglich der möglichen Nebenwirkungen siehe Kapitel 1.5.1.3.3 (Seite 25) befragt.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden anhand eines modifizierten PROCAM-Risiko-Scores² definiert. Hierzu zählen: Alter > 65 Jahren, männliches Geschlecht, Hyperlipidämie, arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Familienanamnese für ein kardiovaskuläres Ereignis. Da bei den meisten Patienten die Familienanamnese nicht bekannt bzw. nicht erfasst worden war, wurde diese Größe nicht berücksichtigt.

Der Abbruch der Gehstrecke durch einen anderen Grund als die Claudicatio war ein Ausschlusskriterium für diese Studie. Auch wenn die Erkrankungen bei den Patienten dieses Versuchs keine Limitierung der Gehstrecke bewirkten, wurden sie der

Vollständigkeit halber aufgelistet. Es handelt sich um folgende Erkrankungen: Adipositas, COPD und degenerative Gelenkserkrankungen. Zu den degenerativen Gelenkserkrankungen wurden gezählt: Z.n. Knie- bzw. Hüft-TEP, Knie- bzw. Hüftgelenksarthrose, LWS Syndrom und Z.n. Bandscheibenprolaps.

3.3 Definition der Endpunkte

Primärer Endpunkt:

Der vordefinierte primäre Endpunkt war die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke nach der vierzehntägigen Infusionstherapie mit vasoaktiven Substanzen. Die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke wurde aus der schmerzfreien Gehstrecke vor und nach der Therapie berechnet (Differenz in m).

Sekundäre Endpunkte waren:

- die relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke (in %),
- schmerzfreie Gehstrecke nach der Therapie,
- die prozentuale Anzahl der Patienten, die ihre schmerzfreie Gehstrecke von vor der Therapie <100m nach der Therapie auf >100m steigern konnten,
- die Verlängerung der absoluten Gehstrecke (Differenz in m sowie relative Verlängerung in %) sowie
- die absolute Gesamtgehstrecke nach der Therapie,
- die Verbesserung von ABI und tcpO₂ und
- die Nebenwirkungen, die bei den Patienten durch die Infusionstherapie auftraten.

3.3.1 Definition des Erfolgs

Der Erfolg wurde definiert als signifikante Verlängerung der relativen Gehstrecke des Individuums um 75% im Vergleich zur Ausgangsgehstrecke durch die Impulsinfusion vasoaktiver Substanzen im Vergleich zur kontinuierlichen Infusion jeweils in Kombination mit Gehtraining.

3.4 Statistik

Sämtliche kontinuierlichen Variablen wurden mittels Kolmogorov-Smirnov auf Normalverteilung untersucht. Die normalverteilten Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und die nicht normalverteilten als Median [25. Perzentile - 75. Perzentile] dargestellt. Normalverteilte Variablen waren Alter, tcPO₂ und ABI. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden dann mit dem t-Test (zweiseitig) oder ANOVA für normalverteilte Variablen mit mehr als zwei Gruppen analysiert. Der paarige LSD T-Test wurde eingesetzt, um paarweise Vergleiche der Mittelwerte der untersuchten Parameter durchzuführen. Die Variablen schmerzfreie Gehstrecke und absolute Gehstrecke waren nicht normalverteilt und wurden mittels Man-Whitney U Test bei zwei Gruppen und mittels des Kruskal-Wallis Tests bei mehreren Gruppen auf Unterschiede untersucht. Vergleiche zwischen zwei kategorischen Variablen wurden mit dem Pearson χ^2 -Test und dem exakten Test nach Fischer untersucht.

Die stufenweise logistische Regressionsanalyse und die nichtparametrische bivariate Korrelation (Spearman-Rho-Korrelationskoeffizient) wurden genutzt um Korrelationen zu messen. Die Veränderung der schmerzfreien Gehstrecke mit dem Einfluss der initialen Gehstrecke, den Läsionscharakteristika, Vorerkrankungen und dem Infusionsmodus sollten den einzigen unabhängigen Prädiktor für die Gehstreckenverlängerung ermitteln. Die Stichprobengröße wurde so berechnet, dass eine statistische Aussagekraft von 85% für die substanzunabhängige Überlegenheit der Impulstherapie gegenüber der kontinuierlichen Therapie erreicht wurde.

Eine statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Null-Hypothese mit einem Signifikanzniveau von $P < 0.05$ abgelehnt werden konnte. Um für multiple Analysen bei einer Stichprobe zu korrigieren, wurde mittels Bonferroni (II) korrigiert. Daher wurde die statistische Signifikanz angenommen, wenn die Null-Hypothese mit einem Signifikanzniveau von $P < 0,012$ abgelehnt werden konnte. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS 21.0 durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten und Läsionscharakteristika des Gesamtkollektivs

4.1.1 Demographische Daten

Für diese Arbeit wurden 50 Patienten, die in der Inneren Abteilung des Franziskus Krankenhauses eine Infusionstherapie mit vasoaktiven Substanzen erhielten, ausgewertet. Hierbei wurden die Patienten aus der Pilotstudie sowie aus der randomisiert kontrollierten Studie zusammengefasst. Es wurden insgesamt 138 Patienten für eine kombinierte Therapie aus Gehtraining und Infusion mit Vasoaktiva gescreened. Von diesen haben 50 Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Abschlussuntersuchung erfüllt. Der genaue Ablauf der Rekrutierung mit Aufteilung in Pilotstudie und randomisiert kontrollierter Studie ist Abbildung 0 in Kapitel 3.2 zu entnehmen.

Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten aufgeteilt in Therapiearme und Therapiegruppen. Ursächlich für die höhere Fallzahl in den Therapiearmen mit PGE ist, dass der Impulsmodus, wie Abbildung 0 zu entnehmen ist, zunächst nur mit dieser Substanz getestet wurde. Erst nachdem sich überhaupt ein therapeutischer Effekt durch die Impulsgabe zeigte, wurde die Gabeform auf Pentoxifyllin erweitert.

Neben den demographischen Daten sind kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) und Begleiterkrankungen aufgelistet. Die Begleiterkrankungen wurden unterteilt in „andere Ausprägungsorte“ der Atherosklerose und möglicherweise die Gehfähigkeit einschränkende Erkrankungen. Diese Erkrankungen wurden in Summe aller relevanten Begleiterkrankungen zusammengefasst (siehe Legende der Tabelle).

Parameter	Therapiearm				Therapiegruppe	
	PGE cont.	PGE impuls	PTX cont.	PTX impuls	Continuum	Impuls
Fallzahl	14	15	11	10	25	25
Geschlecht m/w	8/6 (57,1%/42,9%)	11/4 (73,3%/26,7%)	9/2 (81,8%/18,2%)	7/3 (70%/30%)	17/8 (68%/32%)	18/7 (72%/28%)
Alter in Jahren	67,4 ± 7,6	69,9 ± 10,1	69,8 ± 5,1	64,6 ± 7,4	68,48 ± 6,6	67,8 ± 9,3
<u>Stadium nach Fontaine</u>						

IIb	13 (92,9%)	15 (100%)	11 (100%)	10 (100%)	24 (96%)	25(100%)
IV	1 (7,1%)	0	0	0	1 (4%)	0
<u>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</u>						
Anzahl kumuliert	3,9 ± 0,9	4,0 ± 1,0	4,6 ± 0,7	4,5 ± 1,0	4,2 ± 0,9	4,2 ± 1,0
2 CVRF (%)	0	2 (13,3%)	0	0	0	2 (8%)
3 CVRF (%)	5 (35,7%)	1 (6,7%)	0	2 (20%)	5 (20%)	3 (12%)
4 CVRF (%)	6 (42,9%)	8 (53,3%)	6 (54,5%)	2 (20%)	12 (48%)	10 (40%)
5 CVRF (%)	2 (14,3%)	3 (20%)	4 (36,4%)	5 (50%)	6 (24%)	8 (32%)
6 CVRF (%)	1 (7,1%)	1 (6,7%)	1 (9,1%)	1 (10%)	2 (8%)	2 (8%)
Diabetes mellitus	5 (35,7%)	5 (33,3%)	5 (45,5%)	4 (40%)	10 (40%)	9 (36%)
Arterieller Hypertonus	14 (100%)	15 (100%)	11 (100%)	10 (100%)	25 (100%)	25(100%)
Hyperlipidämie	12 (85,7%)	15 (100%)	11 (100%)	10 (100%)	23 (92%)	25(100%)
Nikotinabusus aktuell	7 (50%)	5 (33,3%)	5 (45,5%)	8 (80%)	12 (48%)	13 (52%)
Nikotinabusus anamnestisch	5 (35,7%)	6 (40%)	3 (27,3%)	2 (20%)	8 (32%)	8 (32%)
<u>Andere Ausprägungsorte der Atherosklerose</u>						
Myokardinfarkt, KHK	7 (50%)	7 (46,7%)	4 (36,4%)	4 (40%)	11 (44%)	11(44%)
CAVK	4 (28,6%)	4 (26,7%)	10 (90,9%)	7 (70%)	14 (56%)	11 (44%)
Z.n. Apoplex	2 (14,3%)	0	4 (36,4%)	1 (10%)	6 (24%)	1 (4%)
<u>Begleiterkrankungen</u>						
Adipositas	4 (28,6%)	5 (33,3%)	3 (27,3%)	4 (40%)	7 (28%)	9 (36%)
COPD	2 (14,3%)	4 (26,7%)	4 (36,4%)	3 (30%)	6 (24%)	7 (28%)
Degenerative Gelenkserkrankung	4 (28,6%)	2 (13,3%)	2 (18,2%)	0	6 (24%)	2 (8%)
Summe aller relevanten Begleiterkrankungen **	3,5 ± 1,1	3,4 ± 0,8	3,7 ± 1,1	3,5 ± 1,2	3,5 ± 1,1	3,4 ± 1,0

Tabelle 1: Demographische Daten der 50 Patienten. Zu Relevante Erkrankungen** gehören alle die Gefähigkeit möglicherweise beeinträchtigenden Erkrankungen, die im Patientengut vertreten waren: COPD, Adipositas, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, Osteoporose, degenerative Veränderungen der LWS, Spondylodese, Z.n. Hüft- und Knie- TEP, Z.n. Bandscheibenprolaps, periphere Polyneuropathie, Depression, Herzinsuffizienz, und Aortenklappenstenose. Die Aufteilung in Therapiearme ist bezogen auf die applizierte Substanz, wohingegen in der Aufteilung nach Therapiegruppe die Therapiearme zusammengefasst wurden und substanzunabhängig nur nach Infusionsmodus: Impuls bzw. Continuum unterschieden wird.

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass dieses multimorbide Patientenkollektiv die typischen Charakteristika einer Population mit fortgeschrittener pAVK erfüllt.^{4,38,224} In dieser Arbeit waren überwiegend Männer, und das Durchschnittsalter lag bei ca. 68 Jahren. In diesem Patientenkollektiv waren vornehmlich Patienten mit einem Stadium IIb und ein

Patient mit Stadium IV. Dieser Patient befand sich eigentlich im oben definierten komplizierten Stadium II und das Ulkus war kurz vor der Abheilung. Außerdem hatte das Patientenkollektiv, typisch für Patienten mit pAVK, eine hohe Anzahl an CVRF. Zusammenfassend lässt sich aus der Tabelle entnehmen, dass sowohl bezogen auf Geschlechterverteilung, Alter, Krankheitsstadium und Anzahl der CVRF weitestgehend eine Gleichverteilung zwischen den Therapiegruppen vorlag.

Entsprechend den typischen Charakteristika einer systemischen Atherosklerose wiesen viele Patienten weitere Ausprägungsorte neben der pAVK auf. Die Verteilung der unterschiedlichen Ausprägungsorte weicht nur geringfügig zwischen den Therapiegruppen ab. In der Continuumgruppe gab es 12% (56% vs. 44%) mehr Patienten, die an einer CAVK litten. Dementsprechend war in dieser Gruppe die Anzahl der Patienten höher, die bereits einen Apoplex erlitten hatten.

Neben den Risikofaktoren und der Atherosklerose wiesen die Patienten des Gesamtkollektivs noch weitere gravierende Morbiditäten auf. Folgende, möglicherweise die Gehfähigkeit limitierende Erkrankungen, waren im Patientenkollektiv vertreten: Adipositas, COPD und degenerative Gelenkserkrankungen. Zu den degenerativen Gelenkserkrankungen wurden gezählt: Z.n. Knie- bzw. Hüft-TEP, Knie- bzw. Hüftgelenksarthrose, LWS Syndrom und Z.n. Bandscheibenprolaps. Bei diesen Erkrankungen gab es geringe Unterschiede zwischen den Gruppen. In der Impulsgruppe waren 8% mehr Patienten, die an einer Adipositas litten, dafür waren in der Continuumgruppe 16% mehr Patienten, die an einer degenerativen Gelenkserkrankung erkrankt waren.

Darüber hinaus litten alle Patienten an weiteren Erkrankungen. Hierzu zählten unter anderem Z.n. Tumorerkrankungen oder Niereninsuffizienz als häufigste. Da diese Erkrankungen allerdings keinen Einfluss auf die pAVK oder die Gehstrecke haben sollten, wurden diese hier nicht weiter aufgelistet. Die für die Gehstrecke bzw. die für das Ausmaß der pAVK an sich relevanten Erkrankungen wurden unter „relevante Erkrankungen“ zusammengefasst. Hierzu gehörten COPD, Adipositas, arterieller Hypertonus, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, Osteoporose, degenerative Veränderungen der LWS, Spondylodese, Z.n. Hüft- und Knie- TEP, Z.n. Bandscheibenprolaps, periphere Polyneuropathie, Depression, Herzinsuffizienz, und Aortenklappenstenose. Die Summe aller relevanten Erkrankungen war zwischen den Gruppen annähernd gleich.

Zusammenfassend war das Patientenkollektiv der Gruppen Impuls und Continuum ähnlich morbide.

4.1.2 Charakterisierung der Läsionen

Da Lokalisation und Schwere der Läsionen einen Einfluss auf Therapieerfolg, Prognose und Klinik haben, werden diese Charakteristika der Läsionen in Tabelle 2 beschrieben. Eine Einschätzung von arteriellen Verschlussprozessen kann durch die TASC-Klassifikation vorgenommen werden. In dieser Arbeit wurde diese für den femoropoplitealen Bereich verwendet. Bis auf die A. Poplitea wird die Unterschenkelachse bei dieser Einteilung nicht mitberücksichtigt. Deshalb erfolgte eine weitere Einteilung nach Etage der pAVK. Hierbei wurde unterschieden in Oberschenkel- (OS), Unterschenkel- (US) und Mehretagentyp. Außerdem wurde die Anamnese der Patienten auf eine invasive Vorbehandlung der pAVK erfasst. Dies ist deshalb so wichtig, weil die Anzahl der Vorbehandlung eine Aussage darüber trifft, wie erschöpft die einzelnen Therapiemaßnahmen bei den Patienten bereits sind.

Parameter	Therapiearm				Therapiegruppe	
	PGE cont.	PGE impuls	PTX cont.	PTX impuls	Continuum	Impuls
Fallzahl	14	15	11	10	25	25
<u>TASC Klassifikation</u>						
TASC A	1 (7,1%)	2 (13,3%)	1 (9,1%)	0	2 (8%)	2 (8%)
TASC B	3 (21,4%)	2 (13,3%)	2 (18,2%)	2 (20%)	5 (20%)	4 (16%)
TASC C	5 (35,7%)	7 (46,7%)	4 (36,6%)	5 (50%)	9 (36%)	12 (48%)
TASC D	4 (28,6%)	2 (13,3%)	2 (18,2%)	1 (10%)	6 (24%)	3 (12%)
Femoropoliteale Achse frei/ Unterschenkel verschlossen	0	1 (6,7%)	1 (9,1%)	1 (10%)	1 (4%)	2 (8%)
TASC fehlend	1 (7,1%)	1 (6,7%)	1 (9,1%)	1 (10%)	2 (8%)	2 (8%)
Stenose	3 (21,4%)	2 (13,3%)	3 (27,3%)	1 (10%)	6 (24%)	3 (12%)
Okklusion	11 (78,6%)	13 (86,7%)	8 (72,7%)	9 (90%)	19 (76%)	22 (88%)
<u>Zielbein</u>						
einseitig	3 (21,4%)	3 (20%)	1 (9,1%)	3 (30%)	4 (16%)	6 (24%)

beidseits	11 (78,6%)	12 (80%)	10 (90,9%)	7 (70%)	21 (84%)	19 (76%)
<u>Etage</u>						
OS	6 (42,9%)	5 (33,3%)	8 (72,7%)	3 (30%)	14 (56%)	8 (32%)
US	0	1 (6,7%)	1 (9,1%)	1 (10%)	1 (4%)	2 (8%)
Mehretagen	8 (57,1%)	9 (60%)	2 (18,2%)	6 (60%)	10 (40%)	15 (60%)
<u>Z. n. Therapie</u>						
PTA	9 (64,3%)	10 (66,7%)	8 (72,7%)	4 (40%)	17 (68%)	14 (56%)
Bypass OP	2 (5%)	0	1(2%)	3 (7%)	3 (12%)	6 (24%)
Stammzell- transplantation	1 (7,1%)	0	2 (18,2%)	2 (20%)	3 (12%)	2 (8%)

Tabelle 2: Charakteristika der Läsionen der 50 Patienten

Aus Tabelle 2 wird ersichtlich, dass es sich trotz der klinischen Einteilung in ein Stadium IIb um eine sehr schwere Form der pAVK mit einer TASC-Klassifizierung C oder D sowie größtenteils Okklusionen handelt und von der Claudicatio meistens beide Beine betroffen waren. Ein Grund dafür war, dass die Patienten bereits austerapiert waren und die Infusionstherapie die letzte therapeutische Option darstellte.

In der Einteilung nach TASC-Klassifikation zeigte sich zwischen den Gruppen kein Unterschied. Bei 4 Patienten (16%) konnte keine TASC Klassifizierung vorgenommen werden, da keine Bilder einer angiographischen Untersuchung vorlagen. In der Impulsgruppe gab es 12% (76% vs. 88%) mehr Okklusionen als in der Continuumgruppe. Im Gegenzug dazu waren in der Continuumgruppe 8% (85% vs. 76%) mehr Patienten mit einer pAVK beidseits als in der Impuls-Gruppe. Bei der Schwere der Läsionen handelte es sich offensichtlich um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen den Gruppen.

Die Mehrzahl des gesamten Patientenkollektivs war an einem Mehretagentyp mit betroffener Oberschenkel- (OS) und Unterschenkelachse (US) erkrankt. In der Impuls-Gruppe waren 20% mehr Patienten mit einer Mehretagen pAVK im Vergleich zur Continuumgruppe. Zusammenfassend fanden sich in der Impuls-Gruppe mehr Patienten, die zusätzlich zur femoropoplitealen Läsion eine weitere im Unterschenkel aufwiesen.

Des Weiteren wurde die Anzahl der jeweils vorangegangenen invasiven Therapien betrachtet. In der Continuumgruppe gab es 12% mehr Patienten mit einer PTA in der Anamnese als in der Impuls-Gruppe. Dafür waren in der Impulsgruppe 12% mehr Bypass Operationen als in der Continuumgruppe. Die Anzahl der Stammzell-

transplantationen war insgesamt gering und ist fast ausgewogen zwischen den Gruppen.

Es lässt sich zusammenfassen, dass sowohl die Aufteilung der TASC-Klassifikation als auch die Anzahl der invasiven Therapien in beiden Therapiegruppen ausgeglichen war. Allerdings unterschied sich die Anzahl der Patienten, die sowohl im OS als auch im US atherosklerotische Läsionen aufwiesen, wobei mehr Patienten mit diesem Mehr-etagentyp in der Impulsgruppe waren. Somit handelt es sich um eine erfolgreiche Randomisierung.

4.1.3 Charakterisierung der funktionellen und apparativen angiologischen Parameter vor Therapie

Die angiologischen Parameter sind Ausdruck für die Schwere einer pAVK. Diese wiederum hat Einfluss auf Therapieerfolg, Klinik und Prognose der pAVK. Deswegen wurden die Ausgangswerte der angiologischen Parameter in Tabelle 3 auf Unterschiede zwischen den Therapiearmen und zwischen den Therapiegruppen aufgelistet.

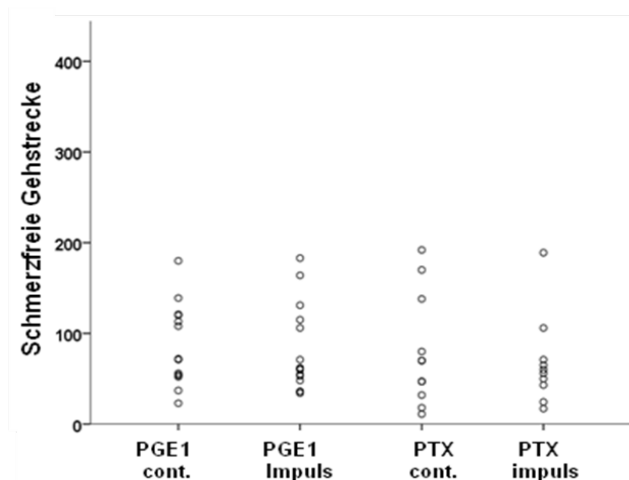
Parameter	Therapiearm				Therapiegruppe	
	PGE cont.	PGE impuls	PTX cont.	PTX impuls	Continuum	Impuls
Fallzahl	14	15	11	10	25	25
Median <u>schmerzfreie</u> Gehstrecke in m	71,50 [53,50 – 120,25]	61,00 [48,00 - 115,00]	70,00 [32,00 – 138,00]	58,00 [38,35 – 79,75]	70,00 [47,00 - 120,50]	60,00 [45,50 – 106,00]
Gesamtes Kollektiv: 61,5m [47,0m - 113,5m]						
Signifikanzniveau p <u>schmerzfreie</u> Gehstrecke	0,652		0,809		0,600	
Median <u>absolute</u> Gehstrecke	121,00 [68,25 – 170,25]	92,00 [75,00 – 168,00]	87,00 [74,00 – 86,00]	109,00 [82,00 – 188,00]	97,00 [71,00 – 176,5]	95,00 [79,00 – 178,50]
Gesamtes Kollektiv: 97,0m [74,5m – 175,0m]						
Signifikanzniveau p <u>absolute</u> Gehstrecke	0,813		0,766		0,944	
Mittelwert ABI	0,71 ± 0,18	0,79 ± 0,29	0,75 ± 0,27	0,62 ± 0,15	0,73 ± 0,22	0,72 ± 0,25
Gesamtes Kollektiv: 0,72 ± 0,23						

Signifikanzniveau p ABI	0,621		0,197		0,627	
Anzahl	11	10	11	9	22	19
Mittelwert tcPO ₂ in mmHg	39 ± 14	41 ± 12	42 ± 11	41 ± 11	40 ± 13	41 ± 11
	Gesamtes Kollektiv: 40 ± 11					
Signifikanzniveau p tcPO ₂	0,654		0,882		0,855	

Tabelle 3: Angiologische Endpunkte aller Therapiegruppen vor Therapie (Ausgangswerte)

Die schmerzfreie Gehstrecke des gesamten Patientenkollektivs vor Therapie war 61,5m [47,0m - 113,5m] lang. Dies entspricht einem schweren Stadium IIb. Die absolute Gehstrecke des gesamten Patientenkollektivs vor Therapie betrug 97,0m [74,5m – 175,0m]. Der ABI lag im Mittel bei 0,72, was dem einer typischen pAVK entspricht. Die große Standardabweichung entsteht durch Patienten, die aufgrund einer Mediasklerose einen ABI >1,4 hatten.^{3,93} Der tcPO₂ wurde aufgrund eines zeitweise bestehenden technischen Geräteausfalls nicht bei dem gesamten Patientenkollektiv gemessen, daher war die Patientenanzahl nicht vollständig und wurde extra aufgelistet. Ein Mittelwert von 40 mmHg entspricht den Werten von Patienten mit einer pAVK.¹⁰⁵ Die Ausgangswerte der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke, des ABI und des tcPO₂ zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen und Therapiegruppen. Somit zeigt sich auch hier, dass die Randomisierung erfolgreich war. Außerdem wird bestätigt, dass es sich bei dem Patientenkollektiv um Patienten mit einer schweren pAVK handelt.

