

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Kohlendioxid gestützte Interventionen bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Effizienz und Sicherheit

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Catharina Tegtmeier

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. Christian Heiss

Zweitgutachter: Prof. Dr. Klaus Grabitz

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Emilia Stegemann, Catharina Tegtmeier, Nana-Yaw Bimpong-Buta, Roberto Sansone, Mark Uhlenbruch, Andreas Richter, Berthold Stegemann, Michael Roden, Ralf Westenfeld, Malte Kelm, Christian Heiss; 2016; Carbondioxide-Aided Angiography Decreases Contrast Volume and Preserves Kidney Function in Peripheral Vascular Interventions; *Angiology*; Vol. 67 (9) S. 875-881 SAGE Publications, Inc; DOI: 10.1177/0003319715614701

Zusammenfassung

Hintergrund: Viele Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) weisen als häufige Komorbiditäten einen *Diabetes mellitus* Typ II und/oder eine eingeschränkte Nierenfunktion auf. Für die Diagnose und Therapie der pAVK wird jodhaltiges, potentiell nephrotoxisches Kontrastmittel (jodhaltiges KM) bei digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) und perkutaner Gefäßintervention eingesetzt. Insbesondere niereninsuffiziente Patienten können unter jodhaltiger KM-Gabe postinterventionell ein KM-induziertes Nierenversagen (CIN) entwickeln - mit potentieller Dialysepflicht als Folge. Ein Unterlassen der Intervention kann hingegen zu einer Amputation der Extremität führen. Eine Alternative zu konventionellem KM ist, das in dieser Studie untersuchte, nicht-nephrotoxische CO₂. Die klassischen Indikationen einer DSA mit CO₂ ergeben sich aus den Anwendungsbeschränkungen des konventionellen KMs. Potentielle Nachteile im Vergleich zu jodhaltigem KM sind eine etwas herabgesetzte Qualität der mit CO₂ akquirierten Bilder, die zu längeren Interventions-, und Bestrahlungszeiten führen könnten. Ziel dieser retrospektiven Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Effizienz von CO₂ als alternatives KM im Vergleich zu Angiographien auf jodhaltiger KM-Basis.

Methoden: Es wurden insgesamt 191 Interventionen der unteren Extremität von pAVK-Patienten ausgewertet. Die Datenbank beinhaltet pseudonymisierte, patientenspezifische Charakteristika, angiologisch-funktionelle Untersuchungsergebnisse im zeitlichen Verlauf sowie prozedurale Daten dieser Patienten. Es wurden zwei Gruppen analysiert: 1. Patienten, die ausschließlich mit jodhaltigem KM angiographiert wurden (n=154; Kontrollgruppe), 2. Patienten, denen zusätzlich oder ausschließlich CO₂ verabreicht wurde (n=37). Neben den Grundcharakteristika wurden die verbrauchte KM-Menge, der Verlauf der Nierenretentionsparameter, die Durchleuchtungsdauer und der prozedurale Erfolg statistisch analysiert.

Ergebnisse: Bezüglich technischer Erfolgsraten, Bestrahlungs- und Interventionszeiten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen ICM- und CO₂-gestützter Angiographie. Es traten keine schwerwiegenden CO₂ assoziierten Komplikationen auf. Die Menge von jodhaltigem KM konnte unter Zugabe von CO₂ signifikant reduziert werden. Obwohl die Vorwerte bezüglich der Nierenfunktion, Kreatinin und eGFR in der CO₂-Gruppe schlechter waren, zeigte sich in dieser Gruppe eine geringere CIN-Inzidenz.

Schlussfolgerung: CO₂ kann als alternatives KM bei angiologischen Interventionen der unteren Extremität routinemäßig, effektiv und sicher eingesetzt werden. Insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, bereits bestehender Dialysepflicht und hyperthyreoter Stoffwechsellage kann CO₂ den Einsatz von jodhaltigem KM reduzieren oder ersetzen und so einer CIN vorbeugen.

Summary

Background: Chronic kidney or diabetes mellitus disease type II is a common comorbidity in patients with peripheral artery disease (PAD). Potentially nephrotoxic iodinated contrast media (ICM) is commonly used for diagnosis and therapy of PAD. Especially patients with reduced kidney function are at risk to develop a contrast-induced nephropathy (CIN) upon administration of ICM, potentially leading to dialysis. On the other hand Omission of an indicated intervention could ultimately result in amputation of the affected leg. Hence, this study evaluates the application of non-nephrotoxic carbon dioxide (CO₂) as an alternative contrast agent to circumvent this predicament. Possible shortcomings of CO₂ are lower image quality leading to prolonged intervention and irradiation times. The aim of this retrospective study is to investigate the safety and efficacy of CO₂ as supplemental contrast agent in comparison to ICM in fluoroscopy-guided peripheral vascular procedures in routine angiological practice.

Methods: 191 patients, who were admitted for endovascular treatment of lower extremity PAD, were retrospectively analyzed. The database included pseudonymized patient demographics and results of angiological examinations over time. Two groups were analyzed: First, interventions that were performed exclusively with ICM (n=154; control group) and second, interventions with supplemental or exclusive use of CO₂ (n=37). Alongside patients demographics, consumed volume of ICM, changes in kidney function, total irradiation time and total intervention time as well as procedural success was analyzed for both groups.

Results: The technical success rate, the total irradiation and intervention times were not significantly different between the two groups. No severe CO₂-related complications occurred. The consumed ICM volume was lower in CO₂ than in ICM-group. Although kidney function, creatinine, and estimated glomerular filtration rate was lower in CO₂-group at baseline, the incidence of CIN was lower in CO₂ compared to ICM-group.

Conclusion: The present data supports CO₂ as an alternative supplemental contrast agent, that can be applied routinely, safely and efficiently to lower ICM volume during peripheral vascular interventions and prevent kidney dysfunction, even in patients with disease of the popliteal artery, below the knee and in patients with CLI.

Abkürzungsverzeichnis

ABI	<i>ankle-brachial index</i> (Knöchel-Arm-Index)
BMI	<i>body-mass index</i>
BTK	<i>below the knee</i> (arterielle Gefäße unterhalb des Knies)
ceMRA	<i>contrast-enhanced magnetic resonance angiography</i> (kontrastverstärkte Magnetresonanz-Angiographie)
CIN	<i>contrast-induced nephropathy</i> (Kontrastmittel-induzierte/s Nephropathie/ Nierenversagen)
CKD	<i>chronic kidney disease stage</i>
CLI	<i>critical limb ischemia</i> (kritische Extremitätenischämie)
CO₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT-A	computertomographische A ngiographie
DSA	digitale S ubstraktionsangiographie
eGFR	<i>estimated glomerular filtration rate</i> (geschätzte g lomeruläre F iltrationsrate)
FKDS	farbkodierte D uplexsonographie
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HI	H erzinsuffizienz
ICM	<i>iodinated contrast medium</i> (jodiertes niederosmolares Kontrastmittel)
jKM	Bezeichnung für die Patientenkohorte, die ausschließlich jodhaltiges KM erhielt
jodhaltiges KM	jodiertes/ jodhaltiges K ontrast m ittel
KHK	K oronare H erz k rankheit
KI	K ontraindikationen
KM	K ontrast m ittel
MRA	M agnetresonanz- A ngiographie
NF	N ierenfunktion
NI	N iereninsuffizienz
pAVK	periphere arterielle V erschluss k rankheit
PTA	perkutane transluminale A ngioplastie
T2DM	Diabetes m ellitus T yp I I

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Inhaltsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2
1.1.1 Epidemiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	2
1.1.2 Klinik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	3
1.1.3 Klinische Einteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	3
1.1.4 Risikofaktoren und Komorbiditäten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	5
1.1.4.1 Diabetes mellitus Typ II	5
1.1.4.2 Niereninsuffizienz	5
1.1.5 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit	6
1.1.5.1 Bestimmung des Knöchel-Arm-Index	7
1.1.5.2 Laufbandergometrie	7
1.1.5.3 Duplexsonographie	7
1.1.5.4 Digitale Substraktionsangiographie	8
1.1.6 Therapie	8
1.1.6.1 Kausale Therapie	8
1.1.6.2 Symptomatische Therapie	9
1.2 Funktion und Eigenschaften der Kontrastmittel	10
1.2.1 Eigenschaften jodhaltiger Kontrastmittel	10
1.2.2 Eigenschaften CO ₂	11
1.2.3 Jodhaltiges Kontrastmittel <i>versus</i> CO ₂	13
1.2.4 Kontraindikationen und Komplikationen der jodhaltigen Kontrastmittel-Angiographie	14
1.2.4.1 Niereninsuffizienz und kontrastmittelinduziertes Nierenversagen	14
1.2.5 Kontraindikation und Komplikationen der CO ₂ -gestützten Angiographie	15
1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit	16
2 Material und Methoden	17
2.1 Studiendesign	17

2.2	Patientenkollektiv	17
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.4	Vor- und Nachuntersuchungen	18
2.4.1	Knöchel-Arm-Index	19
2.4.2	Laufbandergometrie	20
2.4.3	Laborwerte	21
2.5	Interventionen mit jodhaltigem Kontrastmittel	21
2.5.1	Präinterventionelle Vorbereitungen und Patientenauswahl	21
2.5.2	Durchführung einer Katheterangiographie mit jodhaltigem Kontrastmittel	21
2.6	Interventionen mit CO₂ als Kontrastmittel	22
2.6.1	Präinterventionelle Vorbereitung und Patientenauswahl	22
2.6.2	Durchführung einer Katheterangiographie mit CO ₂	23
2.7	Statistische Auswertung	26
3	Ergebnisse	27
3.1	Patientenverteilung der jKM- und CO₂-Gruppe	27
3.2	Patientencharakteristika	28
3.2.1	Alter, Geschlecht und BMI	28
3.2.2	Kardiovaskuläre Risikoprofile und Komorbiditäten	28
3.2.2.1	<i>Chronic kidney disease</i> -Stadien	29
3.2.3	Fontaine-Stadien	30
3.2.4	Betroffene Gefäßlokalisationen	31
3.3	Ergebnisse der Vor- und Nachuntersuchungen	31
3.3.1	Knöchel-Arm-Index	31
3.3.2	Laufbandergometrie	31
3.3.2.1	Relative Gehstrecke	31
3.3.2.2	Absolute Gehstrecke	31
3.4	Technische Erfolgsrate, Interventions- und Bestrahlungszeit	32
3.4.1	Subgruppenanalyse: <i>Claudicatio</i> - und CLI-Patienten	33
3.5	Kontrastmittelvolumen	34
3.5.1	Subgruppenanalyse: <i>Claudicatio</i> - und CLI- Patienten	34
3.5.2	Subgruppenanalyse: Verschiedene Gefäßbezirke	35
3.6	Auswirkungen auf die Nierenfunktion	35
3.6.1	Serumkreatinin	35
3.6.2	Glomeruläre Filtrationsrate	36
3.7	Nebenwirkungen und Komplikationen	37
3.7.1	Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen	37
3.7.1.1	Subgruppenanalyse: <i>Claudicatio</i> - und CLI-Patienten	38