A



B

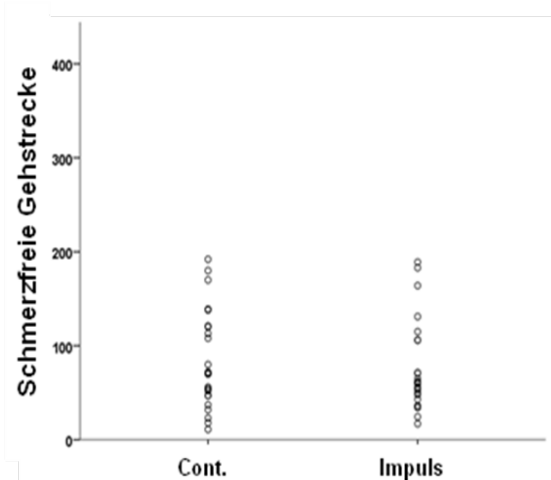


Abbildung 1: Schmerzfreie Gehstrecke (in m) vor Therapie im Gesamtkollektiv aufgeteilt nach (A) Therapiearm, substanzunabhängig nach (B) Therapiegruppe.

Dass die schmerzfreie Gehstrecke zwischen den Therapiegruppen und Therapiearmen ähnlich verteilt war, wird auch aus der Abbildung 1 mit den Abbildungen A und B deutlich. Aus der Abbildung wird außerdem ersichtlich, dass die schmerzfreie Gehstrecke innerhalb der Therapiegruppen und Therapiearme stark variierte, wobei ein Großteil der Patienten eine sehr niedrige Ausgangsgehstrecke mit <100m hatte. Zusammenfassend waren die Ausgangswerte der angiologischen Parameter vor Therapie je zwischen Therapiearmen und Therapiegruppen vergleichbar.

Resümierend waren, wie aus obigen Tabellen ersichtlich, sowohl die demographischen Daten wie auch die Läsionscharakteristika und die angiologischen Parameter ausgewogen zwischen den Therapiegruppen und Therapiearmen verteilt. Somit handelt es sich um ein gut randomisiertes Patientenkollektiv. Inwieweit doch einzelne Größen neben dem Infusionsmodus einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnten, wird in Kapitel 4.5 bearbeitet.

4.2 Einfluss des Infusionsmodus auf die Änderung der Gehstrecke sowie der apparativen angiologischen Parameter

Für die Patienten ist vor allem die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke entscheidend. Deswegen wurde diese, um den Einfluss des Infusionsmodus zu bestimmen, untersucht. Im Folgenden wurde sowohl die Differenz der schmerzfreien Gehstrecke als auch die relative Verlängerung (in %) berechnet und die schmerzfreie Gehstrecke nach der Therapie gemessen. Insbesondere halten wir hierbei die relative Verlängerung für wichtig, da die Ausgangsgehstrecken der Patienten sehr stark variierten.

Weiterhin wurde in Tabelle 4 untersucht, ob sich die angiologischen Parameter im Verlauf unter Therapie innerhalb der Therapiearme/ Therapiegruppen signifikant verändert haben, und ob die Differenzen und relativen Änderungen der angiologischen Parameter sich zwischen den jeweiligen Therapiearmen/Therapiegruppen signifikant unterschieden.

Parameter	Therapiearm				Therapiegruppe	
	PGE cont.	PGE impuls	PTX cont.	PTX impuls	Continuum	Impuls
Fallzahl	14	15	11	10	25	25
Differenz schmerzfreie Gehstrecke in Metern	12,00 [-8,00 – 31,50]	72,00 [33,00 – 139]	5,00 [-5,00 – 29,00]	39,50 [16,20 – 75,00]	11,00 [-6,50 – 27,00]	46,00 [28,00 – 125,00]
Signifikanzniveau Differenz schmerzfreie Gehstrecke #	0,096	0,001	0,20	0,008	0,037	< 0,0001
Signifikanzniveau Differenz schmerzfreie Gehstrecke \$	0,001		0,038		<0,0001	
Relative Verlängerung schmerzfreie Gehstrecke in %	17,5 [-8,3 - 37,7]	91,7 [58,1 - 227,9]	16,7 [-4,7 - 61,7]	80,9 [37,6 - 169,7]	16,7 [-6,6 – 45,4]	88,7 [52,1 – 174,8]
Signifikanzniveau relative Verlängerung schmerzfreie Gehstrecke \$	0,002		0,041		<0,0001	
Schmerzfreie Gehstrecke nach Therapie in m	91,5 [64,5 – 148,75]	140,0 [98,0 – 229]	76,0 [48,0 – 117,0]	97,5 [65,8 – 143,3]	80,0 [56,0 – 139,5]	120,0 [86,5 – 194,5]
Signifikanzniveau Schmerzfreie Gehstrecke #	0,096	0,001	0,20	0,008	0,037	< 0,0001
Signifikanzniveau Schmerzfreie Gehstrecke \$	0,052		0,341		0,038	
Verbesserung des Stadiums	0	4 (26,7%)	1 (9,1%)	1 (10%)	1 (4%)	5 (20%)
Signifikanzniveau Verbesserung des Stadiums #	0,371	0,046	0,317	0,371	0,18	0,025
Signifikanzniveau Verbesserung des Stadiums \$	0,234		0,973		0,085	
Differenz absolute Gehstrecke in Metern	43,00 [16,50 – 63,50]	92,00 [57,00 – 153,00]	27,00 [-6,00 – 63,00]	31,00 [26,00 – 89,50]	35,00 [14,00 – 57,00]	87,00 [28,00 – 141,75]
Signifikanzniveau Differenz der absoluten Gehstrecke #	0,02	0,001	0,026	0,008	0,001	< 0,0001
Signifikanzniveau Differenz absolute Gehstrecke \$	0,006		0,224		0,003	
Relative Verlängerung absolute Gehstrecke in %	37,8 [10,7 – 67,8]	98,4 [53,1 – 250,0]	18,9 [-7,7 – 72,4]	35,1 [15,1 – 145,8]	27,5 [10,3 – 68,4]	80,9 [31,0 – 189,8]
Signifikanzniveau relative Verlängerung absolute Gehstrecke \$	0,009		0,210		0,004	
Absolute Gehstrecke nach Therapie in m	154,5 [115,0 – 222,8]	202,0 [113,0 – 369,0]	150,0 [88,0 – 177,0]	175,0 [100,0 – 219,0]	150,0 [108,0 – 203,5]	201,0 [111,5 – 282,5]
Signifikanzniveau absolute Gehstrecke #	0,020	0,001	0,026	0,008	0,001	< 0,0001

Signifikanzniveau absolute Gehstrecke \$	0,198	0,417	0,107
--	-------	-------	-------

Tabelle 4a: Änderung der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke nach Therapie. #: Signifikanzniveau innerhalb der Therapiearme bzw. Therapiegruppe; \$: Signifikanzniveau zwischen den jeweiligen Therapiearmen bzw. zwischen den Therapiegruppen.

Es wurde bewusst darauf verzichtet, ein Signifikanzniveau der relativen Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke innerhalb der Therapiearme/Therapiegruppen (#) anzugeben. Der Grund hierfür war, dass anhand des Signifikanzniveaus der Differenz der schmerzfreien Gehstrecke hinreichend eine Änderung innerhalb der Gruppen aufgelistet wurde.

4.2.1 Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke

Aus Tabelle 4 wird ersichtlich, dass es sich um eine konstant ausgeprägte Verbesserung aller gemessenen Parameter der schmerzfreien Gehstrecke im Impulsmodus handelt, und die Impulstherapie somit der kontinuierlichen Infusion überlegen ist.

Im Einzelnen haben sich die Differenzen der schmerzfreien Gehstrecke der Patienten innerhalb der Therapiearme in beiden Substanzklassen mit Impulsgabe signifikant verlängert (PGE impuls: $p=0,001$; PTX impuls: $p=0,008$). Innerhalb der Therapiearme mit Continuumgabe hat sich die Differenz der schmerzfreien Gehstrecke nicht signifikant verlängert (PGE cont.: $p=0,096$; PTX cont.: $p=0,2$). Vergleicht man nun die Therapiearme miteinander, ist die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke (als Differenz) in den Therapiearmen mit Impulsmodus (PGE: $p=0,001$; PTX: $p=0,038$) länger im Vergleich zu den Armen mit Continuummodus.

In den substanzunabhängigen gepoolten Gruppen zeigt sich ebenfalls die Überlegenheit des Impulsmodus bezüglich der der Differenz der schmerzfreien Gehstrecke (Continuum: $p=0,037$; Impuls: $p<0,0001$). Dieser Vorteil des Impulsmodus war in den gepoolten Gruppen mit größerer Patientenzahl war höchst signifikant ($p<0,0001$). Diese Daten legen nahe, dass die innovative Impulstherapie der konventionellen kontinuierlichen Therapie unabhängig von der vasoaktiven Substanz bezogen auf die Differenz der schmerzfreien Gehstrecke deutlich überlegen war. Veranschaulicht wird dies an Abbildung 2.

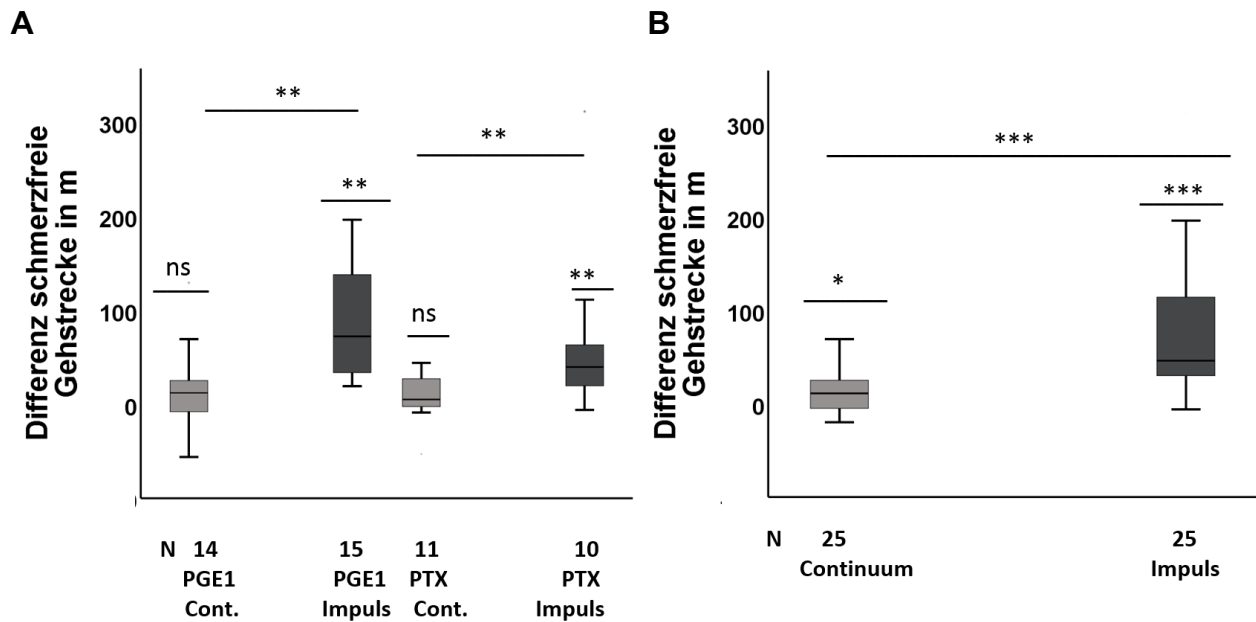


Abbildung 2: Differenz der schmerzfreien Gehstrecke aufgeteilt nach (A) Therapiearmen und (B) Therapiegruppen. Bezug im Text, siehe oben.

Analog zur Differenz der schmerzfreien Gehstrecke war erwartungsgemäß auch die relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke zwischen den Therapiearmen signifikant (PGE: $p=0,002$) unterschiedlich. Wobei wiederum der Impulsmodus dem Continuummodus signifikant überlegen war. Substanzunabhängig ist der Unterschied zu Gunsten des Impulsmodus erwartungsgemäß höchst signifikant ($p<0,0001$). Zur Veranschaulichung wurden die Unterschiede der relativen Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke zwischen Therapiegruppen und Therapiearmen im Boxplot Diagramm in Abbildung 3 (siehe unten) abgebildet. Es zeigt sich, dass es sich um eine konsistent ausgeprägte Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke im Impulsmodus handelt.

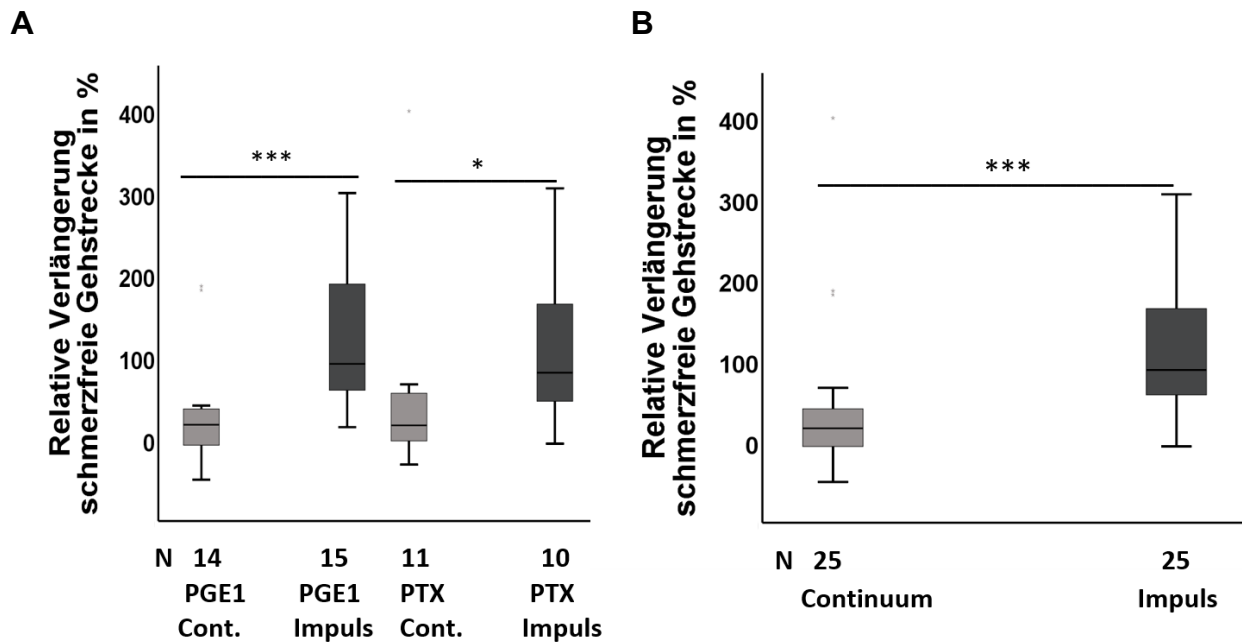


Abbildung 3: Relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke aufgeteilt nach (A) Therapiearmen und (B) nach Therapiegruppen. Siehe im Text oben.

Bei der Betrachtung der schmerzfreien Gehstrecke nach der Therapie in Metern zeigt sich, dass die schmerzfreie Gehstrecke innerhalb der Substanzklassen im Impuls-Modus im Vergleich zur Gehstrecke vor der Therapie signifikant verlängert wurde (PGE impuls: $p < 0,001$; PTX impuls: $p = 0,008$), wohingegen sich im Continuummodus keine signifikante Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke zeigte (PGE cont.: $p = 0,096$; PTX cont.: $p = 0,20$). Hierbei zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Infusionsmodi (PGE $p = 0,052$; PTX $p = 0,341$). Es zeigt sich jedoch in der PGE1 Gruppe ein Trend ($p = 0,052$), dass die Gehstrecke nach der Therapie im Impulsmodus länger ist als in der Gruppe mit kontinuierlicher Infusionstherapie. Gepoolt substanzunabhängig konnte innerhalb der Continuumgruppe ein Trend zur schmerzfreien Gehstrecke ($p = 0,037$) und in der Impulsgruppe sogar eine höchst signifikante Verlängerung ($p < 0,0001$) gezeigt werden. Die schmerzfreie Gehstrecke in der Impulsgruppe war im Mittel nach der Therapie über 100m lang, wohingegen die schmerzfreie Gehstrecke in der Continuumgruppe weit unter 100m lag. Zu beachten bleibt, dass die schmerzfreie Gehstrecke innerhalb der Gruppen stark variiert und die Quartile dadurch weit gefächert sind. Es zeigt sich die Überlegenheit des Impulsmodus auch an der finalen schmerzfreien Gehstrecke, wenn diese gepoolt substanzunabhängig betrachtet wird.

Resümierend ist der Impulsmodus der kontinuierlichen Infusion unabhängig von der applizierten Substanz bezogen auf die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke als

Differenz in Metern als auch der relativen Gehstreckenverlängerung in % als auch der schmerzfreien Gehstrecke nach der Therapie überlegen. Der primäre Endpunkt wurde somit erreicht.

4.2.2 Stadium nach Fontaine

Das Stadium nach Fontaine ist die klinische Einteilung der Patienten nach schmerzfreier Gehstrecke. Innerhalb der PGE Impulsgruppe wurde eine signifikante ($p=0,046$) Verbesserung des Stadiums bei 26,7% ($n=4$) der Patienten erreicht. Diese Verbesserung ist allerdings nicht signifikant unterschiedlich zum Continuummodus. In den anderen Therapiearmen hat keine signifikante Verbesserung des Stadiums stattgefunden. Auch gepoolt in Therapiegruppen, unabhängig von der applizierten Substanz, gab es nur innerhalb der Impulsgruppe, allerdings nicht zwischen den Therapiegruppen, eine signifikante Verbesserung des Stadiums. Eine Verbesserung des Stadiums war nicht das Ziel oder ein sekundärer Endpunkt dieser Arbeit und müsste daher in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

4.2.3 Verlängerung der absoluten Gehstrecke

Die Differenz der absoluten Gehstrecke wurde innerhalb beider Impulsgruppen signifikant verlängert (PGE cont.: $p=0,02$; PGE impuls: $p=0,001$; PTX cont.: $p=0,026$; PTX impuls: $p=0,008$). Im Vergleich zwischen den Therapiearmen konnte nur ein Unterschied zwischen den Gruppen mit PGE1 als vasoaktiver Substanz gezeigt werden, wobei die Impulsgabe der Continuumgabe deutlich überlegen war ($p=0,006$). Gepoolt in Therapiegruppen wurde die absolute Gehstrecke im Therapieverlauf innerhalb der Therapiegruppen signifikant verlängert (Continuum: $p=0,001$; Impuls: $p<0,0001$) Im Impulsmodus war die Verlängerung der absoluten Gehstrecke konsistenterweise signifikant länger ($p=0,003$).

Bei Betrachtung der relativen Verlängerung der absoluten Gehstrecke konnte analog zur Differenz der absoluten Gehstrecke im Vergleich der Therapiearme nur ein Unterschied zwischen den Gruppen mit PGE1 als vasoaktiver Substanz gezeigt werden, wobei die Impulsgabe der Continuumgabe wiederholt überlegen war ($p=0,009$). In der PTX Gruppe bestand kein Unterschied zwischen den Infusionsmodi ($p=0,210$). Gepoolt in Therapiegruppen hat sich die Differenz der absoluten Gehstrecke sowohl innerhalb der Therapiegruppen (Continuum: $p=0,001$; Impuls: $p<0,0001$ als auch zwischen den Therapiegruppen ($p=0,003$) signifikant verlängert. Hierbei übertraf die

Impulsgabe die Continuumgabe auch an der relativen Verlängerung der absoluten Gehstrecke. Die relative Verlängerung der absoluten Gehstrecke ist zur weiteren Veranschaulichung auch in Abbildung 4 (siehe unten S. 49) abgebildet. Bei den Boxplots wird deutlich, dass die Verlängerung der absoluten Gehstrecke im Impulsmodus deutlich größer ausfällt als im Continuummodus und dass dieser Unterschied signifikant ist.

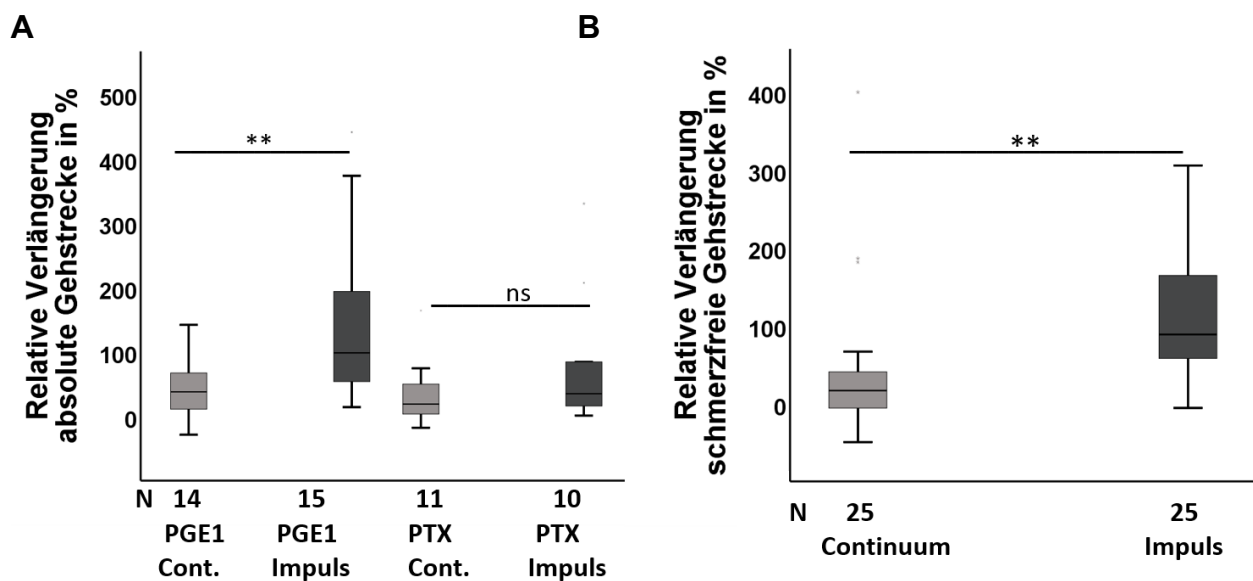


Abbildung 4: Relative Verlängerung der absoluten Gehstrecke aufgeteilt nach (A) Therapiearmen und (B) nach Therapiegruppen. Bezug im Text, siehe oben.

Betrachtet man nun absolute Gehstrecke nach der Therapie in Metern, zeigt sich, dass sich die absolute Gehstrecke in den Impulsgruppen signifikant verlängert hat (PGE cont.: $p=0,020$; PGE impuls: $p=0,001$; PTX cont.: $p=0,026$; PTX impuls: $p=0,008$). Im Vergleich konnte allerdings weder in der Einteilung nach substanzabhängigen Therapiearmen noch nach substanzunabhängigen Therapiegruppen ein eindeutig signifikanter Unterschied der absoluten Gehstrecke nach der Therapie zwischen den Infusionsmodi berechnet werden (PGE1: $p=0,198$; PTX: $p=0,417$). In der substanzunabhängigen Aufteilung ist allerdings ein Trend zu einem signifikant unterschiedlichem Ergebnis zugunsten der Impulsgruppe erkennbar ($p=0,107$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die innovative Impulsgabe einer vasoaktiven Substanz bezüglich der Verlängerung von schmerzfreier und absoluter Gehstrecke im Vergleich zur konventionellen kontinuierlichen Therapie deutlich überlegen war.

4.2.4 Änderungen der angiologischen Parameter

In Tabelle 4b sind die Änderungen der angiologischen Parameter nach der Therapie aufgelistet. Auf die Auflistung absoluter Werte von ABI und tcPO₂ wurde verzichtet, da bei diesen Surrogatparametern, wie erwartet, keine Änderung erzielt wurde.

Parameter	Therapiearm				Therapiegruppe	
	PGE cont.	PGE impuls	PTX cont.	PTX impuls	Continuum	Impuls
Fallzahl	14	15	11	10	25	25
Differenz ABI	0,004 ± 0,089	-0,0028 ± 0,1459	0,0573 ± 0,0963	-0,0090 ± 0,10598	0,282 ± 0,9347	-0,0053 ± 0,12901
Signifikanzniveau Differenz ABI #	0,4	0,9	0,06	0,8	0,1	0,9
Signifikanzniveau Differenz ABI \$	0,887		0,148		0,302	
Anzahl	10	10	11	8	21	18
Differenz tcPO₂ in mmHg	3,9 ± 18,7	1,6 ± 8,4	-0,27 ± 10,1	0,00 ± 7,3	1,71 ± 14,58	0,89 ± 7,7
Signifikanzniveau Differenz tcPO ₂ #	0,4	0,3	0,7	0,8	0,5	0,4
Signifikanzniveau Differenz tcPO ₂ \$	0,726		0,946		0,823	

Tabelle 4b: Änderung der angiologischen Parameter nach der Therapie. #: Signifikanzniveau innerhalb der Therapiearme bzw. Therapiegruppe; \$: Signifikanzniveau zwischen den jeweiligen Therapiearmen bzw. zwischen den Therapiegruppen.

Weder ABI noch tcPO₂ wurden durch die Therapie innerhalb ihrer Gruppe signifikant verbessert. Somit konnte auch gepoolt substanzunabhängig kein Unterschied innerhalb der Therapiegruppen oder zwischen den Gruppen gezeigt werden.

4.3 Einfluss des Impulsmodus auf eine alltagsrelevante Gehstrecke

Eine schmerzfreie Gehstrecke von mindestens 100m wird für den Alltag von Experten als relevant angesehen.²²⁵ Deswegen haben wir in Tabelle 6 dargestellt, wie viele der Patienten, die vor der Therapie eine schmerzfreie Gehstrecke von unter 100m hatten, nach Therapie mehr als 100m schmerzfrei gehen konnten. Außerdem haben wir differenziert, wie viele dieser Patienten sich noch über 100m steigern konnten.

Parameter	Therapiearm				Therapiegruppe	
	PGE cont.	PGE impuls	PTX cont.	PTX impuls	Continuum	Impuls
Basis <100m	8 (57,1%)	10 (66,7%)	8 (72,7%)	8 (80%)	16 (64%)	18 (72%)
Davon nach Therapie >100m	2 (14,3%)	8 (53,3%)	0	3 (30%)	2 (8%)	11 (44%)
Signifikanzniveau	0,027		0,050		0,004	
Von <100m nach Therapie >120m	1 (7,1%)	5 (33,3%)	0	2 (20%)	1 (4%)	7 (28%)
Signifikanzniveau	0,082		0,119		0,157	
Von <100m nach Therapie >150m	1 (7,1%)	3 (20%)	0	1 (10%)	1 (8%)	4 (16%)
Signifikanzniveau	0,316		0,283		0,389	

Tabelle 5: Verbesserung der schmerzf freien Gehstrecke von unter 100m auf über 100m bzw. 120m bzw. 150m.

Aus Tabelle 5 wird ersichtlich, dass die Anzahl der Patienten mit einer Gehstrecke <100m (N= 34) zwischen den Therapiearmen und Therapiegruppen ungefähr gleich verteilt war. Es wird deutlich, dass in den beiden Therapiearmen mit Impulsmodus im Vergleich zum Continuummodus signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der schmerzf freien Gehstrecke >100m erreichten (PGE1: p=0,027; PTX: p=0,050). Dieser Unterschied zu Gunsten des Impulsmodus zeigt sich unabhängig der applizierten Substanz in den Therapiegruppen noch deutlicher (p=0,004). Zusammenfassend war der Impulsmodus vasoaktiver Substanzen zur Therapie der pAVK bezüglich der Verbesserung der schmerzf freien Gehstrecke auf >100m dem Continuummodus deutlich überlegen.

Eine posttherapeutische Gehstrecke von über 120m bzw. über 150m bei einer Ausgangsgehstrecke <100m erreichten nur wenige Patienten. Bezüglich der Anzahl der Patienten, die diese Gehstrecke nach der Therapie überschritten, bestand kein Unterschied zwischen den Infusionsmodi.

Diese Daten zeigen, dass sich durch die Impulstherapie nicht nur die individuelle Gehstrecke der Patienten verlängert hat, sondern auch trotz sehr niedriger Ausgangsgehstrecke mehr Patienten unter Impulstherapie die klinisch relevante Gehstrecke von >100 m erreichen konnten. Da die Länge der Gehstrecke außerdem einen positiven Effekt auf die Lebensqualität hat ²⁰, wird sich die Lebensqualität dieser

Patienten wahrscheinlich verbessert haben. Dies müsste allerdings in folgenden Studien mit Fragebögen verifiziert werden.

4.4 Einfluss des Infusionsmodus auf die prozentuale Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke

Wie in Tabelle 3 und Abbildung 1 gezeigt, wies die schmerzfreie Gehstrecke innerhalb unseres Patientenkollektivs eine große Varianz auf. Wie vorher erläutert wird eine schmerzfreie Gehstrecke von mindestens 100m als relevant betrachtet. Bei einer mittleren Ausgangsgehstrecke von ungefähr 60m, musste eine ungefähre Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke um 75 % angenommen werden, damit die essentielle Gehstrecke von etwa 100m erreicht wird. Deswegen wurde in folgender Tabelle dargestellt, wie viele Patienten mindestens eine Gehstreckenverlängerung um 75% hatten. Aus unserer klinischen Erfahrung nehmen wir außerdem an, dass eine Gehstreckenverlängerung um 75% von den Patienten auch subjektiv zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen könnte und auch als Gehstreckenverlängerung subjektiv wahrgenommen wird. In Tabelle 6 wurde dargestellt, wie viel Prozent der Patienten mindestens eine Verbesserung der Gehstrecke um 75% in den jeweiligen Therapiearmen und Therapiegruppen erreichten.

Parameter	Therapiearm				Therapiegruppe	
	PGE cont.	PGE impuls	PTX cont.	PTX impuls	Continuum	Impuls
Fallzahl	14	15	11	10	25	25
Verlängerung <u>schmerzfreie</u> Gehstrecke 75%	2 (14,3%)	10 (66,7%)	1 (9,1%)	7 (70%)	3 (12%)	(68%)
Signifikanzniveau Verlängerung schmerzfreie Gehstrecke 75%	0,016		0,016		<0,0001	

Tabelle 6: Anzahl der Patienten, die eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke um 75% erreicht haben

Aus Tabelle 6 wird ersichtlich, dass in den Therapiearmen mit Impuls-Gabe mehr Patienten eine Gehstreckenverlängerung um mindestens 75% erreichten als in den jeweiligen Therapiearmen mit kontinuierlicher Gabe ($p=0,016$). Substanzunabhängig zeigte sich erwartungsgemäß, dass der Unterschied höchst signifikant ist ($p<0,0001$),

wobei der Impulsmodus dem Continuummodus überlegen ist. Zusammenfassend bewirkt die Impulstherapie von vasoaktiven Substanzen im Vergleich zur Continuumtherapie bei signifikant mehr Patienten eine Verlängerung der Gehstrecke um mindestens 75%. Und diese Gehstreckenverlängerung wird bei den Patienten nach der Impulstherapie auch subjektiv als Verbesserung wahrgenommen.

4.5 Einflussgrößen auf die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke

Da es Ziel dieser Arbeit war, den Impulsmodus als mögliche Alternative zur kontinuierlichen Infusionstherapie herauszuarbeiten, wurde der Einfluss vom Impulsmodus und von anderen Einflussvariablen auf die Differenz der schmerzfreien Gehstrecke und die relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke multivariat analysiert. Zu diesen möglichen Parametern gehören zum einen die schmerzfreie Ausgangsgehstrecke, sowie die applizierte Substanz, außerdem die Charakteristika der Läsionen und die relevanten Erkrankungen der Patienten. Folgende Größen wurden untersucht:

- Infusionsmodus (Zielvariable)
- Ausgangsgehstrecke
- Applizierte Substanz

- Einfluss von möglicherweise relevanten Erkrankungen
 1. Summe relevanter Begleiterkrankungen
 2. Degenerative Gelenkserkrankungen
 3. Adipositas
 4. COPD

- Einfluss der Läsionscharakteristika
 1. Etage der pAVK
 2. Beidseitige oder einseitige pAVK
 3. Stenose bzw. Okklusion

In der folgenden Tabelle 7 wird der Korrelationskoeffizient dieser möglichen Einflussgrößen auf die Differenz der schmerzfreien Gehstrecke und relativen Gehstreckenverlängerung dargestellt.

Parameter	Differenz schmerzfreie Gehstrecke		Relative Gehstreckenverlängerung	
	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
Infusionsmodus	0,560	<0,0001	0,534	<0,0001
Schmerzfreie Ausgangsgehstrecke	-0,010	0,943	-0,306	0,031
Substanz (PGE bzw. PTX)	-0,153	0,144	-0,044	0,382
<u>Patientencharakteristika</u>				
Summe relevanter Begleiterkrankungen	-0,070	0,314	-0,113	0,218
Degenerative Gelenkerkrankungen	0,060	0,676	0,132	0,360
Adipositas	0,049	0,735	0,039	0,790
COPD	-0,091	0,529	0,000	1
<u>Läsionscharakteristika</u>				
Etage	0,184	0,202	0,092	0,527
Beidseits	-0,176	0,222	-0,78	0,592
Okklusion	-0,119	0,410	-0,081	0,575

Tabelle 7: Korrelation der möglichen Einflussgrößen auf die relative und absolute Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke

Der Tabelle 7 lässt sich entnehmen, dass nur der Infusionsmodus ($p < 0,0001$) und die schmerzfreie Ausgangsgehstrecke ($p = 0,031$) mit der relativen Gehstreckenverlängerung korrelieren. Der Infusionsmodus korreliert zusätzlich auch mit der Differenz der schmerzfreien Gehstrecke ($p < 0,0001$). Alle anderen möglichen Einflussvariablen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Differenz der schmerzfreien Gehstrecke und die relative Gehstreckenverlängerung.

In der nachfolgenden Tabelle 8 werden in einer multivariaten Regressionsanalyse mittels ANOVA der Infusionsmodus und die Ausgangsgehstrecke auf Interkorrelation getestet.

Variable	beta	tau	p
Infusionsmodus	0,491	3,963	<0,0001
Schmerzfreie Ausgangsgehstrecke	0,243	1,958	0,06

Tabelle 8: Multivariate Analyse zur Identifikation des Infusionsmodus als unabhängige Variable auf den Therapieerfolg

Aus Tabelle 8 wird ersichtlich, dass der Infusionsmodus der einzige unabhängige Prädiktor für eine Gehstreckenverlängerung ist ($p < 0,0001$). Demgegenüber war die Ausgangsgehstrecke nachgeordnet und nicht signifikant ($p = 0,06$).

Es wurde gezeigt, dass der Infusionsmodus die einzige unabhängige Einflussvariable auf die Verlängerung der Gehstrecke ist. Somit konnte bewiesen werden, dass die innovative Impulstherapie der konventionellen Continuumtherapie deutlich überlegen ist. Unter der Impulstherapie mit vasoaktiven Substanzen ist nicht nur die Gehstreckenverlängerung relevant höher, sondern auch die Anzahl der profitierenden Patienten größer. Zusätzlich ist die erreichte Gehstrecke für den Patienten relevant. Hierbei war der Infusionsmodus die einzige Einflussvariable.

4.6 Nebenwirkungen

Es wurden in allen 4 Patientengruppen keine gravierenden Nebenwirkungen erfasst. Nebenwirkungen, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv durch die Medikamente PGE1 oder Pentoxifyllin hervorgerufen wurden, konnten bei 3 Patienten (6%) detektiert werden. Am häufigsten trat Schwindel und Übelkeit auf. Die Nebenwirkungen waren auf die Therapie Gruppen mit $n=2$ im Impulsmodus und $n=1$ im Continuummodus gleich verteilt.

5. Diskussion

Diese Arbeit zeigt, dass die Impulstherapie mit vierzehn Infusionsgaben von vasoaktiven Substanzen der herkömmlichen kontinuierlichen Therapie signifikant überlegen ist. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie ließ sich der eindruckliche Effekt des Impulsmodus an Patienten im Stadium IIb jeweils in Kombination mit Gehtraining belegen. In einer multivariaten Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass der Impulsmodus die einzige Einflussvariable war. Der Impulsmodus wurde mit Prostaglandin E1 und Pentoxifyllin getestet, somit konnte die Hypothese belegt werden, dass der Effekt des Impulsmodus substanzunabhängig ist und bei PGE1 sogar in der Hälfte der Dosierung zu einer signifikanten Gehstreckenverlängerung im Vergleich zum kontinuierlichen Modus führt.

Die Idee hinter dem Impulsmodus ist, dass vasodilatierende Substanzen durch eine Ischämie - Hyperämie Sequenz im Sinne eines „pharmakologischen Gehtrainings“ wirken können. In dieser Arbeit war nicht nur der Effekt der Impulsgabe auf die Gehstrecke größer, es profitierte auch ein größerer Anteil an Patienten im Vergleich zur kontinuierlichen Infusion, und eine für den Alltag relevante Gehstreckenverlängerung konnte erreicht werden. Die Impulsinfusionstherapie in Kombination mit einem Gehtraining hat für austherapierte Patienten ohne weitere Therapieoptionen in einem kurzen Therapiezeitraum eine signifikante Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke erzielt.

5.1 Das Impuls-Therapiekonzept im Vergleich zur konservativen Therapie

Das primäre Ziel aller symptomorientierten Therapien der pAVK ist die Verlängerung der Gehstrecke. Diese Arbeit zeigt, dass die Impulstherapie von vasoaktiven Substanzen einen eindrucklichen Effekt auf alle gemessenen Parameter der schmerzfreien Gehstrecke hat. In diesem Abschnitt werden die weiteren unterschiedlichen konservativen Therapieoptionen im Vergleich zur Infusionstherapie diskutiert.

Als konservative Therapieoption bei Patienten mit einer Claudicatio intermittens steht aktuell das Gehtraining zur Verlängerung der Gehstrecke im Vordergrund.^{4,109} In Studien hierzu konnte mittels Gehtraining eine Gehstreckenverlängerung von 50% bis 200% erreicht werden, die bis zu 2 Jahren anhält.⁹ Der lange Zeitraum bis zum

Wirkeintritt von 12 bis 24 Wochen, die mangelnde Compliance und die Gehfähigkeit beeinträchtigende Begleiterkrankungen sind allerdings limitierende Faktoren des Gehtrainings als Therapieoption. In Studien hierzu wurde gezeigt, dass aufgrund dieser limitierenden Faktoren nur ca. 30% der an einer pAVK erkrankten Patienten überhaupt für ein Gehtraining in Frage kommen.^{10,11,137} Auch in dieser Arbeit zeigte sich die Gehfähigkeit auf einem Laufband als limitierendes Ausschlusskriterium, wie im Kapitel 5.3 weiter diskutiert wird. Gründe für eine geringe Compliance sind, dass Patienten hinsichtlich fehlender Kenntnis die Wirkung des Gehtrainings unterschätzen, die Programme oft über 3 Monate gehen und eine Wirkung erst spät eintritt.^{140,141} Das Gehtraining dieser Arbeit war, wie im Abschnitt Methodik erörtert, kürzer als empfohlen.¹ Dadurch konnte unter anderem die Therapieadhärenz gestärkt werden.

Neben dem Gehtraining steht als konservative Therapieoption noch die medikamentöse Therapie mit vasoaktiven Substanzen zur Verfügung. Hierbei gibt es ein breites Spektrum an Substanzen, deren Wirkung kontrovers diskutiert wird. Es ist deswegen keine genaue Aussage zur Wirkung zu treffen, da die Studien zu PGE1 und Pentoxifyllin eine differente Qualität^{150,226,227} aufweisen und durch unterschiedliche Therapieregime und diagnostische Methoden^{13,228–230} oft nicht miteinander vergleichbar sind. Dementsprechend basieren die Empfehlungen der Leitlinien auf einem geringen Evidenzlevel und Empfehlungsgrad.²³¹ Die Qualität der einzelnen Studien war aufgrund unzureichender Dokumentation und Information aufgezeichneter Daten meist unklar.^{145,146} Für beide Medikamente wird in aktuellen Metaanalysen empfohlen, eine individuelle Entscheidung für den Patienten zu treffen, ob eine Therapie in Frage kommt.^{145,146}

Somit mangelt es an einer optimalen Therapie mit schnellem Wirkeintritt für austerapierte Patienten ohne Revaskularisationsoptionen. Die Idee, durch eine Kombination von Gehtraining mit vasoaktiven Substanzen den Nachteil des späten Wirkeintritts zu minimieren und die Gehstreckenverlängerung zu optimieren, gab es bereits in der Vergangenheit.^{232,233} Es konnte für PGE1 und Pentoxifyllin in Kombination mit Gehtraining in den dazu durchgeführten Studien eine bessere Wirkung in Form einer schnelleren, signifikanten und andauernden Verlängerung der Gehstrecke als durch ein singuläres Gehtraining erzielt werden.^{12-14,234} Die Idee dieser Kombinationstherapie ist allerdings nicht in größeren randomisierten Studien untersucht worden und die Studie von Scheffler et. al. wurde in den TASC Leitlinien mit der Begründung einer mangelhaften Durchführung, kleinem Patientenkollektiv und unzureichender

Charakterisierung des Kollektivs als nicht abschließend beurteilbar bewertet.^{5,13,235} In der dieser Dissertation zugrunde liegenden randomisierten, doppelblinden Studie wurde die Idee aufgenommen und mit der Annahme kombiniert, dass eine Impulsapplikation das Ergebnis durch den möglichen Wirkmechanismus der wiederholten Ischämie-Reperfusion noch weiter maximieren könnte. Die Vorteile des Therapieschemas dieser Arbeit gegenüber der herkömmlichen kontinuierlichen Therapie sind, dass eine relevante Verlängerung der Gehstrecke erzielt werden konnte, von PGE1 im Impulsmodus sogar nur die Hälfte der Dosis verabreicht wurde, 2 Wochen ein kurzer Behandlungszeitraum ist, die Therapie ambulant durchgeführt werden kann, die Behandlung nicht invasiv ist und die Nebenwirkungen minimal waren.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um die erste Studie, die den Impulsmodus untersucht hat und zeigt, dass der Impulsmodus bei der Infusion von vasoaktiven Substanzen zu einer Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke auf über 100m führte und es sich beim Impulsmodus um die einzige Einflussvariable auf die Gehstrecke unter Berücksichtigung anderer Einflussvariablen wie u.a. Ausgangsgehstrecke oder Begleiterkrankungen handelt. Hierbei war der Effekt des Impulsmodus unabhängig von der applizierten Substanz.

Nach den Daten dieser Studie ist die Impulsinfusion von vasoaktiven Substanzen eine neue Therapieoption für austerapierte schwer kranke Patienten im Stadium IIb.

5.2 Der Impulsmodus – Pathophysiologische Gesichtspunkte

Der zu Grunde liegende Wirkmechanismus vasodilatierender Substanzen ist nicht endgültig geklärt und aktuell Gegenstand weiterer Forschung. In dieser Arbeit wird nun postuliert, dass die vasoaktiven Substanzen durch eine Ischämie-Hyperämie Sequenz wirken. Es könnte generell angenommen werden, dass das Gehtraining unter anderem durch die Bildung von Kollateralen wirkt.⁵⁴ Diese Kollateralenbildung soll durch die Ischämie-Hyperämie Sequenz mit daraufhin folgenden Scherkräften aktiviert werden.^{51,52,236} Für die Infusion mit PGE konnte gezeigt werden, dass die Ischämie in den atherosklerotisch veränderten Arterien bereits Minuten nach Beginn der Infusion erfolgt.²³⁷ Da die Halbwertszeit von PGE1 nur circa 5 Minuten beträgt²³⁸, resultiert bereits wenige Minuten nach Abstellen der Infusion eine reaktive Hyperämie.²³⁹

Unter der Annahme, dass die Ischämie-Hyperämie Sequenz der entscheidende Wirkmechanismus der vasodilatierenden Substanzen ist, handelt es sich hierbei um ein

„pharmakologisches Gehtraining“, welches bereits 1990 von Scheffler²⁴⁰ beschrieben wurde. In dieser Arbeit wurde nun dieser Effekt maximiert, indem die Infusion vasoaktiver Substanzen intermittierend durchgeführt wurde. Durch den zehnminütigen Bolus mit nachfolgender 10-minütiger Pause und erneutem Bolus in einer Sequenz über 2 Stunden, soll wie beim Gehtraining eine Ischämie mit folgender Hyperperfusion in Sequenz entstehen.

Aus dieser theoretischen Überlegung zur Analogie des Wirkmechanismus von Impulsmodus und Gehtraining könnte darüber hinaus die Annahme entstehen, dass für die Wirkung des Gehtrainings neben der Ischämie-Hyperämie Sequenz auch eine physiologische Muskelarbeit notwendig ist. Denn in den pathophysiologischen Arbeiten zum Gehtraining wurden neben Scherstress auch die positiven Effekte auf Skelettmuskelmetabolismus und Funktion beschrieben, die durch die inflammationsbedingte Schädigung der Muskulatur während der körperlichen Arbeit entstehen.^{54,241–243} Diese fehlen zwar bei der Infusionstherapie, allerdings konnte auch in anderen Arbeiten, die postulierten Scherstress durch warme Bäder zu induzieren, ein positiver Effekt auf die Gehstrecke gezeigt werden.^{244–246} Somit kann man annehmen, dass es sich bei Scherstress und der darauffolgenden Ischämie-Hyperämie Sequenz um den entscheidenden Mechanismus des Impulsmodus handelt.