3.7.1.2	Subgruppenanalyse: <i>Diabetes mellitus</i> und CIN	38
3.8	Bildqualität	39
3.9	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	40
4	Diskussion	42
4.1	Technische Erfolgsraten und Effizienz	43
4.2	Interventionszeiten und Bildqualität	44
4.3	Reduzierung der jodhaltigen Kontrastmittelmenge durch den supplementären Einsatz von CO₂	45
4.4	Komplikationen und Unverträglichkeitsreaktionen	45
4.4.1	Kontrastmittel-induzierte Nephropathie	45
4.4.2	Unverträglichkeitsreaktionen	46
4.4.2.1	Injektionsschmerz	47
4.5	Methodenkritik der CO₂-Angiographie	48
4.6	Vor- und Nachteile der Studie	48
4.7	Schlussfolgerung, klinische Bedeutung und Ausblick	49

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 - Algorithmus zur Diagnostik der pAVK</i>	6
<i>Abbildung 2 - CO₂ im Gefäßsystem</i>	12
<i>Abbildung 3 - Berechnung des Knöchel-Arm-Index</i>	19
<i>Abbildung 4 - Laufbandergometrie</i>	20
<i>Abbildung 5 - Patientenlagerung bei einer CO₂-Angiographie der unteren Extremität</i>	23
<i>Abbildung 6 - Modifizierte Abbildung des CO₂-Angiosets der Firma Optimed</i>	24
<i>Abbildung 7 - Modifizierte Darstellung des CO₂-Angiosets der Firma Optimed</i>	25
<i>Abbildung 8 - (A) Interventionszeit (B) Bestrahlungszeit (C) technische Erfolgsrate</i>	32
<i>Abbildung 9 - Benötigtes jodhaltiges Kontrastmittelvolumen in der jKM- vs. CO₂-Gruppe bei allen Patienten (Insgesamt), sowie bei Claudicatio- und CLI-Patienten</i>	34
<i>Abbildung 10 - Kontrastmittelinduzierte Nephropathien der jKM- und CO₂-Gruppe</i>	37
<i>Abbildung 11 - Beispielbild einer ausschließlich CO₂-basierten Intervention einer bilateralen A. iliaca Stenose</i>	39

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 - pAVK-Klassifikation nach Fontaine und Rutherford</i>	4
<i>Tabelle 2 - Vergleich jodhaltiges KM vs. CO₂</i>	13
<i>Tabelle 3 - Patientenverteilung innerhalb der jKM- und CO₂-Gruppe</i>	27
<i>Tabelle 4 - Patientencharakteristika und kardiovaskuläre Risikoprofile der Studienpopulationen</i>	29
<i>Tabelle 5 - CKD- Stadien in Abhängigkeit der eGFR in der jKM- vs. CO₂-Gruppe</i>	30
<i>Tabelle 6 - Verteilung des Fontaine-Stadiums innerhalb der jKM- und CO₂-Gruppe</i>	30
<i>Tabelle 7 - Bestrahlungs-, Interventionszeit und Flächendosisprodukt der jKM- vs. CO₂-Gruppe</i>	33
<i>Tabelle 8 - Benötigte Kontrastmittelmenge (ml) in unterschiedlichen Gefäßbezirken jKM- vs. CO₂-Gruppe^a</i>	35
<i>Tabelle 9 - Prä- und postinterventionelle Serumkreatininwerte der jKM- vs. CO₂-Gruppe</i>	36
<i>Tabelle 10 - eGFR prä- und postinterventionell jKM- vs. CO₂-Gruppe</i>	36
<i>Tabelle 11 - Wichtige Ergebnisse im Überblick der jKM- und CO₂-Gruppe</i>	40
<i>Tabelle 12 - Wichtige Ergebnisse im Überblick der jKM- und CO₂-Gruppe</i>	41

1 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) stellt mit über 27 Millionen Betroffenen in Europa und Nordamerika eine bedeutende Erkrankung für das globale Gesundheitssystem dar (1–3). Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Indikation zur Revaskularisation ein Vorgehen entsprechend einer „*endovascular first*“-Strategie (1,4). Für diese wird zur Diagnosestellung und anschließenden Therapie konventionell der Einsatz von jodiertem bzw. niederosmolaren Kontrastmittel (jodhaltiges/jodiertes KM) benötigt. Eine jodhaltige KM-Gabe ist mit vielen Nebenwirkungen und Kontraindikationen verbunden, wodurch ihre Anwendbarkeit deutlich eingeschränkt wird. Kontraindikationen gegen die Gabe von jodhaltigem KM sind unter anderem Überempfindlichkeitsreaktionen, eine Hyperthyreose und, für diese Dissertation von besonderer Bedeutung, das Vorliegen einer Niereninsuffizienz, die eine häufige Komorbidität der pAVK darstellt (5–7). Weitere häufige Komorbiditäten bei Patienten mit pAVK sind der *Diabetes mellitus* Typ II (T2DM) und die Herzinsuffizienz (6). Insbesondere schwer betroffene Patienten im Stadium der kritischen Extremitätenischämie („*critical limb ischemia*“, CLI) sind von diesen Komorbiditäten betroffen (6). Patienten mit der Komorbidität T2DM weisen im Zuge ihrer Grunderkrankung eine erhöhte Prävalenz für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz im Rahmen einer diabetischen Nephropathie auf (8). Dies ist relevant, da die postinterventionelle, kontrastmittelinduzierte Nephropathie („*contrast-induced nephropathy*“; CIN) eine bekannte Komplikation der jodhaltigen KM-Gabe darstellt (9). Sie tritt insbesondere bei Patienten mit bereits vorbestehender Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, T2DM, sowie Dehydratation auf und kann zu einer potentiellen Dialysepflicht führen (9). Das Auftreten einer CIN ist außerdem mit höheren Hospitalisierungs- und Langzeit-Mortalitätsraten assoziiert (10). Bisherige Ansätze zur Risikominderung des Auftretens einer CIN beinhalten das Absetzen von nephrotoxischen Medikamenten, den Einsatz von Statinen als medikamentöse Prophylaxe, eine präinterventionelle Hydratation, und die Reduzierung von nephrotoxischen jodhaltigem KM (9,11). PAVK-Patienten mit Komorbiditäten wie einer chronischen Niereninsuffizienz und/oder T2DM haben folglich nach jodhaltiger KM-Gabe ein erhöhtes Risiko, postinterventionell eine CIN zu entwickeln (9,12). Ein Unterlassen der Intervention mit jodhaltigem KM kann allerdings aufgrund der nicht therapierten Minderperfusion als *ultima ratio* zu einer Amputation der betroffenen Extremität führen (4,13). Im Extremfall steht der Erhalt der Nierenfunktion bzw. das Vermeiden der Entwicklung einer CIN durch Unterlassen einer jodhaltigen KM-Intervention dem Extremitätenerhalt gegenüber. Eine Alternative zu nephrotoxischen KM auf Iod-Basis sind lösliche, intravaskulär einsetzbare Gase wie das gefäßdarstellende, nicht-nephrotoxische Kohlenstoffdioxid (CO₂) (14).

Dieses kann im Gegensatz zu jodhaltigem KM bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion, Schilddrüsenerkrankungen und KM-Allergien eingesetzt werden (14,15). Die Indikationen einer CO₂-Angiographie ergeben sich demnach aus den Anwendungsbeschränkungen des konventionellen KMs. Obwohl die CO₂-Angiographie eine nierenschonende und risikoarme Alternative zu der Angiographie auf Jod-Basis darstellt, gibt es nur wenige Studien, die sich auf die Effizienz und Sicherheit von CO₂ bei Einsatz der unteren Extremität konzentrierten (1,16). In der vorliegenden Dissertation wurde untersucht, ob durch den konsekutiven Einsatz von CO₂ bei Interventionen der unteren Extremität, die jodhaltige KM-Menge verringert bzw. ersetzt werden kann und welche Auswirkung dies auf die Nierenfunktion und die potentielle Entwicklung einer CIN hat. Außerdem wurde überprüft, ob eine leicht herabgesetzte Bildqualität der CO₂-Angiogramme zu verlängerten Interventions- und Bestrahlungszeiten sowie unterschiedlichen technischen Erfolgsraten führt. In den folgenden Abschnitten wird auf die klinischen Grundlagen der pAVK und der Eigenschaften des CO₂ als KM ausführlicher eingegangen.

1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die pAVK zählt zu den chronischen Erkrankungen arterieller Gefäße. Sie ist eine über Monate, oft auch Jahre progredient verlaufende, multifaktoriell begründete Erkrankung, die mit erheblichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden ist (3,4,6). Die pAVK wird definiert als stenosierende und okkludierende Veränderung der Aorta und der Extremitätenarterien (17). Die Folgen dieser graduellen Verengungen sind Durchblutungsstörungen in dem betroffenen Versorgungsgebiet, die je nach Ausmaß zu unterschiedlich starken Schmerzen führen können (4,18,19). Ursächlich für diese Stenosierungen sind in Mitteleuropa in über 90% arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwände (18,20). Die pAVK beschränkt sich nicht nur auf die betroffene Extremität, sondern ist Ausdruck einer diffusen Arteriosklerose in unterschiedlichen Gefäßbezirken und stellt somit nicht nur eine Bedrohung für das betroffene Bein des Patienten dar, sondern ist zusätzlich mit einer hohen kardiovaskulären Mortalität vergesellschaftet (21,22). Über 50% der Patienten sterben an den Folgen eines Herzinfarktes und 15% in Folge eines Schlaganfalles (21).

1.1.1 Epidemiologie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die Prävalenz der pAVK in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 3-10% und steigt mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an. Ab dem 70. Lebensjahr liegt sie bei 15-20% (23–25). In dem Zeitraum von 2005 bis 2009 ist die Anzahl der pAVK-bedingten

Klinikaufenthalte in Deutschland um 20,7% angestiegen (6). Parallel dazu wurde in dem oben genannten Zeitraum ein Anstieg der endovaskulären Revaskularisationen um 46% verzeichnet (1,6). Aufgrund dieser steigenden Anzahl an pAVK-Erkrankungen und Hospitalisierungsraten sind in den letzten Jahren erwartungsgemäß auch die verursachten Kosten angestiegen (6). Ursächlich für die steigende pAVK-Inzidenz ist eine Zunahme von arteriosklerotischen Erkrankungen einer kontinuierlich älter werdenden Bevölkerung in Kombination mit einem immer früher auftretenden Erkrankungseintrittsalter (6,18).

1.1.2 Klinik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Klinisch präsentieren sich 75% der Patienten asymptomatisch (21,25). Die symptomatischen Patienten berichten abhängig vom Schweregrad der Minderperfusion, der Lokalisation sowie dem Vorhandensein suffizienter Kollateralen von belastungsabhängigen Schmerzen oder Schmerzen, die belastungsunabhängig in Ruhe auftreten (18,26). Das klassische Leitsymptom der pAVK ist die *Claudicatio intermittens* („zeitweiliges Hinken“), welche das belastungsinduzierte, reproduzierbare Auftreten des ischämischen Beinschmerzes beschreibt, der sich nach Ruhephasen bessert (4,27). Durch den Begriff *Claudicatio* wird eine durch Schmerzen verursachte reduzierte Geheleistung beschrieben, bei der, im Gegensatz zu der weiter fortgeschrittenen CLI, die Durchblutung in Ruhe noch gewährleistet ist (10). Die CLI ist die schwerste Manifestation der pAVK und beschreibt einen Zustand der chronischen belastungsunabhängigen Sauerstoffunterversorgung der betroffenen Extremität, der mit einem erhöhten Amputations- und Mortalitätsrisiko einhergeht (4,18,19). Neben den Ruheschmerzen bestehen zusätzlich trophische Störungen der Haut und des Gewebes. Diese betreffen häufig die am weitesten peripher gelegenen Abschnitte wie z.B. den Vorfuß (4,18).

1.1.3 Klinische Einteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Im klinischen Alltag wird zur Einteilung der pAVK vor allem die Fontaine Klassifikation verwendet. Anhand der klinischen Symptome wird die pAVK in vier Schweregrade eingeteilt (4). International wird vorwiegend die Rutherford-Klassifikation angewandt. In dieser wird hauptsächlich zwischen *Claudicatio intermittens* (*Claudicatio*) und CLI unterschieden. Die CLI entspricht hierbei einem Fontaine Stadium von III-IV (18). Die nachfolgende **Tabelle 1** zeigt die klinische Einteilung nach Fontaine und Rutherford.

Tabelle 1 - pAVK-Klassifikation nach Fontaine und Rutherford

Abkürzungen: pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; modifiziert nach (4,28).

Fontaine			Rutherford	
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke > 200 m	I	1	leichte <i>Claudicatio intermittens</i>
IIb	Gehstrecke < 200 m	I	2	mäßige <i>Claudicatio intermittens</i>
		I	3	schwere <i>Claudicatio intermittens</i>
III	ischämischer Ruheschmerz	II	4	ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän	III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

Im Stadium I nach Fontaine präsentieren sich die Patienten asymptomatisch und werden im Rahmen eines Zufallsbefundes diagnostiziert. Die Gewebsversorgung kann zu diesem Zeitpunkt noch über die Bildung von Kollateralen kompensiert werden (18). Im Stadium II treten Symptome in Form eines ischämischen Beinschmerzes auf. Zusätzlich zu dem belastungsabhängigen Ischämieschmerz wird noch eine entfernungsabhängige Einteilung hinzugezogen. Diese richtet sich nach einer beschwerdefreien Bewältigung einer Gehstrecke (relative Gehstrecke) von 200 m. Treten erst nach einer Gehstrecke von mehr als 200 m Beschwerden auf, so handelt es sich um das Stadium IIa. Bei Auftreten von Beinschmerzen bei einer Gehstrecke von unter 200 m wird von einem Stadium IIb gesprochen. Für die Beschreibung des Stadiums II wird die Begrifflichkeit *Claudicatio intermittens* verwendet (18). Im Stadium III tritt der ischämische Beinschmerz bereits in Ruhe auf. Im Stadium IV finden sich zusätzlich zu starken Ruheschmerzen trophische Veränderungen in Form von ischämischen Gewebsläsionen und Gewebsdefekten. Als Folge des Sauerstoffmangels finden sich Ulzera, Nekrosen und Gangrän. In den Stadien III und IV wird von der CLI gesprochen (18).

1.1.4 Risikofaktoren und Komorbiditäten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer pAVK sind der Nikotinabusus, die arterielle Hypertonie, zunehmendes Alter, Geschlecht, erhöhte Cholesterinwerte, der T2DM sowie die chronische Niereninsuffizienz (4,6,29–37). Für diese Arbeit von besonderer Relevanz sind die im Folgenden aufgeführten Risikofaktoren und Komorbiditäten.

1.1.4.1 Diabetes mellitus Typ II

Der T2DM zählt nicht nur zu den Risikofaktoren, sondern auch zu den Komorbiditäten der pAVK, insbesondere bei Patienten mit CLI und ist neben dem Nikotinabusus einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer pAVK (4,36,37). Im Jahr 2009 belief sich der Anteil an Patienten mit pAVK im Fontaine Stadium IV, die zusätzlich an einem T2DM erkrankt waren, auf 39,3%. Bei *Claudicatio*-Patienten betrug dieser Anteil im Jahr 2005 26,7% und im Jahr 2009 30,5% (6). Außerdem zeigen Patienten mit T2DM zusätzlich höhere Amputations- und Mortalitätsraten (4,37). Dieses erhöhte Amputationsrisiko scheint ein multifaktorielles Zusammenspiel aus peripherer Neuropathie und diffuser Arteriosklerose zu sein (31,34). Die Prävalenz der pAVK unter Diabetikern ist im Vergleich zu der gesunden Normalbevölkerung ungefähr 20-fach erhöht (29). Eine genauere Einschätzung zur Prävalenz bei Diabetes-Patienten ist allerdings schwierig, da sich viele Patienten aufgrund einer peripherer Neuropathie asymptomatisch präsentieren (37). Das Risiko bei Diabetes-Patienten an einer pAVK zu erkranken steigt mit zunehmenden Alter, der Erkrankungsdauer und dem Vorliegen einer peripherer Neuropathie (37).

1.1.4.2 Niereninsuffizienz

Die Niereninsuffizienz ist eine bedeutende Komorbidität der pAVK (38,39). Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz haben ein doppelt so hohes Risiko an einer pAVK zu erkranken und die Wahrscheinlichkeit als Patient mit pAVK zusätzlich eine Niereninsuffizienz zu entwickeln ist mit 35-40% deutlich erhöht (29). Dies gilt selbst für Patienten mit nur moderater Verschlechterung der Nierenfunktion (35). In einer Studie von Malyar *et al.* aus dem Jahr 2013 waren 37,4% der Patienten mit einer pAVK in einem Fontaine Stadium IV zusätzlich an einer chronischen Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min) erkrankt (6). Bei den *Claudicatio*-Patienten belief sich dieser Anteil auf 22,4% (6). Das gleichzeitige Auftreten von chronischer Niereninsuffizienz und pAVK ist insofern eine problematische Kombination, da zu diagnostischen und

therapeutischen Zwecken jodhaltiges, nephrotoxisches KM nur zurückhaltend angewendet werden sollte. Eine durch jodhaltiges KM induzierte Nephropathie tritt bei Patienten mit vorgeschädigter Nierenfunktion wesentlich häufiger auf als bei Gesunden und ist mit signifikant höheren Mortalitätsraten assoziiert (22,40,41).

1.1.5 Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Die Diagnose der pAVK erfolgt, wie in **Abbildung 1** dargestellt, anhand einer Stufendiagnostik. Im ersten Schritt finden Basisuntersuchungen wie die Erhebung einer Anamnese und eine körperliche Untersuchungen statt, anschließend erfolgt die apparative Diagnostik (42). Bei allen Patienten wird als nicht-invasive Basisdiagnostik der Knöchel-Arm-Index („*ankle-brachial index*“, ABI-Wert) erhoben und eine farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) der Becken-Beinarterien durchgeführt. Je nach Schwere der pAVK, Aussagekraft der vorausgegangenen Untersuchungen, sowie therapeutischer Konsequenz schließen sich weitere Bildgebungsuntersuchungen, wie die kontrastverstärkte Magnetresonanz-Angiographie („*contrast-enhanced magnetic resonance angiography*“, ceMRA), die computertomographische Angiographie (CT-A) und als invasive Maßnahme eine digitale Substraktionsangiographie (DSA) an (42,43). Im Folgenden wird auf die für diese Arbeit relevanten diagnostischen Verfahren genauer eingegangen.

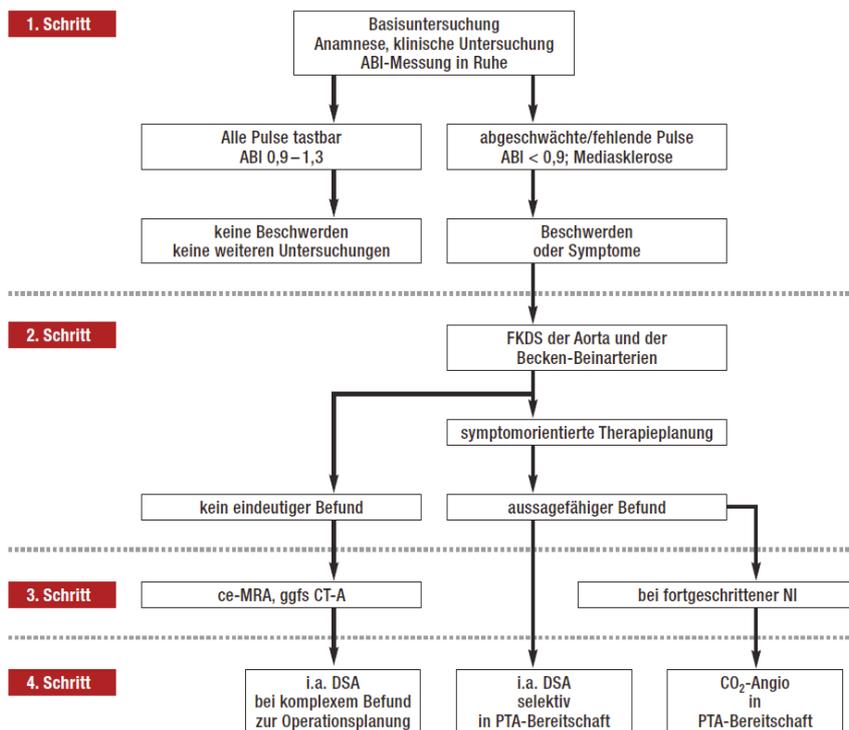


Abbildung 1 - Algorithmus zur Diagnostik der pAVK

ABI: Knöchel-Arm-Index, ceMRA: kontrastmittelunterstützte Magnetresonanzangiographie, CO₂-Angio: Kohlendioxid-Angiographie, CT-A: computertomographische Angiographie, FKDS: farbkodierte Duplexsonographie; i.a. DSA: intraarterielle digitale Substraktionsangiographie, PTA: perkutane transluminale Angioplastie, NI: Nikotininkarenz; Original aus (42).