Dies ist der theoretische Hintergrund der Impulsinfusion und wir konnten in dieser Arbeit den positiven Effekt des Impulsmodus auf die Gehstreckenverlängerung zeigen. Die pathophysiologischen Vorgänge während der Impulsinfusion können logischerweise in dieser klinischen Arbeit nicht abschließend beurteilt werden.

5.3 Methodik

Diese Arbeit ergibt sich sowohl aus einer retrospektiv ausgewerteten Pilotstudie als auch aus einer prospektiv randomisierten Doppelblindstudie. In Abbildung 0 ist die Rekrutierung der Patienten an Hand eines Flussdiagramms verdeutlicht. Es wurde mit der Pilotstudie begonnen und der Impulsmodus wurde zunächst nur mit PGE1 getestet. Durch den zeitlich früheren Beginn der Rekrutierung in die PGE1 Gruppen erklärt sich die größere Patientenzahl in PGE Impuls und PGE Continuum. Das Studiendesign in Dosierung, Ablauf und Studienpersonal wurde nicht verändert. Durch die fehlende Verblindung und Randomisierung besteht zwar ein Unterschied zwischen der

Pilotstudie und der randomisierten Studie, aber um ein möglichst großes Patientenkollektiv auswerten zu können, wurden diese zusammengelegt.

Als primärer Endpunkt wurde die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke als Differenz in Metern definiert. Man kann davon ausgehen, dass die schmerzfreie Gehstrecke der entscheidende Parameter ist, zum einen, weil die einsetzenden Schmerzen den Patienten im Alltag, wenn er unbeobachtet ist, zum Stehenbleiben bewegen und individuelle Schmerzwahrnehmung und Motivation nicht so eine entscheidende Rolle wie bei der absoluten Gehstrecke spielen²⁴⁷, zum anderen findet die schmerzfreie Gehstrecke Verwendung in der Stadieneinteilung nach Fontaine und auch in der Einteilung der Grade der Schwerbehinderung.^{4,72}

Die randomisierte Rekrutierung der Patienten erfolgte über einen Zeitraum von fünf Jahren. Der lange Zeitraum ergab sich aus der Schwierigkeit, dass ein Großteil, der an einer pAVK erkrankten Patienten, aufgrund der Komorbiditäten oder der fortgeschrittenen pAVK nicht in der Lage war, auf einem Laufband mit 3 km/h und 12% Steigung zu laufen. Die Gehfähigkeit auf einem Laufband war das häufigste Ausschlusskriterium, was sich mit anderen Studien mit Laufbandtraining deckt.^{248,130,249} Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit (siehe Kapitel 3.1) wurden in Anlehnung an andere Studien gewählt und ergeben sich unter anderem aus der Indikation und Kontraindikationen für die Therapie mit vasoaktiven Substanzen und Gehtraining.^{9,145,146,130} In dieser Studie wurden fast nur Patienten mit einer pAVK im Stadium IIb nach Fontaine eingeschlossen. Im Stadium III besteht bereits ein Ruheschmerz und somit ist eine Abgrenzung zum Einsetzen der Schmerzen auf dem Laufband zur Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke schwierig. Außerdem stellen Stadium III und IV eine Kontraindikation für ein Gehtraining dar. Ein Patient mit Stadium IV bzw. kompliziertem Stadium II wurde trotzdem in diese Arbeit eingeschlossen. Wie in Kapitel 1.2 erläutert stellt das komplizierte Stadium II eine Sonderform dar. Das Ulkus war zum Ende der Therapie komplett ausgeheilt. In der Literatur konnte ebenfalls gezeigt werden, dass Gehtraining bei Läsionen, die durch eine Verletzung entstanden sind, zur Heilung beitragen kann.⁴²

Durch die Ein- und Ausschlusskriterien dieser Arbeit wurde ein guter Querschnitt des Patientenkollektivs mit pAVK erfasst und eine Selektionierung von weniger kranken Patienten wurde verhindert. Es handelt sich in dieser Studie um Patienten, die bereits austherapiert waren und deren letzte Chance die Gehstrecke zu verbessern in dieser Studie bestand.

PGE1 wurde als Medikament gewählt, da die vasodilatatorische Wirkung in Studien gezeigt werden konnte^{168,169} und es klinisch eine gute Wirksamkeit bei Patienten im Stadium II zeigt. Pentoxifyllin wurde als zweite Substanz gewählt, da es eine Zulassung im Stadium II gibt und ebenfalls die vasodilatatorische Wirkung eindeutig belegt ist.^{146,189} Weitere Argumente für die beiden Substanzen waren, dass diese nebenwirkungsarm sind, als Infusion verabreicht werden können und bereits Studien zur additiven Therapie mit Gehtraining existierten.^{12,13}

Die Dosierung mit PGE 60µg bzw. in der Impulsgruppe 30µg und PTX 300mg jeweils als Infusion über 2h wurde aus klinischer Erfahrung gewählt. Im Vergleich zu den meisten Studien entspricht die Dosierung von PGE1 mit 60µg dem Standard deutscher Studien.^{79,151,250} Zur Reduktion der venösen Toxizität bei schnellerer Laufrate im Impulsmodus wurde die Gesamtdosis auf 30µg halbiert. Wie im Ergebnisteil 4.2 zu sehen ist, hat interessanterweise die Hälfte der Dosis im Impulsmodus einen besseren Effekt erzielt. Es ist vorstellbar, dass durch die Hälfte der Dosis die Therapiekosten gesenkt werden können und potentiell dosisabhängige Nebenwirkungen seltener auftreten.

Die Dosierung von PTX mit 300mg ist niedrig gewählt und entspricht nicht dem Standard anderer Studien. In anderen Studien wurden beispielsweise 2 x täglich 200mg infundiert und in der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft werden Dosierungen um die 600-1200mg i.v. empfohlen.^{13,66} Da es sich um eine Pilotstudie neben dem Klinikalltag handelt, wurde jedoch die etablierte Dosierung des Franziskus Krankenhauses verwendet.

Die Impulsinfusion wurde mit einer Geschwindigkeit von 50ml/h und die kontinuierliche Infusion mit 100ml/h verabreicht. In einer Studie, die die Wirkung von 1- und 2-stündigen 60µg PGE1 Infusionen an 118 Patienten über einen Zeitraum von 4 Wochen verglich, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Wirksamkeit und Verträglichkeit der 1- und 2-stündigen Infusion mit PGE1.⁷⁹ Somit kann davon ausgegangen werden, dass die bessere Wirksamkeit des Impulsmodus nicht auf der Infusionszeit beruht.

In dieser Arbeit wurden 14 Infusionen pro Patient über einen Zeitraum von maximal 18 Tagen verabreicht. Dies ist verglichen mit anderen Studien eine geringe Anzahl an Infusionsgaben sowie ein kurzer Zeitraum. Die meisten Studien verabreichten mindestens 28 Infusionen über einen Zeitraum von mindestens 28 Tagen.^{13,13,151,250} Gründe für die Wahl von 14 Infusionsgaben waren, dass dieses Therapieregime bereits im Franziskus Krankenhaus durchgeführt wurde und es sich hierbei um eine

klinikbegleitende Studie handelte. Darüber hinaus sollte die Therapieadhärenz mit den wenigen Infusionsgaben gestärkt werden.

Die Durchführung dieser Studie wurde den organisatorischen Notwendigkeiten des klinischen Alltags angepasst. Deshalb betrug die Infusionszeiträume nicht stringent einheitlich 14 Tage, sondern einen Zeitraum von maximal 18 Tagen, und die Behandlung wurde entweder ambulant oder stationär durchgeführt. Für ein konfirmatorisches Studiendesign wäre es wünschenswert, eine durchgehende Therapie ohne Pause am Wochenende durchzuführen. Allerdings ist es auch in anderen Studien zur Infusionstherapie wie bei Diehm et al. 1997 oder Belch et al. 1997 ein übliches Vorgehen am Wochenende die Behandlung auszusetzen.^{151,229} Initial war die Therapie ambulant geplant. Acht Patienten wurden aufgrund des weit entfernten Wohnortes stationär behandelt. Diese acht Patienten waren unter den Therapiegruppen gleich verteilt. Damit der Krankenhausaufenthalt der Patienten nicht unnötig ausgedehnt wurde, erhielten diese Patienten die Infusionstherapie durchgehend ohne Pausen am Wochenende. Bisher wurde nicht untersucht, inwiefern eine ambulante oder stationäre Behandlung der Infusionstherapie einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnte. Allerdings konnte gezeigt werden, dass es bei anderen Erkrankungen einen vergleichbaren Rehabilitationserfolg bei stationärer bzw. ambulanter Behandlung gibt.²⁵¹ Da die Aufteilung der acht Patienten, die stationär behandelt wurden, unter den Therapiegruppen gleich war, schließen wir einen unmittelbaren Einfluss von ambulanter bzw. stationärer Behandlung auf den Therapieerfolg dieser Studie aus.

In dieser Arbeit wurde zum Messen der Gehstrecke der Constant-Load Test mit einer Geschwindigkeit von 3 km/h und einer Steigung von 12% verwendet. Dies ist der in deutschen Studien zur Bestimmung der Gehstrecke verwendete Standard-Test.⁷⁶ Der Constant-Load Test wurde im Franziskus Krankenhaus regelmäßig angewandt und sowohl Patienten als auch die testdurchführenden Personen waren mit dem Test vertraut. In einigen Studien wird zum Ausschluss einer individuell stark variierenden Gehstrecke der Test zum Einschluss der Patienten mehrfach über einen Zeitraum von einigen Wochen durchgeführt.¹⁵¹ Hierauf wurde in dieser Studie verzichtet, da bei den Patienten durch vorherige Messungen bereits bekannt war, dass bei den rekrutierten Patienten die bei dem Constant-Load Test gemessene Gehstrecke individuell nicht stark variierte. Zusätzlich wurde während des täglichen Gehtrainings die schmerzfrei Gehstrecke dokumentiert und Patienten, die in der Abschlussuntersuchung eine starke Varianz der Gehstrecke zu den täglichen Messungen zeigten, wurden nachträglich

ausgeschlossen. Die Anzahl der nachträglich ausgeschlossenen Patienten ist in Abbildung 0 dargestellt.

Alle Patienten erhielten während des Therapiezeitraums ein überwachtes Gehtraining auf dem Laufband mit 5 Trainingseinheiten pro Woche. Die Patienten liefen bei 3 km/h und einer Steigung von 12% bis der Schmerz einsetzte und nach einer Erholungspause mit Schmerzremission ein weiteres Mal bis die absolute Gehstrecke erreicht war. Hierbei handelt es sich um eine Variation eines standardisierten Gehtrainings. Ein standardisiertes Gehtraining sollte als Therapie über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten gehen und täglich mindestens 30 Minuten dauern.^{5,109} Auch wenn das in den Leitlinien empfohlene Gehtraining wünschenswert wäre und einen positiven Effekt zeigt, ist es im Krankenhausalltag und auch aufgrund der schweren Motivierbarkeit der chronisch kranken pAVK Patienten dennoch sehr schwer umsetzbar. Aus diesen Gründen hat sich im Franziskus Krankenhaus diese Art des Gehtrainings exemplarisch etabliert und es hat sich gezeigt, dass dieses Training möglichst viele Patienten beibehalten und somit ein regelmäßiges Gehtraining stattfinden kann.

Da es unklar ist, inwiefern der Impulsmodus auch ohne das additive Gehtraining wirkt, kann spekuliert werden, ob das Ergebnis dieser Studie möglicherweise eine Therapieoption für Patienten ist, die nicht an einem Gehtraining teilnehmen können. Außerdem könnte die Impulstherapie auch bei Patienten wirken, die bereits an einem Ruheschmerz bzw. einer Critical limb ischemia (CLI) leiden. In einer großen randomisierten doppelblinden Studie sollte deswegen untersucht werden, inwiefern der Impulsmodus auch ohne Gehtraining und bei Patienten mit einer CLI oder einem Stadium III zu einer Verlängerung der Gehstrecke führt. Darüber hinaus sollten die Endpunkte auf eine Verbesserung der Lebensqualität als auch Verringerung der Amputationsrate und eine Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen erweitert werden.

Das Studiendesign bezogen auf die Methodik dieser Arbeit ist am ehesten mit der Studie von Diehm et al. 1997¹⁵¹ vergleichbar. Wobei in der Studie von Diehm et al. 213 Patienten eingeschlossen worden sind und es sich somit um eine der größten Studien zur Infusionstherapie mit PGE1 handelt. Gemeinsamkeiten der beiden Studien sind, dass PGE1 60µg täglich einmalig außer am Wochenende infundiert wurde und ebenfalls der Constant-Load Test mit einer Steigung von 12% und einer Geschwindigkeit von 3 km/h verwendet wurde. Das Patientenkollektiv hatte eine ähnlich

schlechte Ausgangsgehstrecke um die 60m. Unterschiede waren, dass es keinen Impulsmodus sowie kein Gehtraining gab. Darüber hinaus gab es einen Placeboarm zum Vergleich und der Behandlungszeitraum reichte über 4 Wochen und zusätzlich wurde auch ein Follow-up durchgeführt.

Darüber hinaus soll an dieser Stelle ein Vergleich dieser Arbeit mit der Studie von Scheffler et al. 1994¹³ durchgeführt werden, da auch Scheffler et al. eine Kombinationstherapie von Prostaglandinen mit Gehtraining durchführte. In der Studie von Scheffler et al. wurden 44 Patienten über einen Zeitraum von 4 Wochen mit PTX 200mg i.v. mit Gehtraining bzw. PGE1 40µg mit Gehtraining bzw. singulärem Gehtraining behandelt. Im Vergleich zu der Arbeit von Scheffler et al. wurde in dieser Arbeit eine niedrigere Dosierung von PGE1 und PTX gewählt. Das Gehtraining differierte ebenfalls, da es deutlich intensiver mit 6 Trainingseinheiten pro Tag und zusätzlich einer optionalen Trainingseinheit in der Arbeit von Scheffler et al. durchgeführt wurde. Die Patienten wurden zu diesem intensiven Training mittels psychologischer Methoden motiviert. Darüber hinaus wurde die Gehstrecke zwar mit einem Constant-Load Test gemessen, aber die Steigung betrug nur 5% bei einer Geschwindigkeit von 3km/h. Zusätzlich fehlt eine Charakterisierung des Patientenkollektivs und es lag keine Verblindung vor. Aus diesen Informationen wird deutlich, dass eine Vergleichbarkeit mit den Daten unserer Studie bei so einem intensiven Gehtraining sowie einer deutlich niedrigeren Steigung im Constant Load Test in der Studie von Scheffler et al. nicht gegeben ist.

ABI und tcPO₂ wurden als sekundäre Endpunkte erfasst. Auch in anderen Studien zur konservativen Therapie wurde der ABI untersucht, wobei tcPO₂ in den meisten Studien nicht gemessen wurde.^{41,83,151,156,229,252} Nach einer zweiwöchigen Therapie ist keine messbare Änderung dieser Surrogatparameter anzunehmen, da es erst nach einem längeren Therapiezeitraum zu messbaren Veränderungen auf der mikrozirkulatorischen Ebene kommt.¹⁰¹ Darüber hinaus ist eine signifikante Änderung des tcPO₂ nach einer Therapie eher bei Patienten im Stadium III und IV nach Fontaine zu erwarten.²⁵³

5.4 Ergebnisse

Der Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse mit der Literatur ist nur bedingt möglich, da die Studien zur pAVK meist eine mangelnde Qualität in Form einer ungenauen Statistik und unzureichenden Informationen hinsichtlich einer

unvollständigen Charakterisierung des Kollektivs aufweisen.^{13,145,146} Zusätzlich wird die Vergleichbarkeit durch stark divergierende Therapieregimes und die uneinheitliche Wahl der diagnostischen Methoden erschwert. Dies spiegelt sich auch in den Leitlinien^{1,5} wieder, in denen der Empfehlungsgrad aufgrund mangelnder Anzahl an Studien, die dem heutigen wissenschaftlichen Standard genügen, eher gering ausfällt.²³¹

5.4.1 Demografische Daten und Läsionscharakteristika

In dem Patientenkollektiv dieser Arbeit mit 50 Patienten waren 70% der Patienten Männer und das Durchschnittsalter lag bei ca. 68 Jahren, was mit dem in der Literatur beschriebenen Patientenkollektiv der Patienten mit pAVK vergleichbar ist.^{11,35,151} Auch die weiteren untersuchten Charakteristika wie kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) mit im Mittel vier von sechs Risikofaktoren, Ausprägungsorte der Arteriosklerose sowie Begleiterkrankungen und deren Anzahl sind mit Patientenkollektiven anderer Studien zu Gehtraining, die Patienten im schweren Stadium IIb (Gehstrecke < 100m)²⁵⁴ eingeschlossen haben, entsprechend.^{13,151,226,227,229,230} Dies macht deutlich, wie schwer krank die Patienten waren. Analog zu anderen Studien, in denen ein Gehtraining mit vasoaktiven Substanzen kombiniert wurde, hatten die Patienten unseres Kollektiv bis auf einen Patienten alle ein Stadium IIb nach Fontaine^{13,14}, dieser eine Patient wurde entsprechend Stadium IV klassifiziert, da er ein Ulkus hatte. Das Ulkus dieses Patienten war kurz vor der Abheilung und nach der Therapie nahezu ausgeheilt.

Mehr als die Hälfte der Patienten hatte eine TASC-Klassifizierung C oder D, darüber hinaus handelte es sich bei den Läsionen größtenteils um Okklusionen und von der Claudicatio waren zu 80% beide Beine betroffen. Diese Daten machen deutlich, dass es sich um austerapierte Patienten handelte, deren letzte therapeutische Option die Infusionstherapie darstellte. Bei vier Patienten konnte keine TASC Klassifikation aufgelistet werden, da keine Angiografie durchgeführt wurde bzw. weil diese nicht zur Befundung für diese Arbeit vorlag. Bei diesen Patienten war die Diagnose einer pAVK durch eine FKDS verifiziert worden. In vergleichbaren Studien waren oft weder eine TASC Klassifizierung noch andere Charakterisierungen bezüglich der Läsionen angegeben.^{226,255,256}

Zusammenfassend waren die demografischen Daten dieses Patientenkollektivs repräsentativ für ein schwer krankes pAVK Patientenkollektiv.^{35,151,226,230} Die besonders schwere Ausprägung ist durch die Einschlusskriterien erklärbar. Es handelt sich hierbei um Patienten, die für keine invasive Therapie mehr geeignet waren.

Die funktionellen angiologischen Parameter wurden in jeder Eingangsuntersuchung erfasst. Hierbei handelt es sich um die schmerzfreie und die absolute Gehstrecke, tcPO₂ und ABI. Die schmerzfreie Gehstrecke der Patienten betrug 61,5m [47,0m - 113,5m], was einem schweren Stadium IIb entspricht.² Auch die geringe schmerzfreie Ausgangsgehstrecke unterstreicht, dass es sich um austerapierte Patienten handelte deren letzte therapeutische Option die Infusionstherapie darstellte. Diese geringe Ausgangsgehstrecke deckt sich mit Studien, die speziell Patienten mit einer geringen Gehstrecke eingeschlossen haben.^{151,226,250} Hier sei beispielsweise wieder die Studie von Diehm et al. 1997¹⁵¹ genannt, in der die Ausgangsgehstrecke durchschnittlich 64,3m betrug. Die schmerzfreie Gehstrecke weist eine große Varianz innerhalb unseres gesamten Patientenkollektivs auf. Dies hat sich daraus ergeben, dass es sich bei dieser Arbeit um eine Studie handelt, die im klinischen Alltag entstanden ist und die Patienten entsprechend der Fragestellung konsekutiv eingeschlossen wurden. Der Vorteil daran ist, dass es keine Selektion der Patienten gegeben hat und das Ergebnis uneingeschränkt auf dieses schwer kranke Patientenkollektiv angewandt werden kann.

Die absolute Gehstrecke betrug 97,0m [74,5m – 175,0m]. In anderen Studien zur Infusionstherapie war die absolute Gehstrecke sehr unterschiedlich und fächerte sich von 56m - 554m.^{145,146} Somit ist der Ausgangswert der absoluten Gehstrecke in unserem Patientenkollektiv eher gering. Auch bei der absoluten Gehstrecke ist darauf zu verweisen, dass die Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden und somit keine Vorselektion in dieser Arbeit stattgefunden hat. Zusätzlich ist die absolute Gehstrecke stark von Schwankungen geprägt, da sie von der Motivation der Patienten abhängt. Aus diesen Gründen wurde die Änderung der schmerzfreien Gehstrecke als primärer Endpunkt gewählt.

Der ABI war $0,72 \pm 0,23$, was einem moderaten ABI beim Stadium IIb entspricht. Auch der tcPO₂ 41 ± 12 in mmHg war vergleichbar mit den Werten, die in anderen Studien zur Therapie der pAVK mit Patienten im Stadium IIb gemessen wurden.^{83,208,253,257} Ab einem tcPO₂ <30mmHg könnte eine Gefährdung der Extremität bestehen. Obwohl bei diesem Wert die Standardabweichung relativ groß ist, bestand bei keinem Patienten eine akute Gefährdung der Extremität.

Auf die Berechnung eines Signifikanzniveaus der demografischen Daten wurde verzichtet, da kleine Abweichungen als irrelevant beurteilt werden können, und um den Alpha-Fehler klein zu halten. Ähnlich wurde in anderen Studien verfahren, in denen teilweise sogar nur das gesamte Patientenkollektiv ohne weitere Aufteilung in Therapiegruppen, aufgelistet wurde.¹³

Zusammenfassend war das Patientenkollektiv der Gruppen Impuls und Continuum ähnlich morbide mit einer vergleichbar geringen Ausgangsgehstrecke. Es handelt sich um eine repräsentative Stichprobe an Patienten mit pAVK, die erfolgreich randomisiert wurde und dem Patientenkollektiv anderer Studien entspricht.

5.4.2 Die Rationale der Wahl des primären Endpunktes

Es kann angenommen werden, dass die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke unter der Impulstherapie einen positiven Effekt auf den Alltag der Patienten hat. Die Patienten brauchen, um im Alltag mobil zu bleiben, eine gewisse schmerzfreie Gehstrecke. Wir halten die schmerzfreie Gehstrecke für den entscheidenden Parameter um die Mobilität der Patienten zu messen. Die schmerzfreie Gehstrecke ist vor allem klinisch relevant da, zum einen die einsetzenden Schmerzen den Patienten im Alltag, wenn er unbeobachtet ist, zum Stehenbleiben bewegen und zum anderen die individuelle Schmerzwahrnehmung und Motivation nicht so eine entscheidende Rolle wie bei der absoluten Gehstrecke spielen.²⁴⁷ Darüber hinaus findet die schmerzfreie Gehstrecke Verwendung in der Stadieneinteilung nach Fontaine und auch in der Einteilung der Grade der Schwerbehinderung.^{4,72} Generell bedeutet eine erhöhte Mobilität einen Zugewinn an Lebensqualität.^{7,20} Allerdings wird die Änderung der schmerzfreien Gehstrecke intraindividuell unterschiedlich wahrgenommen. Hierbei ist darauf zu verweisen, dass es sich bei dem Patientengut dieser Arbeit um multimorbide, schwerkranke, oft bereits schwerbehinderte Patienten, die neben dem Impulsmodus keine andere Therapieoption mehr hatten, handelt. Deswegen gehen wir davon aus, dass eine Gehstrecke von über 100m gemessen auf dem Laufband mit 3km/h und 12% Steigung für dieses Patientenkollektiv ausreicht, um die alltäglichen Aufgaben zu erledigen.²²⁵

5.4.3 Überlegenheit des Impulsmodus bezogen auf die schmerzfreie Gehstreckenverlängerung

Über die Änderung der Gehstrecke könnte der Vorteil des Impulsmodus im Vergleich zum kontinuierlichen Modus quantifiziert werden. Wie im Ergebnisteil beschrieben, hat sich die schmerzfreie Gehstrecke gemessen an Differenz der schmerzfreien Gehstrecke sowie an der relativen Verlängerung im Impulsmodus verlängert. Die Überlegenheit des Impulsmodus zeigt sich an allen Parametern der schmerzfreien Gehstrecke sowohl substanzabhängig als auch in den substanzunabhängigen Therapiegruppen.