1.1.5.1 Bestimmung des Knöchel-Arm-Index

Durch nicht-invasive Dopplerverschlussdruckmessung wird der ABI-Wert ermittelt. Dieser ist der Quotient aus systolischem Verschlussdruck der Knöchelarterien und systolischem Verschlussdruck der Oberarmarterien. Er dient der Beurteilung der hämodynamischen Situation und wird ebenfalls zur Verlaufskontrolle herangezogen (4,44,45). Der Normbereich liegt bei Werten zwischen 0,9-1,2. Werte zwischen 0,75 und 0,9 zeigen eine leichte pAVK an und Werte unter 0,5 implizieren eine kritische Ischämie mit Nekrose- oder Amputationsgefahr (13). ABI-Werte $> 1,3$ werden in der Literatur häufig als Hinweis auf eine Mediasklerose angegeben (46–49).

1.1.5.2 Laufbandergometrie

Durch die Laufbandergometrie wird die relative und absolute Gehstrecke ermittelt. Außerdem kann mit der Laufbanduntersuchung der klinische Schweregrad, der Verlauf und die Kollateralbildung als Kompensation des arteriellen Verschlussereignisses beurteilt werden (50).

1.1.5.3 Duplexsonographie

Bei der Abklärung eines Verdachts auf eine pAVK wird als bildgebende Diagnostik die FKDS eingesetzt (29). Die Sonographie erlaubt die direkte Abbildung venöser und arterieller Strukturen in Echtzeit. Mit Hilfe der Sonographie kann ein Flussprofil innerhalb der unterschiedlichen Gefäße ermittelt werden, wodurch Rückschlüsse auf die Lokalisationen und Stärke der Flusslimitierungen gezogen werden können (18,51). Sie beruht auf dem Doppler-Effekt und kann durch Fluss- und Pulsationsphänomene sowie Impedanz-Unterschiede fließendes Blut von umgebenen Strukturen wie Muskel und Bindegewebe abgrenzen, da die verwendeten Ultraschallwellen in ihrer Frequenz verschoben werden, wenn sie z.B. auf sich bewegende Erythrozyten treffen (18,29,45). Diese Frequenzverschiebung verhält sich proportional zu der Geschwindigkeit des fließenden Blutes (29). Anhand dieser Frequenzverschiebung kann ein Flussprofil innerhalb der unterschiedlichen Gefäße ermittelt werden, wodurch Rückschlüsse auf die Lokalisationen und Stärke der Flusslimitierungen gezogen werden können (18,29,52). Die dabei gemessenen Geschwindigkeiten werden farblich kodiert. Die Qualität der Untersuchungsergebnisse ist dabei untersucherabhängig (18,51,52). Zur weiteren Therapieplanung ist vor einer perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) oder lokalen Lysetherapie, sowie bei unklaren Befunden eine weiterführende Diagnostik indiziert. Hierzu zählen die Magnetresonanz-Angiographie (MRA), die CT-A oder die DSA, die sich durch eine hohe diagnostische Genauigkeit auszeichnen (29).

1.1.5.4 Digitale Subtraktionsangiographie

Der Goldstandard der bildgebenden Diagnostik der pAVK ist die intraarterielle DSA (4). Im Vergleich zu den anderen bildgebenden Verfahren wie der MRA und CT-A hat die DSA die höchste Ortsauflösung von 0,2 mm bei zugleich hohem Gefäßkontrast (29). Die DSA zählt zu den invasiven Verfahren, die ein diagnostisches und gleichzeitig therapeutisches Vorgehen ermöglicht. Während der Aufnahmesequenz wird über einen Katheter meist jodhaltiges KM injiziert (29,53). Bei Patienten mit Komorbiditäten, wie einer eingeschränkten Nierenfunktion, T2DM und ausgeprägter Dehydratation sollte jodhaltiges KM aufgrund eines erhöhten Risikos einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie (CIN) zurückhaltend angewendet werden. Dies gilt auch bei einer Überempfindlichkeit gegenüber jodhaltigem KM oder bei latenter bzw. manifester Hyperthyreose (5,7,9). Für die Gefäßdarstellung wird als erstes ein natives Bild ohne KM erzeugt, welches als Maske dient. Von dieser Maske werden die nachfolgenden Sequenzen, die mit KM angefertigt werden, subtrahiert, wodurch eine selektive Darstellung der Gefäße möglich ist, in der eventuelle Flusslimitierungen deutlich zu erkennen sind (29). Die Angiographie kann therapeutisch mit einer PTA kombiniert werden um stenosierte oder verschlossene Gefäße durch Ballondilatation zu rekanalisieren.

1.1.6 Therapie

Im Vordergrund der Therapie stehen die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren und Begleiterkrankungen sowie eine Perfusionsverbesserung (4). In Abhängigkeit vom klinischen Stadium der pAVK werden unterschiedliche Therapiekonzepte erwogen. Im Fontaine-Stadium I steht z.B. die Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen als Sekundärprävention im Vordergrund. Bei Patienten mit einer pAVK im Fontaine-Stadium II soll eine symptomatische Besserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit Erhaltung der Mobilität und einer damit verbundenen Lebensqualitätsverbesserung erzielt werden (4,13). Im Stadium der CLI ist der Gliedmaßenerhalt von besonderer Wichtigkeit (4). Therapeutisch gelten zwei Grundpfeiler als maßgeblich: Die kausale und die symptomatische Therapie.

1.1.6.1 Kausale Therapie

Mit Hilfe der kausalen Therapie soll versucht werden die Ursachen der zugrunde liegenden Erkrankung zu beseitigen (13). Sie stellt eine stadienunabhängige Basistherapie dar mit dem Ziel der Beseitigung aller Risikofaktoren, die zur Entstehung bzw. zum Fortschreiten der für die pAVK ursächlichen Arteriosklerose führen (13,54–56). Im angloamerikanischen Raum wird diese Basistherapie mit „*stop smoking, keep walking*“

umschrieben (57). Therapieempfehlungen bestehen demzufolge aus einer Lifestyle-Änderung mit Nikotinabstinenz, einem Gehtraining, der optimalen Einstellung einer Hypertonie, der Therapie von Übergewicht, der Senkung des LDL-Cholesterins sowie der optimalen Einstellung der HbA1c-Werte eines bestehenden T2DM (4,13,18,58).

1.1.6.2 Symptomatische Therapie

Die symptomatische Therapie richtet sich nach dem vorliegenden Fontaine-Stadium. Sie gliedert sich in eine konservative Therapie, der PTA als Katheterverfahren zur Revaskularisation, operative Therapiemaßnahmen, wie die Thrombendarteriektomie, und als *ultima ratio* die Amputation der betroffenen Extremität (13). Im Folgenden wird auf die konservative Therapie und die PTA als Verfahren zur Revaskularisation genauer eingegangen.

1.1.6.2.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie gliedert sich unter anderem in die Ergotherapie (Gehtraining), einer medikamentösen Behandlung, sowie lokalen Maßnahmen wie Fußpflege, Wund- und Infektbehandlung. Ziel der Ergotherapie ist Förderung der Kollateralbildung mit einer Perfusionsverbesserung (13). Medikamentös werden unter anderem Vasodilatoren eingesetzt, um die Gehleistung zu steigern und Thrombozytenfunktionshemmer als Sekundärprävention verabreicht, um kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen (4,13,56). Durch den Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern kann eine relative Risikoreduktion ischämischer Ereignisse um 23% erzielt werden (4,59). Um die Gesamtmortalität zu reduzieren und vaskulären sowie kardialen Ereignissen zusätzlich vorzubeugen, kann Simvastatin eingesetzt werden. Simvastatin reduziert das Auftreten von Schlaganfällen sowie *Claudicatio intermittens* und verbessert die relative und absolute Gehstrecke (4,60).

1.1.6.2.2 Perkutane transluminale Angioplastie

Die PTA zählt zu den invasiven Standardmethoden der interventionellen Rekanalisationen und wird stadienabhängig und z.B. nach erfolgloser konservativer und medikamentöser Therapie nach einer patientenindividuellen Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt (61). Für die Indikationsstellung einer PTA sind folgende Faktoren von Bedeutung: Das vorliegende klinische Fontaine-Stadium, Komorbiditäten, sowie die Komplexität, Lage und Morphologie der Gefäßläsion als auch der individuelle Therapiewunsch des Patienten. Insbesondere ab einem Fontaine Stadium II bei kurzstreckigen, wenig verkalkten Stenosen und proximal gelegenen Verschlüssen mit einer Länge bis zu zehn Zentimetern ist eine PTA indiziert (13,18,62).

Über einen Führungsdraht wird ein Ballonkatheter in der Engstelle platziert und zum Entfalten gebracht. Dies bewirkt eine persistierende, lokale Gefäßwandektasie, die zu einer Rekanalisation und somit zu einer Perfusionsverbesserung führt (62). Der Ballon kann mit einem Zytostatikum imprägniert sein und wird dann als „*Drug-Eluting-Ballon*“ bezeichnet (63). Je nach Schweregrad, Lokalisation und Indikation kann nachfolgend an die Ballondilatation ein „Stent“ implantiert werden, der das Gefäßlumen dauerhaft offen halten soll (4,64). Bei Indikation zur Revaskularisation wird in den aktuellen Leitlinien auch bei Patienten mit CLI ein Vorgehen nach der „*endovascular first*“ Strategie empfohlen (4,65,66). Goldstandard für die Bildakquisition und Stent-Implantation über einen Führungsdraht ist in der diagnostischen und interventionellen Angiographie mit PTA bis heute jodiertes bzw. niederosmolares KM (67,68).

1.2 Funktion und Eigenschaften der Kontrastmittel

Die Funktion von KM besteht darin z.B. Röntgenstrahlen stärker bzw. schwächer zu absorbieren als das umliegende Gewebe (69). Dadurch ist es möglich Gefäßverläufe darzustellen, die ohne KM nicht darstellbar wären. KM werden in röntgenpositive und röntgennegative KM eingeteilt (5,7).

1.2.1 Eigenschaften jodhaltiger Kontrastmittel

Röntgenpositive KM auf Iod-Basis sind Substanzen mit hoher Röntgendichte, die Atome mit hohen Ordnungszahlen beinhalten. Diese führen zu einer gesteigerten Absorption der Röntgenstrahlung im Vergleich zu dem umliegenden Gewebe und sorgen somit für eine Kontrasterhöhung (5,7,70). In der diagnostischen und interventionellen Radiologie gilt die Verwendung des niederosmolaren, jodhaltigen KM bei der DSA als Goldstandard (49). Jodhaltiges KM ist wasserlöslich und wird zum größten Teil über die Niere ausgeschieden (7). Eine Niereninsuffizienz mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate („*estimated glomerular filtration rate*“, eGFR) von < 30 ml/min (entspricht einem „*chronic kidney disease stage*“, CKD Stadium 4 und 5) stellt eine Kontraindikation für die Gabe von jodhaltigem KM dar und erhöht das Risiko postinterventionell eine CIN zu entwickeln (9,71,72).