Innerhalb der kontinuierlichen substanzabhängigen Therapiearme hat sich die Differenz der schmerzfreien Gehstrecke nicht signifikant verändert. Hierfür könnte ursächlich sein, dass die vasoaktiven Substanzen im kontinuierlichen Modus keine ausreichende Wirkung erzielen und die Therapiedauer mit 2 Wochen im Vergleich zu den üblichen Therapieschemata relativ kurz war. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Fallzahl nicht ausreichend groß gewählt wurde. Allerdings hat sich bei gleicher Fallzahl in den Impulsarmen eine signifikante Verbesserung gezeigt.

Neben den Parametern für die Änderung der schmerzfreien Gehstrecke ist im Ergebnisteil auch die schmerzfreie Gehstrecke nach der Therapie in Metern aufgelistet. Es zeigt sich, dass die schmerzfreie Gehstrecke nach der Therapie in der substanzunabhängigen Impulsgruppe signifikant länger war als in der Continuumgruppe. Die Gehstrecke nach der Therapie wird stark von der Ausgangsgehstrecke beeinflusst. Da die Ausgangsgehstrecke in diesem Patientenkollektiv eine große Varianz zeigte, messen wir der schmerzfreien Gehstrecke nach der Therapie keine große Bedeutung bei, sondern halten die Parameter zur Veränderung der schmerzfreien Gehstrecke für entscheidend. Nichtsdestotrotz konnte im Vergleich der substanzunabhängigen Gruppen auch bei der schmerzfreien Gehstrecke nach der Therapie in Metern eine Überlegenheit des Impulsmodus gezeigt werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Überlegenheit des Impulsmodus.

Da eine derartige Studie mit dem Impulsmodus bisher nicht durchgeführt wurde, soll der Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur an Hand der Ergebnisse aufgeteilt nach den Substanzklassen PGE1 und PTX erfolgen.

In dieser Arbeit zeigte sich eine relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke in der PGE1 Impulsgruppe von 91,7% [58,1 – 227,9]. In anderen Studien zu PGE1 konnte eine durchschnittliche Gehstreckenverlängerung von um die 100% nach einer 4-

wöchigen i.v. Therapie von 60µg bzw. 2x täglich 40µg PGE1 erreicht werden.^{229,250,258} Somit handelt es sich hiermit um ein repräsentables Ergebnis in der Impulsgruppe. Bei diesen Studien wurde die Bestimmung der Gehstrecke auf dem Laufband mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und Steigungen durchgeführt. Dies führt dazu, dass die Änderungen der Gehstrecke, die unter unterschiedlichen Laufbandparametern gemessen wurden, nicht ohne weiteres miteinander zu vergleichen sind. Wie bereits im Methodikteil erläutert entspricht das Studiendesign dieser Studie am ehesten der Studie von Diehm et al. 1997¹⁵¹. In der Studie von Diehm et al. 1997¹⁵¹ hat sich nach einer 4-wöchigen Therapie mit PGE1 60µg nur eine relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke um 75% gezeigt. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass es sich in diesem Kontext um ein herausragendes Ergebnis unserer Studie handelt, da die Impulstherapie nur über zwei Wochen durchgeführt wurde und die Dosis im Impulsmodus sogar nur 30µg einmal täglich betrug und außerdem die Gehstrecke auf einem Laufband mit 3km/h und 12% Steigung gemessen wurde. Der eigentliche Komparator zu anderen Studien ist allerdings die relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke für die Continuumgruppe. Die schmerzfreie Gehstrecke PGE1 Continuum betrug 17,5% [-8,3 – 37,7]. Im Vergleich zu den oben genannten Ergebnissen anderer Studien mit der herkömmlichen kontinuierlichen Therapie wurde eine deutlich niedrigere relative Gehstreckenverlängerung in dieser Studie in der Continuumgruppe gemessen. Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse sind, dass die Therapie in dieser Studie mit einer geringeren Dosierung durchgeführt wurde, es sich um eine kürzere Behandlungsdauer handelt und eine uneinheitliche Wahl diagnostischer Methoden eine Vergleichbarkeit erschwert.^{250,252,259,260} Außerdem handelt es sich bei den Patienten um ein schwerkranken Patientenkollektiv mit Okklusionen, einer beidseitigen PAVK deren letzte therapeutische Option die Infusionstherapie darstellte. In der Studie von Scheffler et al.¹³ wurde in der PGE1 Impulsgruppe eine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke um 604% gezeigt. Hierbei bleibt zu beachten, dass die Gehstrecke auf einem Laufband 3km/h allerdings nur zu 5% Steigung durchgeführt wurde. Dies lässt annehmen, dass zum einen aufgrund der geringeren Steigung in der Eingangsuntersuchung bereits initial nicht so kranke Patienten selektiert wurden, zum anderen lässt sich wahrscheinlich bei einer geringeren Steigung auch eine größere Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke messen. Zusätzlich handelt es sich bei dieser Studie wie im Kapitel 5.3 erörtert um eine Kombinationstherapie mit einem stark intensivierten Gehtraining von 6 Trainingseinheiten pro Tag, zu dem die Patienten sogar

mittels psychologischer Intervention motiviert werden mussten. Darüber hinaus sollte erwähnt sein, dass auch in den aktuellen Metaanalysen ein Vergleich der Studien aufgrund der unterschiedliche Therapieregime und diagnostische Methoden^{13,228–230} als nur bedingt möglich beschrieben wird.

Die relative Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke für PTX Impuls beträgt 80,9% [37,6 - 169,7] in unserer Studie. Auch für PTX ist wie oben beschrieben aufgrund der spärlichen Datenlage von großen randomisierten Studien ein Vergleich schwierig. In der Studie von Rudofsky et al.1989²⁵⁹, in der ebenfalls 300mg Pentoxifyllin i.v. verabreicht wurden, erzielten die Patienten eine Gehstreckenverlängerung von 70% über 3 Wochen, nach 2 Wochen hatten die Patienten nur eine 36% Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke erreicht. Somit zeigt sich, dass in unserer Studie im Impulsmodus auch bei PTX ein gutes Ergebnis in einem kurzen Zeitfenster erzielt wurde.

Erwartungsgemäß zeigte sich bei dem schwer erkrankten Patientenkollektiv keine eindeutige Verbesserung des Stadiums nach Fontaine durch den Impulsmodus. Es konnte zwar eine signifikante Verbesserung des Stadiums innerhalb der Impulsgruppe gezeigt werden, allerdings war diese nicht signifikant unterschiedlich zur Continuumgruppe. Dies lag wahrscheinlich daran, dass ein Großteil der Patienten bei Einschluss eine schmerzfreie Gehstrecke unter 100 Metern hatte und der Schritt auf eine Gehstrecke >200m zu kommen, die Gehstrecke also mehr als zu verdoppeln, zu groß ist. Trotzdem ist der Aspekt der Stadienveränderung in dieser Arbeit im Gegensatz zu anderen Studien^{151,259} der Vollständigkeit halber betrachtet worden. Dies unterstreicht umso mehr wie eindrücklich das Ergebnis ist, dass es immerhin in der PGE Impulsgruppe eine Verbesserung des Stadium IIb in ein Stadium IIa gegeben hat.

5.4.4 Relevanz der schmerzfreien Gehstrecke auf den Alltag

Eine Gehstrecke <100m ist eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität²²⁵, da alltägliche Aufgaben ohne Hilfe selbst nicht mehr erledigt werden können. In dieser Arbeit hatten die Patienten ein schweres Stadium IIb mit einer Gehstrecke <100m.

Im Ergebnisteil 4.3 wurde die Anzahl der Patienten untersucht, die nach der Therapie die Gehstrecke von <100m auf eine Gehstrecke >100m verlängern konnten. Es konnte gezeigt werden, dass eindeutig mehr Patienten im Impulsmodus Ihre Gehstrecke auf

>100m steigern konnten. In anderen Studien zu Gehtraining und vasoaktiven Substanzen als Therapie der Claudicatio intermittens wurde bisher der Aspekt einer Steigerung der Gehstrecke auf >100m nicht untersucht.^{9,13,145,146,151}

Ziel war es, die Patienten nach der Therapie in ein moderates Stadium IIb mit einer Gehstrecke >100m einzustufen, um eine für den Alltag relevante Gehstreckenverlängerung annehmen zu können. Der Median der Ausgangsgehstrecke betrug 61,5m [47,0m - 113,5m]. Bei einer Ausgangsgehstrecke von ca. 60m (siehe Kapitel 4.1., Tabelle 3) entspricht das einer ungefähren Gehstreckenverlängerung um 75%. Im Impulsmodus verlängerte sich die schmerzfreie Gehstrecke bei signifikant mehr Patienten um 75% als durch die kontinuierliche Therapie. Zusätzlich könnte die Verlängerung der Gehstrecke auf mehr als 100m die Patienten motivieren bzw. es ihnen überhaupt ermöglichen ambulant ein Gehtraining fortzuführen. Generell bedeutet eine erhöhte Mobilität einen Zugewinn an Lebensqualität.²⁰ Dieser Aspekt sollte in einer größeren randomisierten doppelblinden Studie zur Impulstherapie unter Hinzunahme von Fragebögen zur Lebensqualität weiter untersucht werden.

5.4.5 Die Wahl sekundärer Endpunkte

Die absolute Gehstrecke mit den Parametern relative Verlängerung, Differenz sowie absolute Gehstrecke nach der Therapie in Metern zählt zu den bedeutendsten sekundären Endpunkten. Neben der schmerzfreien Gehstrecke dient diese dazu den Therapieerfolg einzuschätzen sowie eine Vergleichbarkeit zu anderen Studien herzustellen.

TcpO₂ und ABI dienen als Surrogatparameter zur Einschätzung von Mikro- und Makrozirkulation und wurden der Vollständigkeit halber erfasst. Eine Änderung ist nach einem so kurzen Therapiezeitraum nicht zu erwarten gewesen.

5.4.6 Überlegenheit des Impulsmodus bezogen auf die absolute Gehstrecke und andere Surrogatparameter

Die absolute Gehstrecke wurde als sekundärer Endpunkt erfasst. Wie im Ergebnisteil gezeigt, hat sich die absolute Gehstrecke gemessen an relativer Verlängerung sowie Differenz innerhalb aller Therapiearme und Therapiegruppen signifikant verlängert,

wobei der Impulsmodus nur in der PGE1 Gruppe und in den gepoolt substanzunabhängigen Therapiegruppen überlegen war. Wie in Tabelle 4a sowie in Abbildung 5 sichtbar, weist die absolute Gehstrecke mit einem großen Interquartilerange eine große Varianz auf, wodurch bei einer geringen Fallzahl ein signifikanter Unterschied rein statistisch unwahrscheinlicher wird.

Die relative Verlängerung der absoluten Gehstrecke für den Impulsmodus betrug 80,9% [31,0 – 189,8]. Im Continuummodus beträgt die relative Verlängerung der absoluten Gehstrecke 27,5% [10,3 – 68,4]. In den vergleichbaren Studien wurden unterschiedliche Ergebnisse zur absoluten Gehstrecke beschrieben. In der Studie von Rudowsky et al. verlängerte sich die absolute Gehstrecke nach 2 Wochen um 32% und nach 3 Wochen um 60%.²⁵⁹ Die Verbesserung nach 2 Wochen entspricht ungefähr dem Ergebnis im Continuummodus. In anderen Studien beispielweise bei Mangiafico et al.²⁴³ zeigte sich eine deutlich bessere relative Gehstreckenverlängerung von 90%. Der Wert der absoluten Gehstreckenverlängerung bei Mangiafico entspricht eher dem Wert, der im Impulsmodus gemessen wurde. In der Studie von Diehm et al.¹⁵¹ zeigte sich eine Verlängerung der absoluten Gehstrecke um die 100%. Der Wert unserer Impulsgruppe liegt zwar etwas darunter, allerdings zeigt sich im Vergleich der Impulsgruppe mit der Continuumgruppe ein herausragendes Ergebnis der Impulsgruppe bezogen auf die Verlängerung der absoluten Gehstrecke.

Betrachtet man nun die absolute Gehstrecke nach der Therapie in Metern konnte weder zwischen den substanzabhängigen Therapiearmen noch zwischen den substanzunabhängigen Gruppen ein signifikanter Unterschied berechnet werden. Als Gründe hierfür kommen in Betracht, dass die absolute Gehstrecke ein ungenauer Wert ist, der stark von der Patientenmitarbeit abhängt und zusätzlich könnte auch hier die geringe Fallzahl dieser Pilotstudie der entscheidende Faktor sein. In der Literatur finden sich hierzu ungenaue Werte und auch die Dokumentation hierzu ist schlecht.^{13,151,227} Dies könnte daran liegen, dass die Gehstrecke innerhalb der Patientengruppen oft stark differiert. Allerdings ist die Änderung der Gehstrecke das entscheidendere Maß und diese hat sich wie oben ausführlich erläutert im Impulsmodus signifikant verlängert.

Weder ABI noch tcPO₂ haben sich nach der Therapie signifikant verbessert. Lediglich in der PTX Continuumgruppe ist ein Trend (p=0,06) für eine Verbesserung des ABI sichtbar. Dies sollte in weiteren Studien untersucht werden. Auch in der Literatur hat sich im ABI zumindest in den Studien zu PGE keine Änderung nach einer

Infusionstherapie gezeigt, wobei in den Studien oft keine Daten hierzu gezeigt wurden.^{151,229,250,259} In den Studien zu Pentoxifyllin zeigten sich Unterschiede, die allerdings nicht signifikant waren.^{146,252}

Der tcPO₂ wurde in den Studien zur Infusionstherapie mit vasoaktiven Substanzen oft nicht bestimmt^{13,151,259}, da nicht von einer Änderung in so kurzer Zeit ausgegangen werden kann. Erwartungsgemäß zeigt sich also, dass unsere Therapie auf die Mikrozirkulation keinen Einfluss hat. Die Messung erfolgte als Surrogatparameter der Mikrozirkulation.

5.4.7 Statistische Überlegungen zum Nachweis des Impulsmodus als einzige Einflussvariable auf die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke

Es wurde untersucht, ob sich neben dem Impulsmodus weitere Parameter identifizieren lassen, die einen Einfluss auf die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke haben. Bekanntermaßen spielten neben dem Impulsmodus Ausgangsgehstrecke, applizierte Substanz sowie Begleiterkrankungen und Läsionscharakteristika als mögliche Einflussvariablen eine Rolle.

Es zeigte sich kein Einfluss der Läsionscharakteristika oder der Begleiterkrankungen. Auch die applizierte Substanz konnte als mögliche Einflussvariable ausgeschlossen werden. Der Einfluss der Ausgangsgehstrecke konnte in der nichtparametrischen bivariaten Korrelation nicht eindeutig ausgeschlossen werden ($p=0,031$). Aus diesem Grund wurde eine multivariate Regressionsanalyse mittels ANOVA durchgeführt. Die multivariate Regressionsanalyse zeigte eine starke Signifikanz für das Vorliegen einer einzigen Einflussvariablen und der Infusionsmodus konnte mit $p<0,0001$ als einziger unabhängiger Prädiktor für die Gehstreckenverlängerung ermittelt werden.

Ein Vergleich mit der Literatur ist nur bedingt möglich, da in Studien zu vasoaktiven Substanzen bei Claudicatio intermittens oft keine weiteren Einflussvariablen analysiert wurden.^{13,226,255} In der vergleichbaren Studie von Diehm et. al.¹⁵¹ zeigte sich ein bei der Therapie mit PGE1 ein besseres Ergebnis der Patienten mit Diabetes, eine Subgruppenanalyse wurde in der Arbeit allerdings nicht durchgeführt.¹⁵¹ In der Literatur zur PTA wurden Regressionsanalysen durchgeführt, die jedoch nicht die Gehstrecke als Endpunkt hatten.^{224,261} Negativ prädiktive Parameter waren unter anderem Dialysepflichtigkeit, weibliches Geschlecht oder Diabetes.²²⁴

Dies bedeutet, dass der Impulsmodus es verdient, klinisch eingesetzt zu werden. Vorher sollte allerdings das Therapieregime in einer prospektiven doppelblinden Studie an einem größeren Patientenkollektiv bestätigt werden, damit die Patienten die Möglichkeit haben vom Impulsmodus zu profitieren.

6. Zusammenfassung

Den austherapierten Patienten mit einer schweren beidseitigen pAVK und okkludierten Läsionen gemäß TASC C und D fehlt es an Therapieoptionen mit schnellem Wirkungseintritt und ohne Voraussetzungen wie Compliance und körperliche Fitness in Form von Gehfähigkeit. Als medikamentöse Option steht die intravenöse Infusion vasoaktiver Substanzen zur Verfügung. Bisher konnte allerdings kein Konsens über die Wirkung vasoaktiver Substanzen erzielt werden.^{145,146} Wenn die Vasoaktiva ähnlich eines „pharmakologischen Gehtrainings“ durch Ischämie und Reperfusionsequenzen wirken, verbessert eine Impulsinfusion die Wirkung der Vasoaktiva in Form einer relevanten Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke.

Ziel dieser Arbeit war es daher, anhand einer randomisiert, prospektiven, doppelblinden Studie herauszufinden, ob die Impulsinfusion von Prostaglandin E1 (PGE) und Pentoxifyllin (PTX) über 14 Tage eine wirksamere Variante zur herkömmlichen Continuuminfusion darstellt. Dazu wurden in den Jahren von 2010 bis 2014 insgesamt 50 Patienten rekrutiert, die im Franziskus Krankenhaus eine Infusionstherapie mit Vasoaktiva und ein zusätzliches Gehtraining erhielten. Die Patienten wurden randomisiert den Therapiearmen PGE continuum (n=14), PGE impuls (n=15), PTX continuum (n=11), PTX impuls (n=10) zugeordnet. Es wurden Daten zur Gehstrecke, ABI und tcPO₂ vor und nach der Therapie erfasst. Außerdem wurden klinische Patientengrößen, Läsionseigenschaften und Schwere der atherosklerotischen Erkrankung aufgelistet. Die Datenanalyse zeigte ein typisches Kollektiv mit ausgesprochener Schwere der pAVK. Es wurde analysiert, inwiefern der Infusionsmodus einen Einfluss auf die Verlängerung der Gehstrecke zeigte, und ob es weitere Einflussvariablen neben dem Infusionsmodus gab.

Die Daten dieser Arbeit zeigen, dass die Infusion von PGE1 und PTX mit repetitiven Impulsgaben im Vergleich zur üblichen kontinuierlichen Infusion hinsichtlich der Verlängerung der schmerzfreien ($p < 0,0001$) und der Verlängerung der absoluten ($p = 0,003$) Gehstrecke überlegen ist. Von der Impulsgabe vasoaktiver Substanzen profitieren zum einen insgesamt mehr Patienten, als von der kontinuierlichen Therapie, zum anderen ist die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke für den Alltag relevant. Da es sich bei dieser Arbeit um eine Studie mit kleinem Patientenkollektiv handelt, sollten diese Ergebnisse in einer großen randomisiert prospektiven Studie mit einem längeren Follow-up verifiziert werden.

Die Impulsinfusion vasoaktiver Substanzen in Kombination mit Gehtraining könnte für

die Patienten eine Option darstellen, die zu schnellerem Wirkungseintritt mit längerfristigem Erfolg und einer effektiveren Verlängerung der Gehstrecke führt.

7. Literatur

1. L. Norgren, W.R. Hiatt, J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris, and F.G.R. Fowkes: 'Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)', *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2007, **33**(1), S1-S75, doi: 10.1016/j.ejvs.2006.09.024.
2. G. M. Andreozzi, E. Arosio, R. Martini, F. Verlato, and A. Visonà: 'Consensus document on intermittent claudication from the Central European Vascular Forum 1st edition - Abano Terme (Italy) - May 2005 2nd revision - Portroz (Slovenia) September 2007', *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 2008, **27**(2), 93–113.
3. T. W. Rooke, A. T. Hirsch, S. Misra, A. N. Sidawy, J. A. Beckman, L. Findeiss, J. Golzarian, H. L. Gornik, M. R. Jaff, G. L. Moneta, J. W. Olin, J. C. Stanley, C. J. White, J. V. White, and R. E. Zierler: 'Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines', *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, **61**(14), 1555–1570, doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.004.
4. Dr. H. Lawall, Prof. Dr. P. Huppert, Prof Dr.G. Rümenapf: 'S3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripher arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)', 2015; available at http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003I_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf (accessed 18 August 2016).
5. V. Aboyans, J.-B. Ricco, Bartelink, Marie-Louise E L, M. Björck, M. Brodmann, T. Cohnert, J.-P. Collet, M. Czerny, M. de Carlo, S. Debus, C. Espinola-Klein, T. Kahan, S. Kownator, L. Mazzolai, A. R. Naylor, M. Roffi, J. Röther, M. Sprynger, M. Tendera, G. Tepe, M. Venermo, C. Vlachopoulos, and I. Desormais: '2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)', *European Heart Journal*, 2017, doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
6. D. M. Leistner, C. Münch, J. Steiner, P. Jakob, M. Reinthaler, D. Sinning, G. M. Fröhlich, H.-C. Mochmann, U. Rauch-Kröhnert, C. Skurk, A. Lauten, U. Landmesser, and B. E. Stähli: 'Effect of Physical Disability on Mortality in Elderly Patients of ≥80 Years of Age Undergoing Percutaneous Coronary Intervention', *Am J Cardiol*, 2018, **122**(4), 537–541, doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.055.
7. S. Petersohn, B. L. T. Ramaekers, R. H. Olie, A. J. ten Cate-Hoek, J.-W. H. C. Daemen, H. ten Cate, and M. A. Joore: 'Comparison of three generic quality-of-life metrics in peripheral arterial disease patients undergoing conservative and invasive treatments', *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2019, doi: 10.1007/s11136-019-02166-0.
8. Nüllen: 'Sinn und Unsinn einer medikamentösen Therapie der pAVK bei ambulanten Patienten', *VASA*, 2005, **34**(Supplement 68), 13–18.

9. R. Lane, B. Ellis, L. Watson, and G. C. Leng: 'Exercise for intermittent claudication', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014, (7), CD000990, doi: 10.1002/14651858.CD000990.pub3.
10. de la Haye, R, C. Diehm, J. Blume, K. Breddin, H. Gerlach, K. Rettig, and G. Kuntz: 'An epidemiologic study of the value and limits of physical therapy/exercise therapy in Fontaine stage II arterial occlusive disease', *Vasa Suppl*, 1992, **38**, 1–40.
11. U. Muller-Buhl, P. Engeser, R. Leutgeb, and J. Szecsenyi: 'Low attendance of patients with intermittent claudication in a German community-based walking exercise program', *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 2012, **31**(3), 271–275.
12. C. Diehm, A. Kühn, R. Strauss, C. Hübsch-Müller, and W. Kübler: 'Effects of regular physical training in a supervised class and additional intravenous prostaglandin E1 and naftidrofuryl infusion therapy in patients with intermittent claudication--a controlled study', *VASA. Supplementum*, 1989, **28**, 26–30.
13. P. Scheffler, de la Hamette, D, J. Gross, H. Mueller, and H. Schieffer: 'Intensive vascular training in stage IIb of peripheral arterial occlusive disease. The additive effects of intravenous prostaglandin E1 or intravenous pentoxifylline during training', *Circulation*, 1994, **90**(2), 818–822.
14. M. Cachovan and W. Rogatti: 'Improvement of peripheral and cardiopulmonary performance after a short-term exercise program with additive prostaglandin E1', *Angiology*, 2001, **52**(6), 381–391.
15. W. L. Duvall and D. A. Vorchheimer: 'Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem', *J Thromb Thrombolysis*, 2004, **17**(1), 51–61, doi: 10.1023/B:THRO.0000036029.56317.d1.
16. D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert, A. B. Buroker, Z. D. Goldberger, E. J. Hahn, C. D. Himmelfarb, A. Khera, D. Lloyd-Jones, J. W. McEvoy, E. D. Michos, M. D. Miedema, D. Muñoz, S. C. Smith, S. S. Virani, K. A. Williams, J. Yeboah, and B. Ziaieian: '2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease', *Circulation*, 2019, CIR0000000000000678, doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
17. C. Lamina, C. Meisinger, I. M. Heid, H. Lowel, B. Rantner, W. Koenig, and F. Kronenberg: 'Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up', *European Heart Journal*, 2006, **27**(21), 2580–2587, doi: 10.1093/eurheartj/ehl228.
18. C. Diehm, S. Kareem, and H. Lawall: 'Epidemiology of peripheral arterial disease', *Vasa*, 2004, **33**(4), 183–189.
19. G. A. Rose and H. Blackburn: 'Cardiovascular survey methods', *Monograph series. World Health Organization*, 1968, **56**, 1–188.
20. J. G. Regensteiner, W. R. Hiatt, J. R. Coll, M. H. Criqui, D. Treat-Jacobson, M. M. McDermott, and A. T. Hirsch: 'The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS) Program', *Vascular medicine (London, England)*, 2008, **13**(1), 15–24, doi: 10.1177/1358863X07084911.
21. K. Ouriel: 'Peripheral arterial disease', *The Lancet*, 2001, **358**(9289), 1257–1264, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06351-6.
22. A. T. Hirsch, M. H. Criqui, D. Treat-Jacobson, J. G. Regensteiner, M. A. Creager, J. W. Olin, S. H. Krook, D. B. Hunninghake, A. J. Comerota, M. E. Walsh, M. M. McDermott, and W. R. Hiatt: 'Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care', *JAMA*, 2001, **286**(11), 1317–1324.

23. H. Uthoff, D. Staub, T. Socrates, A. Meyerhans, B. Bundi, H. P. Schmid, and B. Frauchiger: 'PROCAM-, FRAMINGHAM-, SCORE- and SMART-risk score for predicting cardiovascular morbidity and mortality in patients with overt atherosclerosis', *VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten*, 2010, **39**(4), 325–333, doi: 10.1024/0301-1526/a000057.
24. J. M. Murabito, J. C. Evans, K. Nieto, M. G. Larson, D. Levy, and Wilson, Peter W f: 'Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study', *American Heart Journal*, 2002, **143**(6), 961–965.
25. K. F. Franzen, J. Willig, S. Cayo Talavera, M. Meusel, F. Sayk, M. Reppel, K. Dalhoff, K. Mortensen, and D. Droemann: 'E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study', *Vasc Med*, 2018, **23**(5), 419–425, doi: 10.1177/1358863X18779694.
26. B. M. Psaty, C. D. Furberg, L. H. Kuller, M. Cushman, P. J. Savage, D. Levine, D. H. O'Leary, R. N. Bryan, M. Anderson, and T. Lumley: 'Association Between Blood Pressure Level and the Risk of Myocardial Infarction, Stroke, and Total Mortality', *Arch Intern Med*, 2001, **161**(9), 1183, doi: 10.1001/archinte.161.9.1183.
27. R. Salonen, K. Nyyssonen, E. Porkkala, J. Rummukainen, R. Belder, J. S. Park, and J. T. Salonen: 'Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries', *Circulation*, 1995, **92**(7), 1758–1764.
28. G. Brevetti, G. Oliva, S. Di Giacomo, R. Bucur, R. Anecchini, and A. Di Iorio: 'Intermittent claudication in older patients: risk factors, cardiovascular comorbidity, and severity of peripheral arterial disease', *J Am Geriatr Soc*, 2001, **49**(9), 1261–1262.
29. I. J. Kullo, K. R. Bailey, Kardia, Sharon L R, Mosley, Thomas H Jr, E. Boerwinkle, and S. T. Turner: 'Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study', *Vasc Med*, 2003, **8**(4), 237–242.
30. W. T. Meijer: 'Determinants of Peripheral Arterial Disease in the Elderly', *Arch Intern Med*, 2000, **160**(19), 2934, doi: 10.1001/archinte.160.19.2934.
31. F. Schulze, H. Lenzen, C. Hanefeld, A. Bartling, K. J. Osterziel, L. Goudeva, C. Schmidt-Lucke, M. Kusus, R. Maas, E. Schwedhelm, D. Strodter, B. C. Simon, A. Mugge, W. G. Daniel, H. Tillmanns, B. Maisch, T. Streichert, and R. H. Boger: 'Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study', *Am Heart J*, 2006, **152**(3), 493.e1-8, doi: 10.1016/j.ahj.2006.06.005.
32. J. T. Willerson and P. M. Ridker: 'Inflammation as a cardiovascular risk factor', *Circulation*, 2004, **109**(21 Suppl 1), II2-10, doi: 10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38.
33. W. Raffenbeul: 'Homocysteine--risk factor or risk indicator?', *MMW Fortschr Med*, 2005, **147**(44), 28–30.
34. C. Schmidt-Lucke, L. Rossig, S. Fichtlscherer, M. Vasa, M. Britten, U. Kamper, S. Dimmeler, and A. M. Zeiher: 'Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair', *Circulation*, 2005, **111**(22), 2981–2987, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504340.
35. Fowkes, F Gerald R, D. Rudan, I. Rudan, V. Aboyans, J. O. Denenberg, M. M. McDermott, P. E. Norman, U. K. A. Sampson, L. J. Williams, G. A. Mensah, and M. H. Criqui: 'Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for

- peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis', *The Lancet*, 2013, **382**(9901), 1329–1340, doi: 10.1016/S0140-6736(13)61249-0.
36. Statistisches Bundesamt, Zweigstelle Bonn: 'Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Kapitel 5. 4 [Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998] Periphere arterielle Verschlusskrankheit ++ Gesundh.-Bericht für Deutschland 1998, Kapitel 5.4'.
 37. D. Krause, I. Burghaus, U. Thiem, U. S. Trampisch, M. Trampisch, R. Klaassen-Mielke, H.-J. Trampisch, C. Diehm, and H. Rudolf: 'The risk of peripheral artery disease in older adults - seven-year results of the getABI study', *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, 2016, 1–8, doi: 10.1024/0301-1526/a000556.
 38. K. Kroger, A. Stang, J. Kondratieva, S. Moebus, E. Beck, A. Schmermund, S. Mohlenkamp, N. Dragano, J. Siegrist, K.-H. Jockel, and R. Erbel: 'Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study', *Eur J Epidemiol*, 2006, **21**(4), 279–285, doi: 10.1007/s10654-006-0015-9.
 39. T. Zeller: 'Current state of endovascular treatment of femoro-popliteal artery disease', *Vasc Med*, 2007, **12**(3), 223–234, doi: 10.1177/1358863X07079823.
 40. R. FONTAINE, M. KIM, and R. KIENY: 'Surgical treatment of peripheral circulation disorders', *Helv Chir Acta*, 1954, **21**(5-6), 499–533.
 41. A. Bollinger: 'Funktionelle Angiologie: Lehrbuch und Atlas ; 59 Tabellen'; 1979, Stuttgart, Thieme.
 42. L. Bolton: 'Exercise and Chronic Wound Healing', *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 2019, **31**(2), 65–67.
 43. R. B. Rutherford, J. D. Baker, C. Ernst, K. W. Johnston, J. M. Porter, S. Ahn, and D. N. Jones: 'Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version', *Journal of Vascular Surgery*, 1997, **26**(3), 517–538.
 44. R. F. Furchgott and J. V. Zawadzki: 'The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine', *Nature*, 1980, **288**(5789), 373–376.
 45. M. W. Radomski, R. M. Palmer, and S. Moncada: 'An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, **87**(13), 5193–5197.
 46. R. F. Furchgott: 'An historical survey and prospects of research on EDRF', *Nihon Heikatsukin Gakkai zasshi*, 1987, **23**(6), 435–440.
 47. L. J. Ignarro: 'Heme-dependent activation of guanylate cyclase by nitric oxide: a novel signal transduction mechanism', *Blood Vessels*, 1991, **28**(1-3), 67–73.
 48. M. A. Marletta: 'Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis', *Cell*, 1994, **78**(6), 927–930.
 49. N. Laytragoon-Lewin, F. Bahram, L. E. Rutqvist, I. Turesson, and F. Lewin: 'Direct effects of pure nicotine, cigarette smoke extract, Swedish-type smokeless tobacco (Snus) extract and ethanol on human normal endothelial cells and fibroblasts', *Anticancer research*, 2011, **31**(5), 1527–1534.
 50. R. M. Palmer, D. D. Rees, D. S. Ashton, and S. Moncada: 'L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation', *Biochemical and biophysical research communications*, 1988, **153**(3), 1251–1256.
 51. T. Asahara, H. Masuda, T. Takahashi, C. Kalka, C. Pastore, M. Silver, M. Kearne, M. Wagner, and J. M. Isner: 'Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization', *Circulation research*, 1999, **85**(3), 221–228.
 52. P. Carmeliet: 'Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis', *Nature medicine*, 2000, **6**(4), 389–395, doi: 10.1038/74651.

53. A. W. Gardner, D. E. Parker, and P. S. Montgomery: 'Changes in vascular and inflammatory biomarkers after exercise rehabilitation in patients with symptomatic peripheral artery disease', *J Vasc Surg*, 2019, doi: 10.1016/j.jvs.2018.12.056.
54. D. T. McGreevy, S. Dogan, V. Oscarsson, M. Vergari, K. Eliasson, T. M. Hörer, K. F. Nilsson, and L. Norgren: 'Metabolic Response to Claudication in Peripheral Arterial Disease: a Microdialysis pilot study', *Annals of vascular surgery*, 2019, doi: 10.1016/j.avsg.2018.09.041.
55. S. Shintani, T. Murohara, H. Ikeda, T. Ueno, T. Honma, A. Katoh, K. Sasaki, T. Shimada, Y. Oike, and T. Imaizumi: 'Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction', *Circulation*, 2001, **103**(23), 2776–2779.
56. G. P. Fadini, D. Losordo, and S. Dimmeler: 'Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use', *Circulation research*, 2012, **110**(4), 624–637, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243386.
57. V. Adams, K. Lenk, A. Linke, D. Lenz, S. Erbs, M. Sandri, A. Tarnok, S. Gielen, F. Emmrich, G. Schuler, and R. Hambrecht: 'Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia', *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2004, **24**(4), 684–690, doi: 10.1161/01.ATV.0000124104.23702.a0.
58. M. Vasa, S. Fichtlscherer, A. Aicher, K. Adler, C. Urbich, H. Martin, A. M. Zeiher, and S. Dimmeler: 'Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease', *Circulation research*, 2001, **89**(1), E1-7.
59. S. Sen, S. P. McDonald, Coates, P Toby H, and C. S. Bonder: 'Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease', *Clinical science (London, England : 1979)*, 2011, **120**(7), 263–283, doi: 10.1042/CS20100429.
60. M. Sandri, V. Adams, S. Gielen, A. Linke, K. Lenk, N. Kräinkel, D. Lenz, S. Erbs, D. Scheinert, F. W. Mohr, G. Schuler, and R. Hambrecht: 'Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies', *Circulation*, 2005, **111**(25), 3391–3399, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.527135.
61. U. Laufs, A. Urhausen, N. Werner, J. Scharhag, A. Heitz, G. Kissner, M. Böhm, W. Kindermann, and G. Nickenig: 'Running exercise of different duration and intensity: effect on endothelial progenitor cells in healthy subjects', *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 2005, **12**(4), 407–414.
62. S. H. Schirmer and N. van Royen: 'Stimulation of collateral artery growth: a potential treatment for peripheral artery disease', *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2004, **2**(4), 581–588, doi: 10.1586/14779072.2.4.581.
63. W. Schaper: 'Collateral circulation: past and present', *Basic research in cardiology*, 2009, **104**(1), 5–21, doi: 10.1007/s00395-008-0760-x.
64. S. Gielen, G. Schuler, and V. Adams: 'Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms', *Circulation*, 2010, **122**(12), 1221–1238, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.939959.
65. N. A. Khan, S. A. Rahim, S. S. Anand, D. L. Simel, and A. Panju: 'Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease?', *JAMA*, 2006, **295**(5), 536–546, doi: 10.1001/jama.295.5.536.
66. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (ed.): 'Therapieempfehlungen evidenzbasierte Therapieleitlinien', 2nd edn; 2004, Köln, Dt. Ärzte-Verl.

67. C. Kaufmann, V. Jacomella, L. Kovacicova, M. Husmann, R. K. Clemens, C. Thalhammer, and B. R. Amann-Vesti: 'Predictive value of auscultation of femoropopliteal arteries', *Swiss Med Wkly*, 2013, **143**, w13761, doi: 10.4414/smw.2013.13761.
68. U. Müller-Bühl, I. Kirchberger, and A. Wiesemann: 'Relevance of claudication pain distance in patients with peripheral arterial occlusive disease', *VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten*, 1999, **28**(1), 25–29, doi: 10.1024/0301-1526.28.1.25.
69. A. W. Gardner, L. I. Katzel, J. D. Sorkin, D. D. Bradham, M. C. Hochberg, W. R. Flinn, and A. P. Goldberg: 'Exercise rehabilitation improves functional outcomes and peripheral circulation in patients with intermittent claudication: a randomized controlled trial', *Journal of the American Geriatrics Society*, 2001, **49**(6), 755–762.
70. S. A. Myers, J. M. Johanning, N. Stergiou, T. G. Lynch, G. M. Longo, and I. I. Pipinos: 'Claudication distances and the Walking Impairment Questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease', *Journal of Vascular Surgery*, 2008, **47**(3), 550–555, doi: 10.1016/j.jvs.2007.10.052.
71. L. M. Kruidenier, Nicolai, Saskia P A, E. M. Willigendael, de Bie, Rob A, M. H. Prins, and Teijink, Joep A W: 'Functional claudication distance: a reliable and valid measurement to assess functional limitation in patients with intermittent claudication', *BMC cardiovascular disorders*, 2009, **9**, 9, doi: 10.1186/1471-2261-9-9.
72. Prof. Dr. jur. Bernhard Knittel and SGB IX- Rehabilitation und Teilhabe behinderter Menschen: 'Praxisinformationen für die Schwerbehindertenvertretung'; available at http://landingpages.wolterskluwer.de/media/landingpages/schwerbehindertenver/gdb_mde_tabelle.pdf (accessed 19 August 2016).
73. P. S. Montgomery and A. W. Gardner: 'The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients', *Journal of the American Geriatrics Society*, 1998, **46**(6), 706–711.
74. A. Le Faucheur, P. Abraham, V. Jaquinandi, P. Bouyé, J. L. Saumet, and B. Noury-Desvaux: 'Measurement of walking distance and speed in patients with peripheral arterial disease: a novel method using a global positioning system', *Circulation*, 2008, **117**(7), 897–904, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.725994.
75. W. R. Hiatt, R. K. Rogers, and E. P. Brass: 'The Treadmill Is a Better Functional Test Than the 6-Minute Walk Test in Therapeutic Trials of Patients With Peripheral Artery Disease', *Circulation*, 2014, **130**(1), 69–78, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007003.
76. S. Degischer, K.-H. Labs, M. Aschwanden, M. Tschoepl, and K. A. Jaeger: 'Reproducibility of constant-load treadmill testing with various treadmill protocols and predictability of treadmill test results in patients with intermittent claudication', *Journal of Vascular Surgery*, 2002, **36**(1), 83–88.
77. M. Cachovan, W. Rogatti, F. Woltering, A. Creutzig, C. Diehm, H. Heidrich, and P. Scheffler: 'Randomized Reliability Study Evaluating Constant-load and Graded-exercise Treadmill Test for Intermittent Claudication', *Angiology*, 1999, **50**(3), 193–200, doi: 10.1177/000331979905000303.
78. W. R. Hiatt, A. T. Hirsch, J. G. Regensteiner, and E. P. Brass: 'Clinical trials for claudication. Assessment of exercise performance, functional status, and clinical end points. Vascular Clinical Trialists', *Circulation*, 1995, **92**(3), 614–621.
79. F. A. Spengel, C. Diehm, J. D. Gruss, P. Scheffler, P. Waldhausen, and T. Weiss: 'Wirksamkeit und Verträglichkeit von Prostaglandin E1 bei kurzen Infusionszeiten. Eine kontrollierte Studie bei Patienten mit Claudicatio intermittens', *Gefässchirurgie*, 2000, **5**(2), 112–117.

80. U. Muller-Buhl: 'Quality of life and objective disease criteria in patients with intermittent claudication in general practice', *Family Practice*, 2003, **20**(1), 36–40, doi: 10.1093/fampra/20.1.36.
81. S. Laing and R. M. Greenhalgh: 'Treadmill testing in the assessment of peripheral arterial disease', *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 1986, **5**(4), 249–252.
82. C. A. Clyne, A. Tripolitis, C. W. Jamieson, R. Gustave, and F. Stuart: 'The reproducibility of the treadmill walking test for claudication', *Surgery, gynecology & obstetrics*, 1979, **149**(5), 727–728.
83. A. W. Gardner, J. S. Skinner, B. W. Cantwell, and L. K. Smith: 'Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication', *Medicine and science in sports and exercise*, 1991, **23**(4), 402–408.
84. J. M. Porter, B. S. Cutler, B. Y. Lee, T. Reich, F. A. Reichle, J. T. Scogin, and D. E. Strandness: 'Pentoxifylline efficacy in the treatment of intermittent claudication: multicenter controlled double-blind trial with objective assessment of chronic occlusive arterial disease patients', *American Heart Journal*, 1982, **104**(1), 66–72.
85. Nicolaï, Saskia P A, W. Viechtbauer, L. M. Kruidenier, Candel, Math J J M, M. H. Prins, and Teijink, Joep A W: 'Reliability of treadmill testing in peripheral arterial disease: a meta-regression analysis', *Journal of Vascular Surgery*, 2009, **50**(2), 322–329, doi: 10.1016/j.jvs.2009.01.042.
86. Fokkenrood, Hugo J P, van den Houten, Marijn M L, S. Houterman, J. C. Breek, Scheltinga, Marc R M, and Teijink, Joep A W: 'Agreements and discrepancies between the estimated walking distance, nongraded and graded treadmill testing, and outside walking in patients with intermittent claudication', *Annals of vascular surgery*, 2015, **29**(6), 1218–1224, doi: 10.1016/j.avsg.2015.02.011.
87. I. Portig and B. Maisch: 'Noninvasive methods in the diagnosis of macro- and microangiopathy of peripheral and carotid arteries', *Herz*, 2004, **29**(1), 17–25, doi: 10.1007/s00059-004-2535-y.
88. P. Greenland, J. Abrams, G. P. Aurigemma, M. G. Bond, L. T. Clark, M. H. Criqui, Crouse, J R 3rd, L. Friedman, V. Fuster, D. M. Herrington, L. H. Kuller, P. M. Ridker, W. C. Roberts, W. Stanford, N. Stone, H. J. Swan, K. A. Taubert, and L. Wexler: 'Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III', *Circulation*, 2000, **101**(1), E16-22.
89. F. Alahdab, A. T. Wang, T. A. Elraiyah, R. D. Malgor, A. Z. Rizvi, M. A. Lane, L. J. Prokop, V. M. Montori, M. S. Conte, and M. H. Murad: 'A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients', *Society for Vascular Surgery Practice Guidelines for Atherosclerotic Occlusive Disease of the Lower Extremities Management of Asymptomatic Disease and Claudication*, 2015, **61**(3, Supplement), 42S-53S, doi: 10.1016/j.jvs.2014.12.008.
90. Belch, Jill J F, E. J. Topol, G. Agnelli, M. Bertrand, R. M. Califf, D. L. Clement, M. A. Creager, J. D. Easton, Gavin, James R 3rd, P. Greenland, G. Hankey, P. Hanrath, A. T. Hirsch, J. Meyer, S. C. Smith, F. Sullivan, and M. A. Weber: 'Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action', *Arch Intern Med*, 2003, **163**(8), 884–892, doi: 10.1001/archinte.163.8.884.
91. L. Caspary: 'Ankle-brachial index measurement: Skill cannot be taken for granted. Comment on Chaudru et al, p. 37-41 and Monti et al, p. 43-48', *VASA*, 2016, **45**(1), 5–6, doi: 10.1024/0301-1526/a000488.
92. A. Huch and R. Huch: 'Transcutaneous, noninvasive monitoring of pO₂', *Hosp Pract*, 1976, **11**(6), 43–52.