1.2.2 Eigenschaften CO₂

Röntgennegative KM wie CO₂ haben eine geringere Dichte und verfügen über eine verringerte Absorptionsfähigkeit. Im Vergleich zu röntgenpositiven KM wird hier der Kontrast im Bild nivelliert (5,7). CO₂ ist ein geruch-, geschmack- und farbloses Gas. Es ist ein physiologisches Stoffwechselprodukt welches ubiquitär im menschlichen Organismus vorkommt und an mehreren Prozessen wie z.B. der Zellatmung sowie an der Regulation des Säure-Basenhaushalts beteiligt ist (67,73). CO₂ zeichnet sich durch eine hohe Wasserlöslichkeit aus. Ein gut lösliches Gas kann gasembolischen Ereignissen besonders in Organen mit hohem Sauerstoffbedarf vorbeugen (68). Die höhere Löslichkeit sorgt zusätzlich für eine homogene Kontrastierung und eine schnellere Elimination über die Lunge (15,67).

Bei der CO₂-Applikation kommt es trotz seiner hohen Löslichkeit nur zu einer begrenzten Vermengung mit dem Blut. Die geringere Dichte führt vielmehr zu einer Ausbildung einer Gas-Flüssigkeitsgrenze (15,73). Die kontrasterzeugende Wirkung von CO₂ beruht folglich auf der Entstehung von Grenzflächen. Durch diesen Buoyancy-Effekt, mit dem der statische Auftrieb beschrieben wird, sammelt sich das Gas im oberen Bereich des Blutgefäßes mit passagerer Verdrängung des Blutes aus dem darzustellenden Gefäßsystem (15).

Wie in **Abbildung 2** dargestellt, füllt die innerhalb des Gefäßsystems gebildete „Gassäule“, das komplette Lumen aus und bewirkt dementsprechend eine Dichteabnahme (15,73). Aufgrund der physikalischen Eigenschaften des CO₂ löst sich diese Gassäule innerhalb kürzester Zeit im fließenden Blut, wodurch Gefäßokkludierungen vermieden werden (15,68). Um eine komplette Ausfüllung des Lumens zu gewährleisten wird eine hohe Injektionsrate benötigt. Bei zu niedrigen Injektionsraten füllt CO₂ das Lumen ggf. nicht komplett aus. Dies kann, wie in **Abbildung 2** dargestellt, zu einem Überschichtungsphänomen führen, wodurch das Gefäßlumen schmaler wirkt als es tatsächlich ist. Diese „Engstellen“ können fälschlicherweise für Stenosen oder Verschlüsse gehalten werden (67,73).

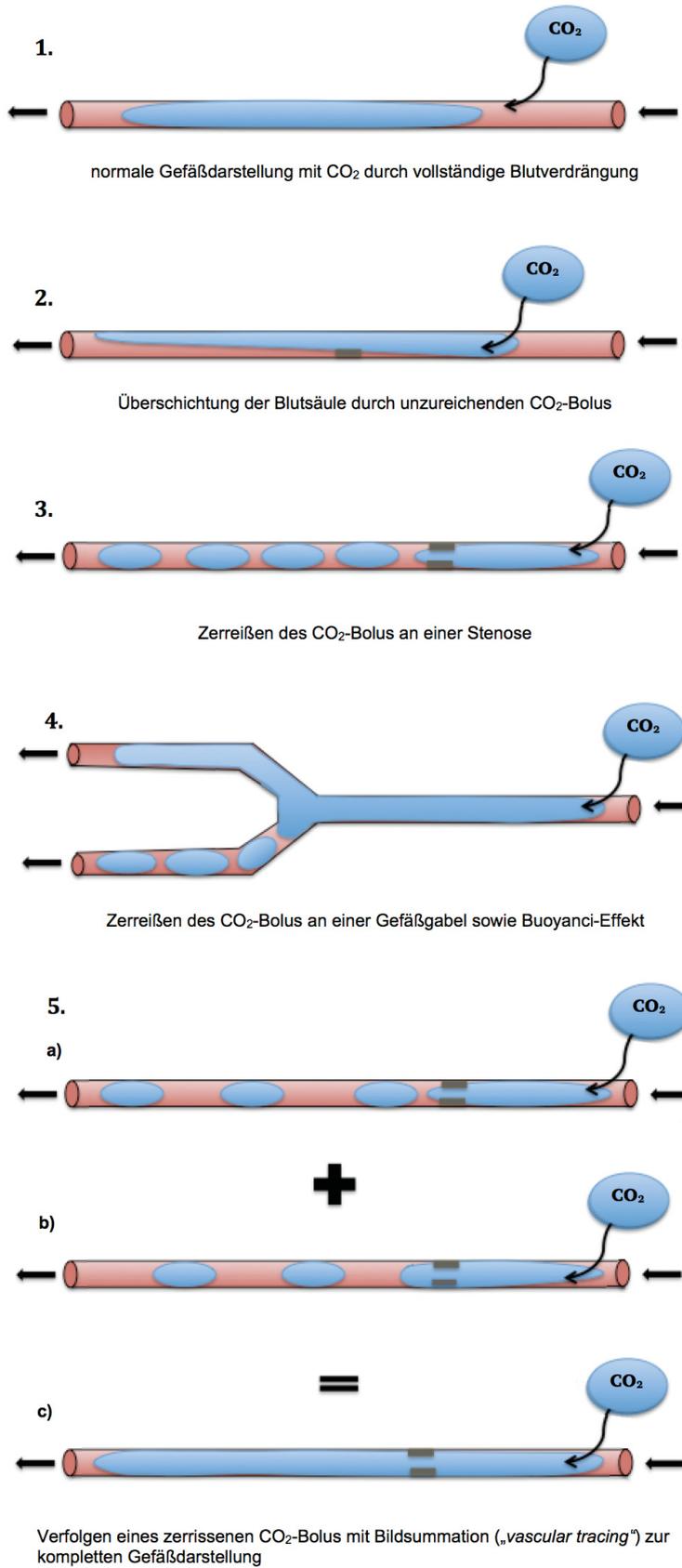


Abbildung 2 - CO₂ im Gefäßsystem

Abkürzungen: CO₂: Kohlenstoffdioxid; modifiziert nach (73–75).

1.2.3 Jodhaltiges Kontrastmittel *versus* CO₂

Bis heute gilt die DSA mit jodhaltigem KM als Goldstandard zur Darstellung arterieller Gefäße (67). Der Nachteil dieser Methode ist, dass jodhaltiges KM nicht bei jeder Patientengruppe uneingeschränkt eingesetzt werden kann. Seine Nephrotoxizität und auftretende Hypersensitivitätsreaktionen limitieren den Einsatz (76). Insbesondere bei pAVK-Patienten mit den häufigen Komorbiditäten wie der Niereninsuffizienz und dem T2DM muss aufgrund der Gefahr einer CIN sorgfältig abgewogen werden, ob jodhaltiges KM verabreicht werden kann (9). Aus diesen Anwendungsbeschränkungen des konventionellen KMs ergeben sich die Indikationen für den Einsatz CO₂-gestützter Angiographien. CO₂ kann bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen, Schilddrüsenerkrankungen und KM-Allergien eingesetzt werden, da es keine allergene oder nephrotoxische Wirkung aufweist und bei adäquater Patientenlagerung nicht akkumuliert (15). Im Vergleich zu jodhaltigem KM ist die Bildqualität der CO₂-gestützten Angiographie leicht herabgesetzt (1,14,67). Dieser Parameter ist von Bedeutung, da er eventuell zu längeren Interventions- und Bestrahlungszeiten führen könnte. Im Vergleich zu jodhaltigem KM ist CO₂ kostengünstiger. Im Hinblick auf die zunehmenden pAVK- und T2DM-Inzidenzen ist dies aus gesundheitsökonomischer Sicht relevant (6,14,18,77). In **Tabelle 2** werden die beiden Kontrastmittel vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle 2 - Vergleich jodhaltiges KM vs. CO₂

Abkürzungen: CO₂: Kohlenstoffdioxid; CIN: „*contrast-induced nephropathy*“, Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen; KM: Kontrastmittel, NI: Niereninsuffizienz; COPD: „*chronic obstructive pulmonary disease*“, chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

	Jodhaltiges KM	CO₂
Verträglichkeit	gut	sehr gut
Elimination	renal	pulmonal
Bildqualität (Kontrast)	sehr gut (Positivkontrast)	Gut (Negativkontrast)
Anwendungsbereich	keine Einschränkung	nur subdiaphragmal
Kosten	hoch	niedrig
Auftreten einer CIN	möglich	unwahrscheinlich
Auftreten einer KM-Allergie	möglich	unwahrscheinlich
Anwendung bei NI	eingeschränkt	nicht eingeschränkt
Anwendung bei Hyperthyreose	eingeschränkt	nicht eingeschränkt
Anwendung bei COPD	nicht eingeschränkt	Einschränkung möglich
Anwendung bei Metformin	eingeschränkt	nicht eingeschränkt

1.2.4 Kontraindikationen und Komplikationen der jodhaltigen Kontrastmittel-Angiographie

In dieser Arbeit wurde CO₂ als alternatives KM eingesetzt, wenn Kontraindikationen gegen eine jodhaltige KM-Gabe vorlagen. Kontraindikationen gegen die Gabe von jodiertem KM bilden unter anderem Überempfindlichkeitsreaktionen, Komorbiditäten wie die Niereninsuffizienz, eine Hyperthyreose und die gleichzeitige Metformingabe bei T2DM (siehe **Tabelle 2**) (1,5,78). Die Wahrscheinlichkeit für eine Unverträglichkeit bei der Applikation von jodhaltigem KM liegt bei circa 12,7% (73). Anaphylaktoide Reaktionen entstehen dabei dosisunabhängig und ohne vorausgegangene Sensibilisierung (5). Patienten mit latenter oder manifester Hyperthyreose haben aufgrund der ungehemmten Jodaufnahme und damit verbundenen vermehrten Schilddrüsenhormonsynthese ein erhöhtes Risiko eine thyreotoxische Krise zu entwickeln (73,79). Bei gleichzeitiger Prämedikation mit Metformin besteht die Gefahr einer Laktatazidose insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen Metformin nicht adäquat ausgeschieden werden kann und in Folge kumuliert (8). Auf die Kontraindikationen der Niereninsuffizienz und die Komplikation der CIN wird, aufgrund der besonderen Relevanz für diese Dissertation, im Folgenden ausführlicher eingegangen.

1.2.4.1 Niereninsuffizienz und kontrastmittelinduziertes Nierenversagen

Jodhaltiges KM hat nephrotoxische Wirkung und kann eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion weiter verschlechtern (40). Ursächlich hierfür ist, dass 99% des applizierten jodhaltigen Kontrastmittels tubulär filtriert und renal ausgeschieden wird. Durch eine bereits vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion kommt es zu einer retardierten Elimination und längerer Verweildauer des potentiell nephrotoxischen KM im Tubulussystem (15). Die CIN ist daher eine bekannte Komplikation insbesondere bei Patienten mit vorgeschädigter Niere, T2DM und Dehydratation (9,80,81). Sie wird definiert durch einen relativen Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 25% des Ausgangswertes oder durch einen absoluten Anstieg von mehr als 0,5 mg/dl innerhalb von 72 Stunden nach KM-Gabe (9,80). Sie stellt die dritthäufigste Ursache für ein im Krankenhaus akut erworbenes Nierenversagen dar und ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate assoziiert. Das Risiko eine CIN bei normaler Nierenfunktion zu entwickeln liegt bei 1,2% bis 1,6% (82). Bei Patienten mit Komorbiditäten wie einer Niereninsuffizienz liegt das Risiko eine CIN zu entwickeln mit 10-30% deutlich höher und korreliert mit der Serumkreatinin-Konzentration (73). Bei Serumkreatinin-Werten von < 1,2 mg/dl haben Patienten ein 2%iges Risiko, bei Serumkreatinin-Werten von 1,3 bis 1,9 mg/dl liegt es bei 10% und Patienten mit Werten

über 2 mg/dl haben mit 62% eine vergleichsweise hohe Wahrscheinlichkeit eine CIN zu entwickeln (73,83). Bei 10-25% der Patienten mit CIN kommt es zu keiner Erholung der Nierenfunktion mit passagerer Dialysepflicht. Bei den meisten Patienten (75-90%) ist das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen reversibel (73,84).

1.2.5 Kontraindikation und Komplikationen der CO₂-gestützten Angiographie

Eine relative Kontraindikation stellt die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“, COPD) dar, bei der aufgrund der pulmonalen Einschränkung die Elimination über die Lunge leicht eingeschränkt sein kann. Durch theoretische Überlegungen kann sich CO₂ ansammeln und zu einer Verschiebung des Säure-Basen-Haushaltes führen (73,85).

Absolute Kontraindikationen stellen kardiale Erkrankungen wie das *Foramen ovale* oder der Ventrikel-Septum-Defekt sowie supradiaphragmale Anwendungen dar, bei denen kardio- und neurotoxisches CO₂ ohne Lungenpassage in das cerebrale und koronare Gefäßsystem gelangen und dort zu Ischämien führen kann (67,73,86). Im Tierversuch konnten schon bei einmaliger Injektionsrate partielle Aufhebungen der Blut-Hirn-Schranke nachgewiesen werden (15). Eine ähnliche Wirkung ist innerhalb der Koronarien zu beobachten, bei denen es zu einer Ischämie mit nachfolgendem Zelluntergang kommen kann (15).

1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

PAVK-Patienten leiden häufig unter Komorbiditäten wie der chronischen Niereninsuffizienz und/oder T2DM, die den diagnostischen Einsatz von jodhaltigem, potentiell nephrotoxischem KM erschweren und das Risiko der Entwicklung einer postinterventionellen CIN begünstigen. Im Extremfall steht der Erhalt der Nierenfunktion dem Extremitätenerhalt gegenüber. Eine Alternative zu jodhaltigem KM ist nicht-nephrotoxisches CO₂, welches im Gegensatz zu jodhaltigem KM bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion, Schilddrüsenerkrankungen und KM-Allergien eingesetzt werden kann (15). Obwohl die CO₂-Angiographie eine risikoarme Alternative zur konventionellen Angiographie unter Verwendung von jodhaltigem KM darstellt, gibt es nur wenige Studien, welche die Effizienz und Sicherheit von CO₂ bei Einsatz im Bereich der unteren Extremität untersucht haben (1). Aus diesem Grund wird in dieser Dissertation die Effizienz und Sicherheit von CO₂-basierten Interventionen an der unteren Extremität im Vergleich zu konventionellen, rein jodhaltigen KM-Interventionen, durch eine Analyse von Registerdaten des Patientenpools der Uniklinik Düsseldorf, untersucht.

Die Untersuchungen galten der Klärung der folgenden Fragestellungen:

1. Kann durch den supplementären Einsatz von CO₂ als alternativem KM eine durch jodhaltiges KM induzierte Verschlechterung der Nierenfunktion vermieden werden?
2. Kann die Menge von jodhaltigem KM bei angiologischen Interventionen durch den konsekutiven Einsatz von CO₂ ersetzt bzw. reduziert werden?
3. Ist die Durchleuchtungs-/Bestrahlungs- und Interventionszeit aufgrund der herabgesetzten Bildqualität der CO₂-Angiogramme im Vergleich zu mit konventionellem KM akquirierten Bildern verlängert?
4. Gibt es Unterschiede bezüglich des Interventionserfolges bei der Verwendung von CO₂ im Vergleich zu jodhaltigem KM?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Das Studienvorhaben mit der Studiennummer 4548 wurde der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf zur Kontrolle und Begutachtung vorgelegt und durch diese schriftlich genehmigt. Das Studiendesign ist retrospektiv. Die Studie umfasst Daten von Interventionen über einen Zeitraum von November 2012 bis Dezember 2013 (1). Die Durchführung der Interventionen, die Patientenrekrutierung, die Erhebung der Laborparameter und Ermittlung der ABI-Werte sowie der Gehstrecke erfolgte durch die Ärzte der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie. Zur Beantwortung der Fragestellung dieser Dissertation wurde eine Datenbank angelegt. Im Zuge der Datenerhebung wurden als deskriptive Charakteristika demographische Daten aus den Patientenakten, bestehend aus Begleitmedikation, Laborwerten, Komorbiditäten und Komplikationen sowie angiologischer Diagnostik und eingriffsbezogene Daten, im zeitlichen Verlauf erfasst. Die deskriptiven Charakteristika dienten der Erhebung eines kardiovaskulären Risikoprofils. Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert.

2.2 Patientenkollektiv

Es wurden folgende patientenbezogene Daten mit in die Auswertung aufgenommen: Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Intervention, das Geschlecht sowie die Größe und das Gewicht, aus denen der „*body-mass-index*“ (BMI) berechnet wurde. Zu den kardialen und vaskulären Risikofaktoren erster Ordnung wurde ein vorliegender Hypertonus, eine Hypercholesterinämie, der T2DM, die koronare Herzkrankheit (KHK) und ein Nikotinabusus, als wichtiger Risikofaktor zur Entwicklung einer Arteriosklerose, gezählt. Von besonderer Relevanz für diese Studie war das Vorliegen von Nierenfunktionseinschränkungen, wie z.B. der chronischen Niereninsuffizienz. Zu den studienrelevanten Laborwerten zählten das Serumkreatinin und die eGFR, die jeweils prä- und postinterventionell erhoben wurden. Zusätzlich wurden folgende Laborparameter erfasst: Hämoglobin, Plasmaglukose und Cholesterin. Als wichtige Begleitmedikation wurde die Einnahme von Betablockern, ACE-Hemmern/AT1-Rezeptor-Antagonisten, Statinen, Acetylsalicylsäure, Clopidogrel und Marcumar dokumentiert. Zu den eingriffsbezogenen Daten zählten die angiologischen Vor- und Nachuntersuchungen, wie die erhobenen ABI-Werte und die prä- und postinterventionelle Gehstrecke, sowie die interventionelle Durchleuchtungszeit, die Interventionszeit, die benötigte KM-Menge und eventuelle periinterventionelle Komplikationen. Das untersuchte Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen aufgeteilt:

1. jKM-Gruppe (Kontrollgruppe; ausschließlich jodhaltiges KM)
2. CO₂-Gruppe (CO₂ als alleiniges KM oder unter Zugabe geringer Mengen von jodhaltigem KM)

Entscheidender Faktor für die Zuweisung zu einer Population waren die in der Prädiagnostik ermittelten Nierenwerte, die Gefäßlokalisation der Stenose, Komorbiditäten wie eine vorliegende Niereninsuffizienz, T2DM, Unverträglichkeiten gegenüber jodhaltigem KM oder eine Hyperthyreose (1).

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, bei denen aufgrund einer klinischen *Claudicatio*-Symptomatik und/oder eines auffälligen Doppler-sonographischen Befundes der Verdacht auf signifikante Stenosierungen des arteriellen Gefäßsystems der unteren Extremität bestand und bei denen eine diagnostische oder therapeutische Katheterangiographie leitliniengerecht indiziert war, wurden in die Studie aufgenommen (1). Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Intervention in einem Fontaine Stadium von IIb bis IV (1). Als Ausschlusskriterium galt ein Alter unter 18 Jahren.

2.4 Vor- und Nachuntersuchungen

Anamnestisch wurden studienrelevante Lebensgewohnheiten abgefragt, wodurch Raucher, ehemalige Raucher und Nichtraucher kategorisiert werden konnten. Anhand der Patientenakte konnten zusätzlich weitere Angaben wie Begleitmedikation, Laborwerte und weitere patientenbezogenen Daten erhoben werden. Bei allen teilnehmenden Patienten wurde der ABI-Wert prä- und postinterventionell Doppler-sonographisch, sowohl in Ruhe als auch nach Belastung, erhoben und, sofern konstitutionell möglich, eine Laufbandergometrie durchgeführt (1). Zusätzlich wurde vor der Intervention eine duplexsonographische Untersuchung der Beinarterien veranlasst, um die Flussprofile zu dokumentieren und um die benötigte Stentgröße, die genaue Lokalisation, sowie den Grad der Flusslimitierung für eine ggf. nachfolgende Stentimplantation zu bestimmen (1). Bei Patienten mit einem Fontaine Stadium IV wurde von einer Laufbandergometrie abgesehen, da diese bedingt durch Ulzera oder Amputation nicht möglich war. Außerdem wurde den Patienten vor der Intervention Blut abgenommen, um unter anderem die eGFR sowie die Serum-Kreatinin-Konzentration zu bestimmen (1). Die betroffenen Gefäßbezirke wurden mithilfe der DSA (Phillips Alura System mit einem Flachbilddetektor für Röntgenstrahlen) dargestellt. Bei Patienten mit Metformin als Begleitmedikation wurde die Gabe vor und nach Verabreichung des jodhaltigen KMs für 48 Stunden pausiert (1). Patienten mit einer eGFR von unter 60 ml/min wurden mit 1 ml/kg Körpergewicht/Stunde

NaCl hydriert, dies jeweils zwölf Stunden prä- und postinterventionell. Nach Abschluss der Intervention wurde den Patienten für einen Monat eine duale Plättchenhemmung in Form von Clopidogrel (300 mg *loading*, 75 mg/Tag) und zusätzlich Acetylsalicylsäure (100 mg/Tag) verabreicht (1). Im Zuge der Nachbetreuung wurde eine Duplexuntersuchung und eine Laufbandergometrie durchgeführt, um den ABI-Wert und die relative und absolute Gehstrecke zu ermitteln. Bei Patienten mit Mediasklerose wurde zusätzlich eine segmentale Oszillographie durchgeführt. An Tag 1 und Tag 2 nach Intervention wurden die Nierenwerte, die eGFR und das Serumkreatinin bestimmt um prä- und postinterventionelle Schwankungen zu dokumentieren.(1).