93. K. Ouriel, A. E. McDonnell, C. E. Metz, and C. K. Zarins: 'Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease', *Surgery*, 1982, **91**(6), 686–693.
94. R. Babbar, C. D. Bussell, G. A. Buckley, and S. D. Sivasubramaniam: 'Post-moderate exercise testing and clinical predictive value of ankle arm index measurements', *Pathophysiology : the official journal of the International Society for Pathophysiology / ISP*, 2006, **13**(1), 15–21, doi: 10.1016/j.pathophys.2005.10.002.
95. D. T. Ubbink, G. H. Spincemaille, R. S. Reneman, and M. J. Jacobs: 'Prediction of imminent amputation in patients with non-reconstructible leg ischemia by means of microcirculatory investigations', *J Vasc Surg*, 1999, **30**(1), 114–121.
96. U. K. Franzeck, P. Talke, E. F. Bernstein, F. L. Golbranson, and A. Fronck: 'Transcutaneous PO₂ measurements in health and peripheral arterial occlusive disease', *Surgery*, 1982, **91**(2), 156–163.
97. M. Rossi and A. Carpi: 'Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2004, **58**(8), 427–431, doi: 10.1016/j.biopha.2004.08.004.
98. O. Bongard and B. Krahenbuhl: 'Predicting amputation in severe ischaemia. The value of transcutaneous PO₂ measurement', *J Bone Joint Surg Br*, 1988, **70**(3), 465–467.
99. J. L. Ballard, C. C. Eke, T. J. Bunt, and J. D. Killeen: 'A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems', *J Vasc Surg*, 1995, **22**(4), 485-90; discussion 490-2.
100. J. Bouroz-Joly, M. Perez-Cousin, J. P. Beregi, E. Hachulla, J. P. Chambon, P. Y. Hatron, and B. Devulder: 'Evaluation of the revascularization process by staged dynamic transcutaneous oximetry in stage II of obliterative arteriopathy of the lower limbs: a prospective study of 15 patients', *Rev Med Interne*, 1997, **18**(11), 849–854.
101. X. Mouren, P. Caillard, J. J. Bensoussan, M. Massonneau, S. Gamand, and W. H. Stevens: 'The effect of naftidrofuryl on transcutaneous oxygen tension during a treadmill test in patients with peripheral arterial occlusive disease', *Vasc Med*, 1998, **3**(1), 9–14.
102. R. Ostarek: 'Optische tcpO₂ Messung: Grundlagen - Anwendungsgebiete', 2014; available at <http://www.tcpo2.de/pdf/anleitung-p8008.pdf> (accessed 20 August 2016).
103. U. Grossmann and D. W. Lübbers: 'Analysis of epidermal oxygen supply by simulation of oxygen partial pressure fields under varying conditions', *Critical care medicine*, 1981, **9**(10), 734–735.
104. M. Urban, A. Fouasson-Chailloux, I. Signolet, C. C. Ribas, M. Feuilloy, and P. Abraham: 'Comparison of two devices for measuring exercise trans-cutaneous oxygen pressures in patients with claudication', *331 Geert Maleux*, 2015, **44**, 357.
105. J. Gothgen and E. Jacobsen: 'Transcutaneous oxygen tension measurement I. Age variation and reproducibility', *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1978, **67**, 66–70.
106. M. Stücker, P. A. Struk, K. Hoffmann, L. Schulze, A. Röchling, and D. W. Lübbers: 'The transepidermal oxygen flux from the environment is in balance with the capillary oxygen supply', *The Journal of investigative dermatology*, 2000, **114**(3), 533–540, doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00911.x.
107. R. Lemke and D. Klaus: 'Acute affect of buflomedil hydrochloride (bufedil) on transcutaneously measured oxygen pressures in patients with peripheral arterial occlusive disease', *Vasa*, 1984, **13**(2), 171–174.
108. M. Stücker, U. Memmel, and P. Altmeyer: 'Transkutane Sauerstoffpartialdruck- und Kohlendioxidpartialdruckmessung Verfahrenstechnik und Anwendungsgebiete', *Phlebologie*, 2000, (29), 81–91.

109. M. Tendera, V. Aboyans, M.-L. Bartelink, I. Baumgartner, D. Clément, J.-P. Collet, A. Cremonesi, M. de Carlo, R. Erbel, Fowkes, F Gerry R, M. Heras, S. Kownator, E. Minar, J. Ostergren, D. Poldermans, V. Riambau, M. Roffi, J. Röther, H. Sievert, M. van Sambeek, and T. Zeller: 'ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)', *European Heart Journal*, 2011, **32**(22), 2851–2906, doi: 10.1093/eurheartj/ehr211.
110. C. Ranke, A. Creutzig, and K. Alexander: 'Duplex scanning of the peripheral arteries: correlation of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction', *Ultrasound Med Biol*, 1992, **18**(5), 433–440.
111. O. Schlager, M. Francesconi, M. Haumer, P. Dick, S. Sabeti, J. Amighi, W. Mlekusch, R. Koppensteiner, E. Minar, and M. Schillinger: 'Duplex sonography versus angiography for assessment of femoropopliteal arterial disease in a "real-world" setting', *J Endovasc Ther*, 2007, **14**(4), 452–459, doi: 10.1583/1545-1550(2007)14[452:DSVAFA]2.0.CO;2.
112. K. A. Jager, D. J. Phillips, R. L. Martin, C. Hanson, G. O. Roederer, Y. E. Langlois, H. J. Ricketts, and Strandness, D E Jr: 'Noninvasive mapping of lower limb arterial lesions', *Ultrasound Med Biol*, 1985, **11**(3), 515–521.
113. C. Greis: 'Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation', *Clinical hemorheology and microcirculation*, 2009, **43**(1-2), 1–9, doi: 10.3233/CH-2009-1216.
114. D. Chan, M. E. Anderson, and B. L. Dolmatch: 'Imaging evaluation of lower extremity infrainguinal disease: role of the noninvasive vascular laboratory, computed tomography angiography, and magnetic resonance angiography', *Techniques in vascular and interventional radiology*, 2010, **13**(1), 11–22, doi: 10.1053/j.tvir.2009.10.003.
115. M. Treitl, V. Ruppert, A. K. Mayer, C. Degenhart, M. Reiser, and J. Rieger: 'Die chronische kritische Unterschenkelischämie: prätherapeutische Diagnostik, Methoden der Revaskularisation', *Der Radiologe*, 2006, **46**(11), 962–972, doi: 10.1007/s00117-006-1423-2.
116. P. J. Nelemans, T. Leiner, de Vet, H C, and van Engelshoven, J M: 'Peripheral arterial disease: meta-analysis of the diagnostic performance of MR angiography', *Radiology*, 2000, **217**(1), 105–114, doi: 10.1148/radiology.217.1.r00oc11105.
117. T. Leibecke, C. Kagel, A. Lubienski, S. O. Peters, T. Jungbluth, and T. Helmberger: 'CTA und MRA bei PAVK--ist die DSA "out"?'', *Der Radiologe*, 2006, **46**(11), 941–947, doi: 10.1007/s00117-006-1415-2.
118. A. Ofer, S. S. Nitecki, S. Linn, M. Epelman, D. Fischer, T. Karram, D. Litmanovich, H. Schwartz, A. Hoffman, and A. Engel: 'Multidetector CT angiography of peripheral vascular disease: a prospective comparison with intraarterial digital subtraction angiography', *AJR. American journal of roentgenology*, 2003, **180**(3), 719–724, doi: 10.2214/ajr.180.3.1800719.
119. K. Purschke: 'Vergleich der Interventionserfolge nach transpoplitealer und antegrader Rekanalisation der Arteria femoralis superficialis'; 2014.
120. J. Herold, S. Said, and R. Braun-Dullaeus: 'Der molekulare Bypass: eine etablierte Methode zur Revaskularisation von inoperablen pAVK-Patienten oder nur eine Zukunftsvision?', *Zentralblatt für Chirurgie*, 2014, **139**(5), 508–517, doi: 10.1055/s-0033-1350668.
121. M. A. Creager: 'Medical management of peripheral arterial disease', *Cardiology in review*, 2001, **9**(4), 238–245.

122. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: 'Handlungsleitlinie pAVK aus Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK)', in 'Therapieempfehlungen evidenzbasierte Therapieleitlinien', (ed. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft), 2nd edn, 390–402; 2004, Köln, Dt. Ärzte-Verl.
123. F. B. Smith, G. D. Lowe, A. J. Lee, A. Rumley, G. C. Leng, and F. G. Fowkes: 'Smoking, hemorheologic factors, and progression of peripheral arterial disease in patients with claudication', *J Vasc Surg*, 1998, **28**(1), 129–135.
124. T. Jonason and R. Bergstrom: 'Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality', *Acta Med Scand*, 1987, **221**(3), 253–260.
125. F. Paneni: '2013 ESC/EASD guidelines on the management of diabetes and cardiovascular disease: established knowledge and evidence gaps', *Diabetes & vascular disease research : official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*, 2014, **11**(1), 5–10, doi: 10.1177/1479164113512859.
126. 'MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial', *Lancet*, 2002, **360**(9326), 7–22, doi: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
127. P. S. Mehler, J. R. Coll, R. Estacio, A. Esler, R. W. Schrier, and W. R. Hiatt: 'Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes', *Circulation*, 2003, **107**(5), 753–756.
128. C. Baigent, L. Blackwell, R. Collins, J. Emberson, J. Godwin, R. Peto, J. Buring, C. Hennekens, P. Kearney, T. Meade, C. Patrono, M. C. Roncaglioni, and A. Zanchetti: 'Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials', *Lancet*, 2009, **373**(9678), 1849–1860, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
129. J. Layden, J. Michaels, S. Birmingham, and B. Higgins: 'Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease: summary of NICE guidance', *BMJ (Clinical research ed.)*, 2012, **345**, e4947, doi: 10.1136/bmj.e4947.
130. W. R. Hiatt, J. G. Regensteiner, M. E. Hargarten, E. E. Wolfel, and E. P. Brass: 'Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease', *Circulation*, 1990, **81**(2), 602–609, doi: 10.1161/01.CIR.81.2.602.
131. K. J. Stewart, W. R. Hiatt, J. G. Regensteiner, and A. T. Hirsch: 'Exercise training for claudication', *N Engl J Med*, 2002, **347**(24), 1941–1951, doi: 10.1056/NEJMra021135.
132. A. A. Ahimastos, E. P. Pappas, P. G. Buttner, P. J. Walker, B. A. Kingwell, and J. Golledge: 'A meta-analysis of the outcome of endovascular and noninvasive therapies in the treatment of intermittent claudication', *Journal of Vascular Surgery*, 2011, **54**(5), 1511–1521, doi: 10.1016/j.jvs.2011.06.106.
133. T. P. Murphy, D. E. Cutlip, J. G. Regensteiner, E. R. Mohler, D. J. Cohen, M. R. Reynolds, J. M. Massaro, B. A. Lewis, J. Cerezo, N. C. Oldenburg, C. C. Thum, M. R. Jaff, A. J. Comerota, M. W. Steffes, I. H. Abrahamsen, S. Goldberg, and A. T. Hirsch: 'Supervised exercise, stent revascularization, or medical therapy for claudication due to aortoiliac peripheral artery disease: the CLEVER study', *Journal of the American College of Cardiology*, 2015, **65**(10), 999–1009, doi: 10.1016/j.jacc.2014.12.043.
134. van den Houten, M M L, G. J. Lauret, F. Fakhry, Fokkenrood, H J P, van Asselt, A D I, Hunink, M G M, and Teijink, J A W: 'Cost-effectiveness of supervised exercise therapy compared with endovascular revascularization for intermittent claudication', *The British journal of surgery*, 2016, doi: 10.1002/bjs.10247.

135. Fokkenrood, Hugo J P, Bendermacher, Bianca L W, G. J. Lauret, E. M. Willigendael, M. H. Prins, and Teijink, Joep A W: 'Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013, **8**, CD005263, doi: 10.1002/14651858.CD005263.pub3.
136. G. J. Lauret, F. Fakhry, Fokkenrood, Hugo J P, Hunink, M G Myriam, Teijink, Joep A W, and S. Spronk: 'Modes of exercise training for intermittent claudication', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014, **7**, CD009638, doi: 10.1002/14651858.CD009638.pub2.
137. B. J. Parmenter, J. Raymond, and Fiatarone Singh, Maria A: 'The effect of exercise on haemodynamics in intermittent claudication: a systematic review of randomized controlled trials', *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 2010, **40**(5), 433–447, doi: 10.2165/11531330-000000000-00000.
138. J. G. Regensteiner, E. E. Wolfel, E. P. Brass, M. R. Carry, S. P. Ringel, M. E. Hargarten, E. R. Stamm, and W. R. Hiatt: 'Chronic changes in skeletal muscle histology and function in peripheral arterial disease', *Circulation*, 1993, **87**(2), 413–421.
139. J. Wang, S. Zhou, R. Bronks, J. Graham, and S. Myers: 'Effects of supervised treadmill walking training on calf muscle capillarization in patients with intermittent claudication', *Angiology*, 2009, **60**(1), 36–41, doi: 10.1177/0003319708317337.
140. Lokin, Joost L C, P. J. Hengeveld, A. P. Conijn, P. T. Nieuwkerk, and Koelemay, Mark J W: 'Disease understanding in patients with intermittent claudication: A qualitative study', *Journal of vascular nursing : official publication of the Society for Peripheral Vascular Nursing*, 2015, **33**(3), 112–118, doi: 10.1016/j.jvn.2015.02.002.
141. A.-E. Harwood, G. E. Smith, T. Cayton, E. Broadbent, and I. C. Chetter: 'A Systematic Review of the Uptake and Adherence Rates to Supervised Exercise Programs in Patients with Intermittent Claudication', *Annals of vascular surgery*, 2016, **34**, 280–289, doi: 10.1016/j.avsg.2016.02.009.
142. Gommans, L N M and Teijink, J A W: 'Attitudes to supervised exercise therapy', *The British journal of surgery*, 2015, **102**(10), 1153–1155, doi: 10.1002/bjs.9880.
143. F. Fakhry, S. Spronk, van der Laan, Lijckle, J. J. Wever, Teijink, Joep A W, W. H. Hoffmann, T. M. Smits, van Brussel, Jerome P, Stultiens, Guido N M, A. Derom, den Hoed, P Ted, G. H. Ho, van Dijk, Lukas C, N. Verhofstad, M. Orsini, A. van Petersen, K. Woltman, I. Hulst, van Sambeek, Marc R H M, D. Rizopoulos, E. V. Rouwet, and Hunink, M G Myriam: 'Endovascular Revascularization and Supervised Exercise for Peripheral Artery Disease and Intermittent Claudication: A Randomized Clinical Trial', *JAMA*, 2015, **314**(18), 1936–1944, doi: 10.1001/jama.2015.14851.
144. S. Otsuka, T. Morisawa, S. Yuguchi, Y. Hojo, T. Matsuo, M. Nakajima, A. Ishida, and T. Takahashi: 'Clinical importance of change in physical activity after endovascular treatment combined with exercise training in patients with peripheral arterial disease', *Heart and vessels*, 2016, doi: 10.1007/s00380-016-0856-4.
145. L. Robertson and A. Andras: 'Prostanoids for intermittent claudication', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013, **4**, CD000986, doi: 10.1002/14651858.CD000986.pub3.
146. K. Salhiyyah, R. Forster, E. Senanayake, M. Abdel-Hadi, A. Booth, and J. A. Michaels: 'Pentoxifylline for intermittent claudication', *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, **9**, CD005262, doi: 10.1002/14651858.CD005262.pub3.
147. L. A. Carlson and I. Eriksson: 'Femoral-artery infusion of prostaglandin E 1 in severe peripheral vascular disease', *Lancet*, 1973, **1**(7795), 155–156.

148. L. Caspary, A. Creutzig, U. Radeke, S. Specht, and K. Alexander: 'Intermittent intraarterial infusion therapy with PGE1 in patients with severe claudication--results of a randomized prospective double blind study', *Biomed Biochim Acta*, 1988, **47**(10-11), S307-10.
149. G. Trubestein, S. von Bary, K. Breddin, C. Diehm, J. D. Gruss, H. Heinrich, S. Horsch, A. Kriessmann, U. Maass, and M. Martin: 'Intravenous prostaglandin E1 versus pentoxifylline therapy in chronic arterial occlusive disease--a controlled randomised multicenter study', *Vasa Suppl*, 1989, **28**, 44-49.
150. H. O. Altstaedt, B. Berzewski, H. K. Breddin, W. Brockhaus, H. D. Bruhn, M. Cachovan, C. Diehm, J. Dorrler, C. S. Franke, and J. D. Gruss: 'Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study', *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1993, **49**(2), 573-578.
151. C. Diehm, K. Balzer, H. Bisler, B. Bulling, M. Camci, A. Creutzig, J. D. Gruss, S. Horsch, F. Odemar, U. Piehler, W. Rogatti, P. Scheffler, F. Spengel, N. Treese, A. Turowski, P. Waldhausen, B. Weber, and T. Weiss: 'Efficacy of a new prostaglandin E1 regimen in outpatients with severe intermittent claudication: results of a multicenter placebo-controlled double-blind trial', *J Vasc Surg*, 1997, **25**(3), 537-544.
152. A. Creutzig, W. Lehmacher, and M. Elze: 'Meta-analysis of randomised controlled prostaglandin E1 studies in peripheral arterial occlusive disease stages III and IV', *Vasa*, 2004, **33**(3), 137-144.
153. K. Amendt: 'PGE1 and other prostaglandins in the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis', *Angiology*, 2005, **56**(4), 409-415.
154. H. Heidrich: 'Vasoaktive Substanzen und Prostanoiden in der Therapie der pAVK Was ist gesichert, was offen, was überholt?', *Hämostaseologie*, 2006, **26**(3), 220-223.
155. U. Schwabe, D. Paffrath, and M. Anlauf: 'Arzneiverordnungs-Report: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare'; 2006, Heidelberg, Springer Medizin.
156. J. H. Wilkens, H. Wilkens, B. Elger, F. Cassidy, L. Caspary, A. Creutzig, and J. C. Frolich: 'Cardiac and microcirculatory effects of different doses of prostaglandin E1 in man', *Eur J Clin Pharmacol*, 1987, **33**(2), 133-137.
157. H. Heidrich, C. Brodel, C. Meuche, M. Hellmann, and J. Ranft: 'Controlled long-term blood pressure measurement with intravenous prostaglandin E1 infusion', *Vasa*, 1991, **20**(1), 13-16.
158. K. Salhiyyah, E. Senanayake, M. Abdel-Hadi, A. Booth, and J. A. Michaels: 'Pentoxifylline for intermittent claudication', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2012, **1**, CD005262, doi: 10.1002/14651858.CD005262.pub2.
159. F. Spengel, D. Clement, H. Boccalon, F. Liard, T. Brown, and P. Leher: 'Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program', *Int Angiol*, 2002, **21**(1), 20-27.
160. M. E. O'Donnell, S. A. Badger, M. A. Sharif, I. S. Young, B. Lee, and C. V. Soong: 'The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease', *J Vasc Surg*, 2009, **49**(5), 1226-1234, doi: 10.1016/j.jvs.2008.11.098.
161. R. L. Pande, W. R. Hiatt, P. Zhang, N. Hittel, and M. A. Creager: 'A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication', *Vasc Med*, 2010, **15**(3), 181-188, doi: 10.1177/1358863X10361545.

162. de Backer, Tine L M, R. Vander Stichele, P. Leheret, and L. van Bortel: 'Naftidrofuryl for intermittent claudication', *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, **12**, CD001368, doi: 10.1002/14651858.CD001368.pub4.
163. R. Bedenis, M. Stewart, M. Cleanthis, P. Robless, D. P. Mikhailidis, and G. Stansby: 'Cilostazol for intermittent claudication', *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014, **10**, CD003748, doi: 10.1002/14651858.CD003748.pub4.
164. J. W. Stevens, E. Simpson, S. Harnan, H. Squires, Y. Meng, S. Thomas, J. Michaels, and G. Stansby: 'Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication', *Br J Surg*, 2012, **99**(12), 1630–1638, doi: 10.1002/bjs.8895.
165. P. N. Roset: 'Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication (Br J Surg 2012; 99: 1630-1638)', *The British journal of surgery*, 2013, **100**(13), 1838, doi: 10.1002/bjs.9357.
166. J. Shalhoub and A. H. Davies: 'Adjunctive pharmacotherapies for intermittent claudication--NICE guidance', *Heart (British Cardiac Society)*, 2012, **98**(3), 244–245, doi: 10.1136/heartjnl-2011-301022.
167. T. M. Chapman and K. L. Goa: 'Cilostazol', *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2003, **3**(2), 117–138, doi: 10.2165/00129784-200303020-00006.
168. P. Lumley, P. P. Humphrey, I. Kennedy, and R. A. Coleman: 'Comparison of the potencies of some prostaglandins as vasodilators in three vascular beds of the anaesthetised dog', *Eur J Pharmacol*, 1982, **81**(3), 421–430.
169. T. G. Lynch, Hobson, R W 2nd, J. P. Barbalinardo, and J. C. Kerr: 'Effects of intravenous and intra-arterial infusions of prostaglandin E1 on canine hindlimb blood flow distribution', *Surgery*, 1984, **96**(1), 35–41.
170. A. Creutzig, A. Arnold, L. Caspary, J. Thum, and K. Alexander: 'Skin Oxygen Pressure Histograms in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease During Intraarterial and Intravenous Prostaglandin E1 Infusions of Different Dosages and Their Prognostic Value', *Angiology*, 1995, **46**(5), 357–367, doi: 10.1177/000331979504600501.
171. P. Ney, M. Braun, C. Szymanski, L. Bruch, and K. Schror: 'Antiplatelet, antineutrophil and vasodilating properties of 13,14-dihydro-PGE1 (PGE0)--an in vivo metabolite of PGE1 in man', *Eicosanoids*, 1991, **4**(3), 177–184.
172. K. Mikawa, H. Akamatsu, N. Maekawa, K. Nishina, H. Obara, and Y. Niwa: 'Inhibitory effect of prostaglandin E1 on human neutrophil function', *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1994, **51**(4), 287–291.
173. J. P. Hong, Y. K. Chung, and S. H. Chung: 'The effect of prostaglandin E1 versus ischemia-reperfusion injury of musculocutaneous flaps', *Ann Plast Surg*, 2001, **47**(3), 316–321.
174. B. Palumbo, A. Oguogho, P. Fitscha, and H. Sinzinger: 'Prostaglandin E1-therapy reduces circulating adhesion molecules (ICAM-1, E-selectin, VCAM-1) in peripheral vascular disease', *Vasa*, 2000, **29**(3), 179–185.
175. P. G. Kury, P. W. Ramwell, and H. M. McConnell: 'The effect of prostaglandins E1 and E2 on the human erythrocyte as monitored by spin labels', *Biochem Biophys Res Commun*, 1974, **56**(2), 478–483.
176. N. R. Marquis, R. L. Vigdahl, and P. A. Tavormina: 'Platelet aggregation. I. Regulation by cyclic AMP and prostaglandin E1', *Biochem Biophys Res Commun*, 1969, **36**(6), 965–972.
177. D. Iyú, M. Jüttner, J. R. Glenn, A. E. White, A. J. Johnson, S. C. Fox, and S. Heptinstall: 'PGE1 and PGE2 modify platelet function through different prostanoid