2.4.1 Knöchel-Arm-Index

Der ABI-Wert wurde jeweils prä- und postinterventionell mittels nicht-invasiver Dopplerverschlussdruckmessung an der oberen und unteren Extremität nach Belastung als auch in Ruhe erhoben. Der Quotient aus dem systolischen Verschlussdruck der Oberarmarterie (*A. brachialis*) und dem systolischen Verschlussdruck der Unterschenkelarterien (*A. tibialis anterior/A. dorsalis pedis*, *A. tibialis posterior*) bildet den ABI-Wert (4,87).

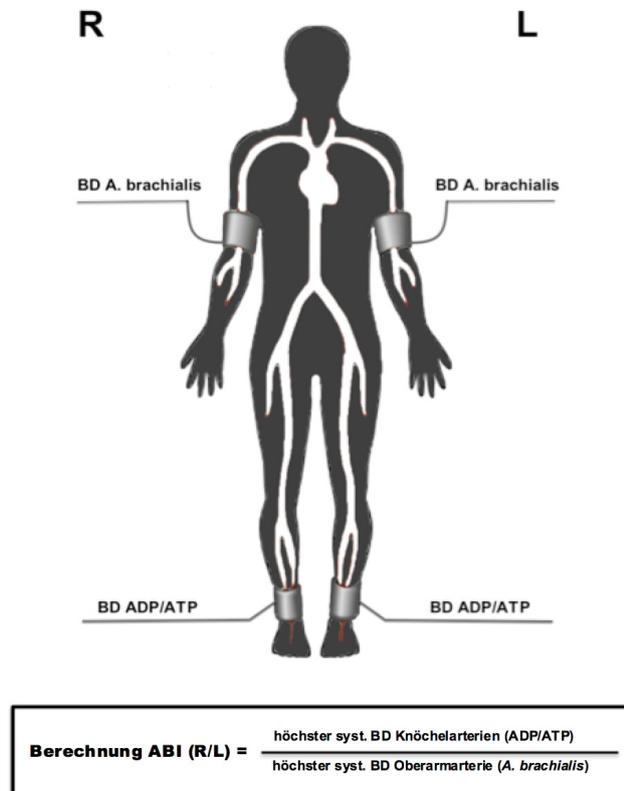


Abbildung 3 - Berechnung des Knöchel-Arm-Index

Abkürzungen: ABI: „ankle-brachial index“, Knöchel-Arm-Index; syst.: systolisch; BD: Blutdruck; ADP: „Arteria dorsalis pedis“; ATP: „Arteria tibialis posterior“; R: Rechts; L: Links; MW: Mittelwert

Der Ruhewert wurde in Rückenlage gemessen. Über eine automatisierte Blutdruckmanschette („Dinamap Vital Signs Monitor“, General Electric Health Care, Solingen, Deutschland) wurde an beiden Armen der systolische und diastolische Blutdruck nach Riva-Rocci ermittelt. Der systolische Blutdruck der Knöchelarterien wurde sonographisch („*nondirectional* Doppler flow detector“; Schabert Instrumente, Röttenbach, Deutschland) erhoben (1). Beim Ablassen der Luft aus der Blutdruckmanschette kommt es zu einer Druckreduktion innerhalb der Arterien (88,89). Über eine Stiftsonde (8 MHz) wurde gemessen, ab wann die Durchblutung innerhalb der Knöchelarterien wiederhergestellt ist (1). In **Abbildung 3** wird die Berechnung für den ABI-Wert dargestellt. Für die Berechnung wurde der höchste systolische Druck der beiden Knöchelarterien ausgewählt und durch den höheren Blutdruckwert der Oberarme geteilt (1). ABI-Werte in Ruhe unter 0,9 gelten in der Praxis als beweisend für eine pAVK (4). Als Normalwert wird ein Wert von 0,9 bis 1,2 definiert. Werte zwischen 0,75 und 0,9 zeigen eine leichtgradige pAVK an. Bei einem Quotienten unter 0,5 besteht die Gefahr einer kritischen Ischämie mit Nekrose, die immer mit einer Amputationsgefahr einhergeht (4).

2.4.2 Laufbandergometrie

Wie in **Abbildung 4** abgebildet legen die Patienten bei der Laufbandergometrie eine standardisierte Strecke auf einem Laufband zurück. Die Steigung des Laufbandes betrug dabei 12%, die Geschwindigkeit wurde auf 3,2 km/h eingestellt (1). Es wurde dokumentiert, ab welcher Gehstrecke erstmalig Schmerzen in den Beinen auftraten und an welcher Stelle diese lokalisiert waren. Diese Entfernung wurde als relative Gehstrecke definiert. Die absolute Gehstrecke gibt die Entfernung an, ab wann der Schmerz so stark war, dass der Patient gezwungen war, die Laufbanduntersuchung abubrechen (1,89).

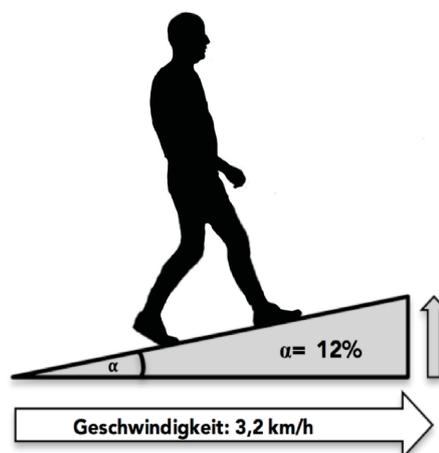


Abbildung 4 - Laufbandergometrie

2.4.3 Laborwerte

In die statistische Erhebung wurden verschiedene Laborwerte aufgenommen. Von besonderer Wichtigkeit war der postinterventionelle Verlauf der Nierenfunktionsparameter in Abhängigkeit des verwendeten KMs. Um Rückschlüsse auf die Nierenfunktion zu ziehen, wurde das Serumkreatinin sowie die eGFR prä- und am ersten und zweiten Tag postinterventionell bestimmt (1). Ein Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen wurde definiert als ein Serumkreatininanstieg um mehr als 25% des Ausgangswertes oder um einen absoluten Anstieg von mehr als 0,5 mg/dl nach KM-Gabe (1,82).

2.5 Interventionen mit jodhaltigem Kontrastmittel

2.5.1 Präinterventionelle Vorbereitungen und Patientenauswahl

Die Applikation von jodhaltigem KM kann sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken und diese insbesondere bei Vorschädigung weiterhin verschlechtern (40). Eine adäquate Vorwässerung kann dem entgegen wirken und einen nierenschonenderen postinterventionellen Verlauf begünstigen (40,80). Bei einem komplizierten postinterventionellen Verlauf kann als Komplikation eine dialysepflichtige CIN auftreten (40). Bei Nierenfunktionseinschränkungen mit einer eGFR von < 30 ml/min wurde von einer jodhaltigen Kontrastmittelangiographie abgesehen und es erfolgte stattdessen eine CO₂-basierte Angiographie, sofern keine Kontraindikationen bestanden (1).

2.5.2 Durchführung einer Katheterangiographie mit jodhaltigem Kontrastmittel

Zu Untersuchungsbeginn wurde der Patient auf dem Rücken gelagert, steril abgedeckt und die Punktionsstelle desinfiziert. Für die Darstellung der arteriellen Becken- und Beinarterien wurde ein Flachbilddetektor (Allura, FD20 Philips, Hamburg, Deutschland) und ein Durchleuchtungssystem verwendet (1). Nach erfolgreicher Gefäßpunktion wurde ein Führungsdraht in Seldinger-Technik unter Durchleuchtungskontrolle in die *Aorta abdominalis* vorgeschoben und nach Entfernen der Punktionskanüle ein *Pigtail*-Katheter bis wenige cm proximal der Aortenbifurkation platziert. Das jodhaltige KM (Visapaque 250, Amersham Buchler GmbH & CoKG, Braunschweig) wurde manuell oder per automatisierten Kontrastmittelinjektor intraarteriell appliziert (1).

Bei der DSA der *Aorta abdominalis* und der pelvinen Arterien wurde ein 15 ml Bolus mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/s mittels *Pigtail*-Katheter verabreicht. Bei

Katheterangiographien der femoropoplitealen und infrapoplitealen („*below the knee*“, BTK) Gefäße wurde mit 2 bis 10 ml Injektionsvolumen bei einer Injektionsrate von 3 bis 5 ml/s gearbeitet (1). Die Abbildung der Oberschenkel-, popliteal- und infrapoplitealen- sowie der Gefäße der Füße erfolgte als Summationsaufnahme im anterior-posterioren Strahlengang. Eine erste DSA-Serie wurde zur Anfertigung von Maskenbildern durchgeführt und anschließend jodhaltiges KM verabreicht. Für die Bildgebung wurde ein voreingestelltes Standard-Protokoll des Herstellers (Allura FD20; Phillips, Hamburg) mit folgenden Einstellungen verwendet: Beckenetape (24 mAs; 80kV; 3 Bilder/s), femoropopliteal (9 mAs; 70 kV; 3 Bilder/s) und infrapopliteal (BTK) (13 mAs; 65 kV; 1 Bild/s) (1). Durch Kombination mit einer PTA können die verengten Blutgefäße über einen am Katheter angebrachten Ballon gedehnt werden. Zusätzlich kann ein Stent verwendet werden, der das Gefäß mechanisch offen hält. Die Ballons und der Stent können mit antiproliferativen Medikamenten beschichten sein, welche die postinterventionelle Offenheitsrate des Gefäßes erhöhen (90). Nach Entfernung des Katheters aus der Leiste wurde die Punktionsstelle für 15-20 Minuten komprimiert und im Anschluss mit einem Druckverband versorgt.

2.6 Interventionen mit CO₂ als Kontrastmittel

2.6.1 Präinterventionelle Vorbereitung und Patientenauswahl

Die Auswahlkriterien für die Durchführung einer CO₂-gestützten Angiographie waren neben KM-Unverträglichkeiten, Hyperthyreose und Patientenpräferenz eine eGFR < 30 ml/min bei erhaltener Urinexkretion (1).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer COPD des Schweregrades Gold IV. Bei Patienten mit absoluten Kontraindikationen gegen die Gabe von jodhaltigem KM, wie z.B. einer Schilddrüsenüberfunktion, wurde ausschließlich CO₂ als KM verwendet (1). Bei besonders unruhigen Patienten wurde vor Untersuchungsbeginn zusätzlich Midazolam intravenös verabreicht. Insbesondere bei der Darstellung der pelvinen Gefäßstrukturen konnte durch eine präinterventionelle intravenöse Gabe von 20 mg Butylscopolamin (Buscopan®; Boehringer Ingelheim) eine Reduktion von Artefakten durch Darmbewegungen und Darmgasen zugunsten einer besseren Bildqualität erzielt werden (1,73).