- receptors', *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 2011, **94**(1–2), 9–16, doi: 10.1016/j.prostaglandins.2010.11.001.
178. P. R. Emmons, J. R. Hampton, M. J. Harrison, A. J. Honour, and J. R. Mitchell: 'Effect of prostaglandin E1 on platelet behaviour in vitro and in vivo', *Br Med J*, 1967, **2**(5550), 468–472.
 179. J. Kloeze: 'Relationship between chemical structure and platelet-aggregation activity of prostaglandins', *Biochim Biophys Acta*, 1969, **187**(3), 285–292.
 180. D. J. Crutchley, L. B. Conanan, and J. R. Maynard: 'Stimulation of fibrinolytic activity in human skin fibroblasts by prostaglandins E1, E2 and I2', *J Pharmacol Exp Ther*, 1982, **222**(3), 544–549.
 181. P. Fitscha, T. Simmet, B. A. Peskar, H. Reuter, H. Sinzinger, W. Rogatti, and V. Tilsner: 'Fibrinolytic activity, thrombocyte function and pharmacokinetics during intra-arterial or intravenous prostaglandin E1 infusion in patients with chronic arterial occlusive disease', *Wien Klin Wochenschr*, 1988, **100**(14), 477–481.
 182. M. Kuss, H. Heidrich, and E. Koettgen: 'Hemostatic and fibrinolytic effects of systemic prostaglandin E1 therapy in patients with peripheral arterial disease', *Vasa*, 2003, **32**(3), 145–148.
 183. H. Sinzinger, P. Fitscha, O. Wagner, J. Kaliman, and W. Rogatti: 'Prostaglandin E1 decreases activation of arterial smooth-muscle cells', *Lancet*, 1986, **2**(8499), 156–157.
 184. W. Bai, X. Zheng, L. Zhou, and H. Li: 'Prostaglandin E1 dose-dependently promotes stability of atherosclerotic plaque in a rabbit model', *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 2012, **90**(2), 131–139, doi: 10.1139/y11-115.
 185. C. Gensch, Y. Clever, C. Werner, M. Hanhoun, M. Bohm, and U. Laufs: 'Regulation of endothelial progenitor cells by prostaglandin E1 via inhibition of apoptosis', *J Mol Cell Cardiol*, 2007, **42**(3), 670–677, doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.12.017.
 186. M. R. Mehrabi, C. Ekmekcioglu, B. Stanek, T. Thalhammer, F. Tamaddon, R. Pacher, G. E. Steiner, T. Wild, M. Grimm, P. G. Spieckermann, G. Mall, and H. D. Glogar: 'Angiogenesis stimulation in explanted hearts from patients pre-treated with intravenous prostaglandin E(1)', *J Heart Lung Transplant*, 2001, **20**(4), 465–473.
 187. M. R. Mehrabi, N. Serbecic, F. Tamaddon, R. Pacher, R. Horvath, G. Mall, and H. D. Glogar: 'Clinical benefit of prostaglandin E1-treatment of patients with ischemic heart disease: stimulation of therapeutic angiogenesis in vital and infarcted myocardium', *Biomed Pharmacother*, 2003, **57**(3-4), 173–178.
 188. U. Hoeffner, L. L. Aarhus, Z. S. Katusic, and P. M. Vanhoutte: 'Pharmacology of pentoxifylline in isolated canine arteries and veins', *J Cardiovasc Pharmacol*, 1989, **14**(6), 899–907.
 189. J. Kamphuis, P. Smits, and T. Thien: 'Vascular effects of pentoxifylline in humans', *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994, **24**(4), 648–654.
 190. M. Schonharting, P. Musikic, and R. Muller: 'The haemorheological and antithrombotic potential of pentoxifylline ('Trental'): a review', *Pharmatherapeutica*, 1988, **5**(3), 159–169.
 191. B. L. Koul, O. Nordhas, T. Sonnenfeld, and S. Ekestrom: 'The effect of pentoxifylline on impaired red cell deformability following open-heart surgery', *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*, 1984, **18**(2), 129–131.
 192. R. H. Schroer: 'Antithrombotic potential of pentoxifylline. A hemorheologically active drug', *Angiology*, 1985, **36**(6), 387–398.
 193. D. E. Hammerschmidt, D. Kotasek, T. McCarthy, P. W. Huh, G. Freyburger, and G. M. Vercellotti: 'Pentoxifylline inhibits granulocyte and platelet function, including

- granulocyte priming by platelet activating factor', *J Lab Clin Med*, 1988, **112**(2), 254–263.
194. M. Zhang, Y.-J. Xu, S. A. Mengi, A. S. Arneja, and N. S. Dhalla: 'Therapeutic potentials of pentoxifylline for treatment of cardiovascular diseases', *Exp Clin Cardiol*, 2004, **9**(2), 103–111.
 195. S. I. Myers, J. W. Horton, R. Hernandez, P. B. Walker, and W. G. Vaughan: 'Pentoxifylline protects splanchnic prostacyclin synthesis during mesenteric ischemia/reperfusion', *Prostaglandins*, 1994, **47**(2), 137–150.
 196. T. Tanaka, T. Ishikawa, M. Hagiwara, K. Onoda, H. Itoh, and H. Hidaka: 'Effects of cilostazol, a selective cAMP phosphodiesterase inhibitor on the contraction of vascular smooth muscle', *Pharmacology*, 1988, **36**(5), 313–320.
 197. Y. Kimura, T. Tani, T. Kanbe, and K. Watanabe: 'Effect of cilostazol on platelet aggregation and experimental thrombosis', *Arzneimittelforschung*, 1985, **35**(7A), 1144–1149.
 198. S. Takahashi, K. Oida, R. Fujiwara, H. Maeda, S. Hayashi, H. Takai, T. Tamai, T. Nakai, and S. Miyabo: 'Effect of cilostazol, a cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor, on the proliferation of rat aortic smooth muscle cells in culture', *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, **20**(6), 900–906.
 199. T.-H. Chao, S.-Y. Tseng, I.-C. Chen, Y.-S. Tsai, Y.-Y. Huang, P.-Y. Liu, H.-Y. Ou, Y.-H. Li, H.-L. Wu, C.-L. Cho, L.-M. Tsai, and J.-H. Chen: 'Cilostazol enhances mobilization and proliferation of endothelial progenitor cells and collateral formation by modifying vasculo-angiogenic biomarkers in peripheral arterial disease', *Int J Cardiol*, 2014, **172**(2), e371-4, doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.295.
 200. N. Oudart: 'Naftidrofuryl inhibits contractions to serotonin in intact and de-endothelialized cerebral arteries in vitro', *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, **16 Suppl 3**, S45-8.
 201. P. Koltringer, W. Langsteger, F. Reisecker, and O. Eber: 'Effect of naftidrofuryl on viscoelasticity, thrombocyte aggregation and erythrocyte fluidity of blood', *Vasa*, 1992, **21**(4), 411–414.
 202. P. Bodin and P. Travo: 'Effects of naftidrofuryl on the contraction and proliferation of cultured myocytes evoked by serotonin', *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990, **16 Suppl 3**, S25-8.
 203. F. Lanza, S. Hemmendinger, and J. P. Cazenave (eds.): 'Naftidrofuryl inhibits selectively human-platelet activation by serotonin'; 1987, PERGAMON-ELSEVIER SCIENCE LTD THE BOULEVARD, LANGFORD LANE, KIDLINGTON, OXFORD, ENGLAND OX5 1GB.
 204. M. Cachovan, V. Hossmann, H. Rieger, and I. Schmidtke: 'Nichtinvasive Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit', in 'Rieger, Schoop 1998 – Klinische Angiologie', 229–283.
 205. P. J. Piper, J. R. Vane, and J. H. Wyllie: 'Inactivation of prostaglandins by the lungs', *Nature*, 1970, **225**(5233), 600–604.
 206. B. A. Peskar, W. H. Hesse, W. Rogatti, C. Diehm, G. Rudofsky, H. Schweer, and H. W. Seyberth: 'Formation of 13,14-dihydro-prostaglandin E1 during intravenous infusions of prostaglandin E1 in patients with peripheral arterial occlusive disease', *Prostaglandins*, 1991, **41**(3), 225–228.
 207. 'Rieger, Schoop 1998 – Klinische Angiologie'.
 208. A. Creutzig, A. Arnold, L. Caspary, J. Thum, and K. Alexander: 'Skin oxygen pressure histograms in patients with peripheral arterial occlusive disease during intraarterial and intravenous prostaglandin E1 infusions of different dosages and their prognostic value', *Angiology*, 1995, **46**(5), 357–367.

209. K. Schror and T. Hohlfeld: 'Mechanisms of anti-ischemic action of prostaglandin E₁ in peripheral arterial occlusive disease', *Vasa*, 2004, **33**(3), 119–124.
210. T. Weiss: 'Wirkungsmechanismen von Prostaglandin E₁ in der Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen', *VASA*, 2003, **32**(4), 187–192, doi: 10.1024/0301-1526.32.4.187.
211. R. F. Dinn, H. T. Yang, and R. L. Terjung: 'The Influence of Pentoxifylline and Torbafylline on Muscle Blood Flow in Animals With Peripheral Arterial Insufficiency', *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1990, **30**(8), 704–710, doi: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb03630.x.
212. D. Seiffge: 'Pentoxifylline: its influence on the interaction of blood cells with the vessel wall', *Atherosclerosis*, 1997, **131 Suppl**, S27-8.
213. S. C. Hood, D. Moher, and G. G. Barber: 'Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials', *CMAJ*, 1996, **155**(8), 1053–1059.
214. B. Girolami, E. Bernardi, M. H. Prins, Ten Cate, J W, R. Hettiarachchi, P. Prandoni, A. Girolami, and H. R. Buller: 'Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis', *Arch Intern Med*, 1999, **159**(4), 337–345.
215. K. Schror: 'The pharmacology of cilostazol', *Diabetes Obes Metab*, 2002, **4**(s2), S14-S19, doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.0040s2s14.x.
216. K. Cassar: 'Intermittent claudication', *BMJ (Clinical research ed.)*, 2006, **333**(7576), 1002–1005, doi: 10.1136/bmj.39001.562813.DE.
217. H. Heidrich, H. K. Breddin, G. Rudofsky, and P. Scheffler: 'Cardiopulmonary effects of prostaglandin E₁. Aspects of drug safety', *Med Klin (Munich)*, 1992, **87**(3), 123–130.
218. M. J. Pentecost, M. H. Criqui, G. Dorros, J. Goldstone, K. W. Johnston, E. C. Martin, E. J. Ring, and J. B. Spies: 'Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. A statement for health professionals from a Special Writing Group of the Councils on Cardiovascular Radiology, Arteriosclerosis, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, the American Heart Association', *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 2003, **14**(9 Pt 2), S495-515.
219. S. Allaqaband, R. Kirvaitis, F. Jan, and T. Bajwa: 'Endovascular Treatment of Peripheral Vascular Disease', *Current Problems in Cardiology*, 2009, **34**(9), 359–476, doi: 10.1016/j.cpcardiol.2009.05.001.
220. M. Schillinger, S. Sabeti, P. Dick, J. Amighi, W. Mlekusch, O. Schlager, C. Loewe, M. Cejna, J. Lammer, and E. Minar: 'Sustained benefit at 2 years of primary femoropopliteal stenting compared with balloon angioplasty with optional stenting', *Circulation*, 2007, **115**(21), 2745–2749, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688341.
221. G. Tepe, T. Zeller, T. Albrecht, S. Heller, U. Schwarzwälder, J.-P. Beregi, C. D. Claussen, A. Oldenburg, B. Scheller, and U. Speck: 'Local delivery of paclitaxel to inhibit restenosis during angioplasty of the leg', *The New England journal of medicine*, 2008, **358**(7), 689–699, doi: 10.1056/NEJMoa0706356.
222. J. A. Schmidt, C. Bracht, A. Leyhe, and P. von Wichert: 'Transcutaneous measurement of oxygen and carbon dioxide tension (TcPO₂ and TcPCO₂) during treadmill exercise in patients with arterial occlusive disease (AOD)--stages I and II', *Angiology*, 1990, **41**(7), 547–552.

223. H. Heidrich, T. Schmidt, and C. Fahrig: 'Are there predictors for the outcome of a PGE1 treatment in peripheral arterial disease with critical limb ischaemia?', *Vasa*, 2005, **34**(2), 101–107.
224. M. F. Conrad, R. S. Crawford, L. A. Hackney, V. Paruchuri, C. J. Abularrage, V. I. Patel, G. M. Lamuraglia, and R. P. Cambria: 'Endovascular management of patients with critical limb ischemia', *Journal of Vascular Surgery*, 2011, **53**(4), 1020–1025, doi: 10.1016/j.jvs.2010.10.088.
225. T. S. Jämsén, H. I. Manninen, H. E. Tulla, P. A. Jaakkola, and P. J. Matsi: 'Infringuinal revascularization because of claudication: total long-term outcome of endovascular and surgical treatment', *Journal of Vascular Surgery*, 2003, **37**(4), 808–815, doi: 10.1067/mva.2003.148.
226. T. Reich and D. Gillings: 'Effects of pentoxifylline on severe intermittent claudication', *Angiology*, 1987, **38**(9), 651–656.
227. W. Hepp, S. von Bary, D. Corovic, C. Diehm, E. Mühe, G. Rudofsky, P. Scheffler, G. Trübestein, and M. Vogelpohl: 'Therapeutic efficacy of intravenous prostaglandin E1 versus pentoxifylline in patients with intermittent claudication', in 'Prostaglandin E1', 101–108; 1991, Springer.
228. W. Hepp, S. von Bary, D. Corovic, C. Diehm, E. Mühe, G. Rudofsky, P. Scheffler, and M. Vogelpohl: 'Clinical efficacy of iv prostaglandin E1 and iv pentoxifylline in patients with arterial occlusive disease of Fontaine stage IIb: a multicenter, randomized comparative study', *International Journal of Angiology*, 1996, **5**(1), 32–37.
229. J. J. Belch, P. R. Bell, D. Creissen, J. A. Dormandy, R. C. Kester, R. D. McCollum, Y. Mizushima, C. V. Ruckley, J. H. Scurr, and J. H. Wolfe: 'Randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of AS-013, a prostaglandin E1 prodrug, in patients with intermittent claudication', *Circulation*, 1997, **95**(9), 2298–2302.
230. R. A. Mangiafico, R. Messina, T. Attinà, S. Dell'Arte, L. Giuliano, L. S. Malatino, and R. A. Mangiafico: 'Impact of a 4-week treatment with prostaglandin E1 on health-related quality of life of patients with intermittent claudication', *Angiology*, 2000, **51**(6), 441–449.
231. D. W. Lee and M. A. Cavender: 'Guidelines for Peripheral Vascular Disease: Where Is the Evidence?', *Circulation. Cardiovascular interventions*, 2019, **12**(1), e007561, doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007561.
232. J. Wang, S. Zhou, R. Bronks, J. Graham, and S. Myers: 'Supervised exercise training combined with ginkgo biloba treatment for patients with peripheral arterial disease', *Clinical rehabilitation*, 2007, **21**(7), 579–586, doi: 10.1177/0269215507075205.
233. W. R. Hiatt, M. A. Creager, A. Amato, and E. P. Brass: 'Effect of propionyl-L-carnitine on a background of monitored exercise in patients with claudication secondary to peripheral artery disease', *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 2011, **31**(2), 125–132, doi: 10.1097/HCR.0b013e3181f1fd65.
234. H. Kiesewetter, J. Blume, F. Jung, M. Gerhards, and G. Leipnitz: 'Gehtraining und medikamentöse Therapie bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Randomisierte, prospektive, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie', *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 1987, **112**(22), 873–878, doi: 10.1055/s-2008-1068157.
235. K. H. Labs and T. Pischel: 'Vascular training with drug therapy in peripheral arterial occlusive disease', *Circulation*, 1995, **91**(10), 2681.

236. D. J. Green, A. Maiorana, G. O'Driscoll, and R. Taylor: 'Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans', *The Journal of physiology*, 2004, **561**(Pt 1), 1–25, doi: 10.1113/jphysiol.2004.068197.
237. J. A. GILLESPIE: 'The case against vasodilator drugs in occlusive vascular disease of the legs', *Lancet (London, England)*, 1959, **2**(7110), 995–997.
238. J. Svensson, M. Hamberg, and B. Samuelsson: 'Prostaglandin endoperoxides IX. Characterization of rabbit aorta contracting substance (RCS) from guinea pig lung and human platelets', *Acta physiologica Scandinavica*, 1975, **94**(2), 222–228, doi: 10.1111/j.1748-1716.1975.tb05881.x.
239. J. A. GILLESPIE: 'An Evaluation of Vasodilator Drugs in Occlusive Vascular Disease By Measurement', *Angiology*, 1966, **17**(5), 280–288, doi: 10.1177/000331976601700503.
240. A. Scheffler: 'Medikamentöse Vasodilatation bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit — Eine alte Kontroverse', in 'Aktuelle Therapieprinzipien bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Symposium vom 25. – 28. Oktober 1990', (ed. H. Landgraf), 159–181; 1991, Wiesbaden, Vieweg+Teubner Verlag.
241. P. V. Tisi, M. Hulse, A. Chulakadabba, P. Gosling, and C. P. Shearman: 'Exercise training for intermittent claudication: Does it adversely affect biochemical markers of the exercise-induced inflammatory response?', *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 1997, **14**(5), 344–350, doi: 10.1016/S1078-5884(97)80283-3.
242. T. Gustafsson and W. E. Kraus: 'Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology', *Front Biosci*, 2001, **6**, D75-D89.
243. H. Hu, Le Li, T. Yu, Y. Li, and Y. Tang: 'Interleukin-22 receptor 1 upregulation and activation in hypoxic endothelial cells improves perfusion recovery in experimental peripheral arterial disease', *Biochemical and biophysical research communications*, 2018, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.08.163.
244. T. Shinsato, M. Miyata, T. Kubozono, Y. Ikeda, S. Fujita, S. Kuwahata, Y. Akasaki, S. Hamasaki, H. Fujiwara, and C. Tei: 'Waon therapy mobilizes CD34+ cells and improves peripheral arterial disease', *Journal of cardiology*, 2010, **56**(3), 361–366, doi: 10.1016/j.jjcc.2010.08.004.
245. K. N. Thomas, A. M. van Rij, S. J. E. Lucas, and J. D. Cotter: 'Lower-limb hot-water immersion acutely induces beneficial hemodynamic and cardiovascular responses in peripheral arterial disease and healthy, elderly controls', *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2017, **312**(3), R281-R291, doi: 10.1152/ajpregu.00404.2016.
246. A. P. Akerman, K. N. Thomas, A. M. van Rij, E. D. Body, M. Alfadhel, and J. D. Cotter: 'Heat therapy vs. supervised exercise therapy for peripheral arterial disease: a 12-week randomized, controlled trial', *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 2019, doi: 10.1152/ajpheart.00151.2019.
247. T. Reich, B. C. Cutler, B. Y. Lee, J. M. Porter, F. A. Reichle, J. T. Scogin, and D. E. Strandness: 'Pentoxifylline in the treatment of intermittent claudication of the lower limbs', *Angiology*, 1984, **35**(7), 389–395.
248. M. M. McDermott, K. Domanchuk, A. Dyer, P. Ades, M. Kibbe, and M. H. Criqui: 'Recruiting participants with peripheral arterial disease for clinical trials: experience from the Study to Improve Leg Circulation (SILC)', *Journal of Vascular Surgery*, 2009, **49**(3), 653-659. e4.
249. Armstrong, David W J, C. Tobin, and M. F. Matangi: 'Predictors of an abnormal postexercise ankle brachial index: Importance of the lowest ankle pressure in

- calculating the resting ankle brachial index', *Clinical cardiology*, 2017, **40**(11), 1163–1168, doi: 10.1002/clc.22808.
250. R. A. Mangiafico, R. Messina, T. Attinà, S. Dell'Arte, L. Giuliano, L. S. Malatino, and R. A. Mangiafico: 'Impact of a 4-week treatment with prostaglandin E1 on health-related quality of life of patients with intermittent claudication', *Angiology*, 2000, **51**(6), 441–449.
251. W. Bürger, S. Dietsche, M. Morfeld, and U. Koch: 'Ambulante und stationäre orthopädische Rehabilitation - Ergebnisse einer Studie zum Vergleich der Behandlungsergebnisse und Kosten', *Die Rehabilitation*, 2002, **41**(2-3), 92–102, doi: 10.1055/s-2002-28437.
252. D. L. Dawson, B. S. Cutler, W. R. Hiatt, Hobson, R W 2nd, J. D. Martin, E. B. Bortey, W. P. Forbes, and Strandness, D E Jr: 'A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication', *Am J Med*, 2000, **109**(7), 523–530.
253. A. Scheffler and H. Rieger: 'Clinical information content of transcutaneous oxymetry (tcpO₂) in peripheral arterial occlusive disease (a review of the methodological and clinical literature with a special reference to critical limb ischaemia)', *Vasa*, 1992, **21**(2), 111–126.
254. G. M. Andreozzi, E. Arosio, R. Martini, F. Verlato, and A. Visona: 'Consensus document on intermittent claudication from the Central European Vascular Forum 1st edition - Abano Terme (Italy) - May 2005 2nd revision - Portroz (Slovenia) September 2007', *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 2008, **27**(2), 93–113.
255. H. G. Beebe, D. L. Dawson, B. S. Cutler, J. A. Herd, Strandness, D E Jr, E. B. Bortey, and W. P. Forbes: 'A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial', *Archives of internal medicine*, 1999, **159**(17), 2041–2050.
256. C. Gartenmann, I. Kirchberger, M. Herzig, I. Baumgartner, H. Saner, F. Mahler, and K. Meyer: 'Effects of exercise training program on functional capacity and quality of life in patients with peripheral arterial occlusive disease. Evaluation of a pilot project', *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*, 2002, **31**(1), 29–34, doi: 10.1024/0301-1526.31.1.29.
257. A. W. Gardner, L. A. Killewich, L. I. Katzel, C. J. Womack, P. S. Montgomery, R. B. Otis, and T. Fonong: 'Relationship between free-living daily physical activity and peripheral circulation in patients with intermittent claudication', *Angiology*, 1999, **50**(4), 289–297, doi: 10.1177/000331979905000404.
258. W. Hepp, S. von Bary, D. Corovic, C. Diehm, E. Mühe, G. Rudofsky, P. Scheffler, and M. Vogelpohl: 'Clinical efficacy of iv prostaglandin E1 and iv pentoxifylline in patients with arterial occlusive disease of Fontaine stage IIb: a multicenter, randomized comparative study', *International Journal of Angiology*, 1996, **5**(1), 32–37.
259. G. Rudofsky, K. F. Haussler, H. P. Künkel, H. Schneider-May, F. Spengel, O. Symann, and H.-J. Werner: 'Intravenous treatment of chronic peripheral occlusive arterial disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter trial of pentoxifylline', *Angiology*, 1989, **40**(7), 639–649.
260. W. Hepp, S. von Bary, D. Corovic, C. Diehm, E. Mühe, G. Rudofsky, P. Scheffler, G. Trübestein, and M. Vogelpohl: 'Therapeutic efficacy of intravenous prostaglandin E1 versus pentoxifylline in patients with intermittent claudication', in 'Prostaglandin E1', 101–108; 1991, Springer.
261. K. Purschke: 'Vergleich der Interventionserfolge nach transpoplitealer und anterograde Rekanalisation der Arteria femoralis superficialis'; 2014.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tamara Clara Geppert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Therapeutische Effizienz von PGE und Pentoxifyllin als Infusionstherapie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit unter besonderer Berücksichtigung der intermittierenden und kontinuierlichen Infusion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

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

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Allen bedanken, die zur Fertigstellung dieser Arbeit sowohl direkt als auch indirekt beigetragen haben.

Herrn Professor Schmidt-Lucke danke ich für die Überlassung des Themas, das mich immer wieder aufs Neue fasziniert hat. Außerdem danke ich ihm für die Möglichkeit in seiner Abteilung wissenschaftlich gearbeitet zu haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Schmidt-Lucke. Ich danke ihr für die jahrelange unglaublich intensive, anregende, und immer wieder motivierende Betreuung. Als Doktormutter hat sie mich nachhaltig in meinem wissenschaftlichen Arbeiten geprägt und mir immer wieder neue inspirierende Denkansätze gegeben.

Außerdem danke ich den Study Nurses Cindy Dörwald und Lisa Hinze für Ihre tatkräftige Unterstützung bei der Rekrutierung der Patienten sowie der Datendokumentation. In diesem Rahmen danke ich auch allen Mitarbeitern des Franziskus Krankenhauses, die hier nicht explizit erwähnt wurden, aber dennoch zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, meinen Freunden, und meinen Kollegen.