2.6.2 Durchführung einer Katheterangiographie mit CO₂

Die Durchführung der CO₂-basierten angiographischen Darstellung ist standardisiert und unterscheidet sich von der Standard-DSA mit jodhaltigem KM durch die manuelle Injektion des KMs, die Beinhochlagerung und zeitlich größere Intervalle zwischen den Injektionen (1,67). Die Lagerung des Patienten erfolgte, wie bei der konventionellen KM-Angiographie, in Rückenlage. Bei Darstellung der Beinarterien wurde die untere Extremität, wie in **Abbildung 5** dargestellt, zusätzlich um 10° mit Hilfe eines Keilkissens hochgelagert um ein retrogrades Aufsteigen des Gases durch den Buoyancy-Effekt zu

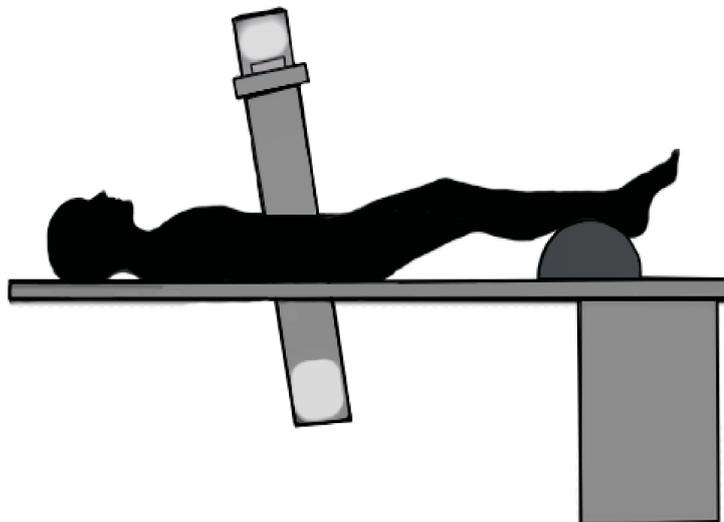


Abbildung 5 - Patientenlagerung bei einer CO₂-Angiographie der unteren Extremität

verhindern (1,67). Sollte der Patient Schmerzen in den Beinen verspüren, verursacht durch Gasansammlungen (sog. „*Trapping*“), kann die Lagerung der Beine so verändert werden, dass das Gas aus den betroffenen Gefäßabschnitten aufsteigend kann. Die Lagerung, Punktionsstelle und auch die Bolusmenge können trotz Standardisierung variieren und vom Untersucher je nach Indikationsstellung verändert werden (73). Dabei muss darauf geachtet werden, die Applikationsmenge pro Serie auf maximal 100 ml zu beschränken und ein Intervall von zwei Minuten einzuhalten, um eine Abatmung des CO₂ zu ermöglichen (73,86). Die Applikation von CO₂ stellt besondere Ansprüche an die Technik und den Untersucher. So ergeben kleine Volumina aus der CO₂-Druckflasche unter atmosphärischen Druck sehr große Volumina (73).

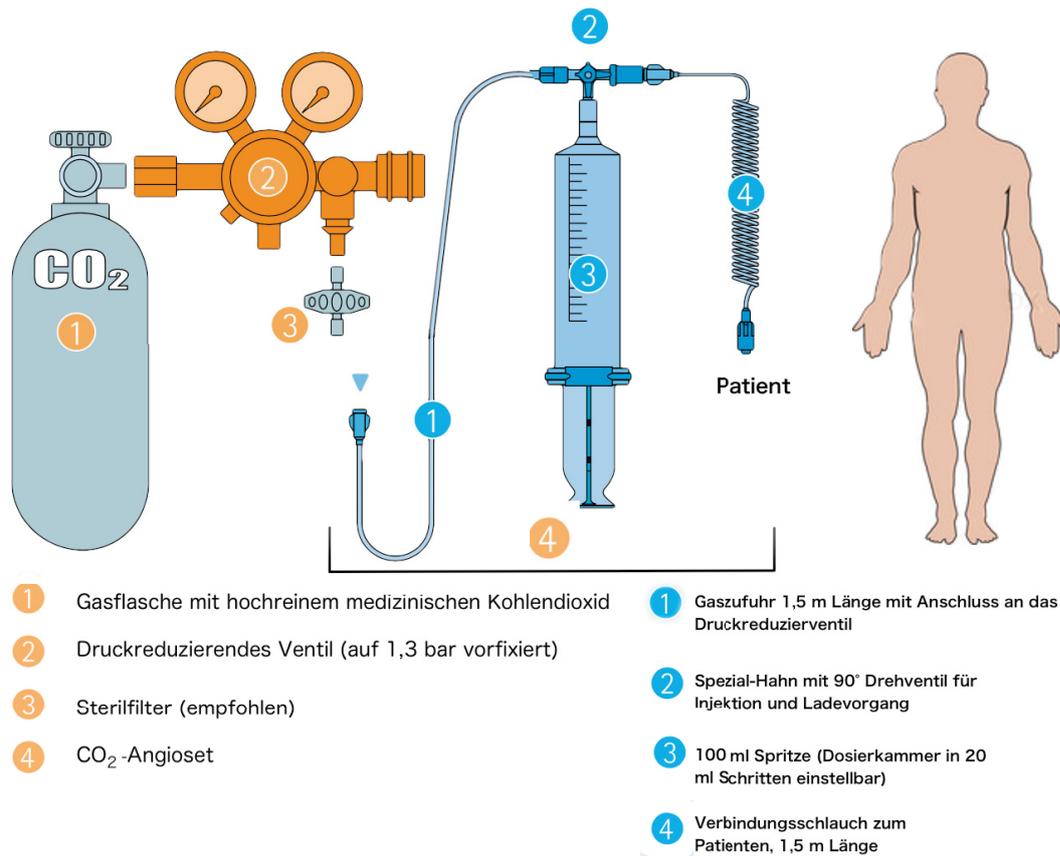


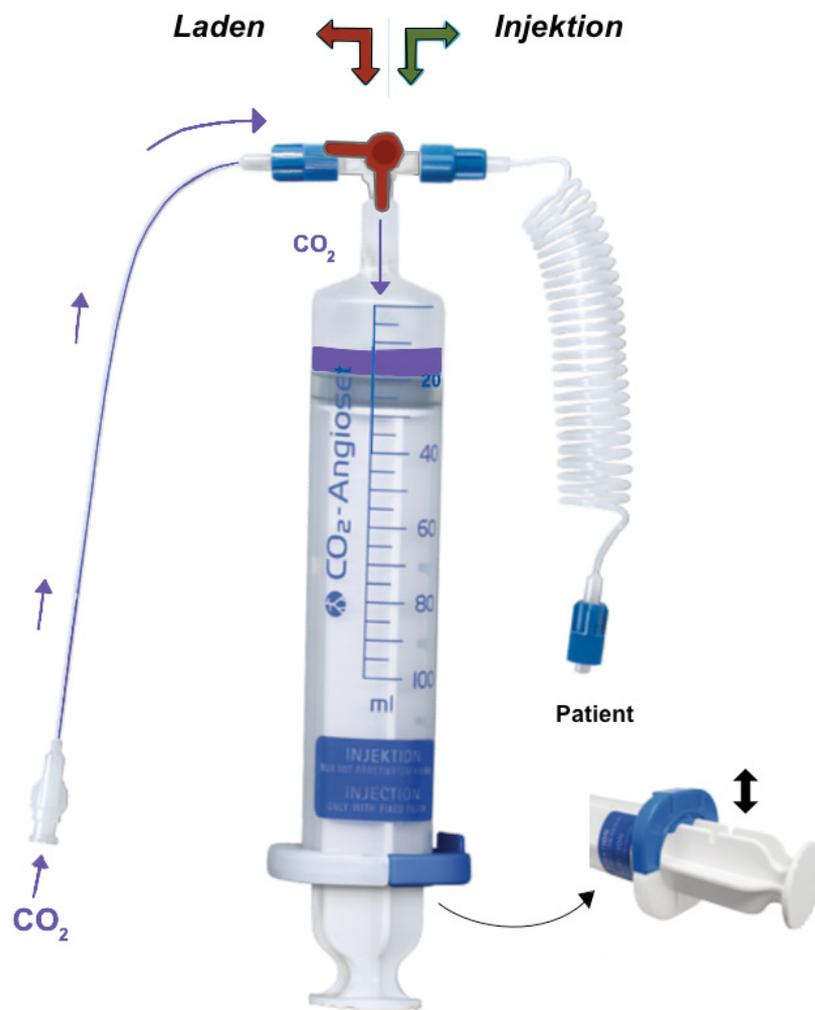
Abbildung 6 - Modifizierte Abbildung des CO₂-Angiosets der Firma Optimed

Abkürzungen: CO₂: Kohlenstoffdioxid; modifiziert nach (86).

Wie in **Abbildung 6** und **Abbildung 7** dargestellt wird für die Durchführung neben CO₂ (Linde, Deutschland) eine Spritze mit fixierbarem Stempel benötigt, an der sich ein Dreiwegehahn befindet. Nach dem Befüllen der Spritze (100 ml Angioset; Optimed; Ettlingen) mit CO₂ über ein an der CO₂-Druckflasche befindliches, druckminderndes Ventil (1,3 bar; Optimed, Ettlingen), wird der zuführende Dreiwegehahn geschlossen. Der fixierte Stempel der CO₂-befüllten Spritze hält zum einen dem supraatmosphärischen Druck stand und zum anderen kann über ihn das Injektionsvolumen variabel angepasst werden (1,86). **Abbildung 7** zeigt wie durch das Drehen des Dreiwegehahns auf die zweite Position („Injektion“) die CO₂-befüllte Spritze mit dem intraarteriell liegenden Katheter verbunden wird. Dies führt zu einer passiven Ausbreitung des Gases aus der Spritze über den intraarteriell liegenden Katheter in das arterielle Gefäßsystem des Patienten, währenddessen mehrere Bildserien angefertigt werden (1). Für die Bildgebung wurde ein voreingestelltes Standard-Protokoll des Herstellers (Alura Phillips; „vascular CO₂-Spezial“) mit folgenden Einstellungen verwendet: Beckenetape: 30 mAs; 80kV; 3 Bilder/s und femoropopliteal und infrapopliteal (BTK): 35 mAs; 65 kV; 3 Bilder/s (1).

Wie bei der jodhaltigen KM-Angiographie kann auch bei der Verwendung von CO₂ zusätzlich eine PTA durchgeführt werden. (73). Wenn keine absoluten Kontraindikationen gegen die Gabe von jodhaltigem KM vorlagen, wurde um dieses einzusparen, nur die diagnostische Evaluation zu Beginn und Ende der Intervention mit jodiertem KM durchgeführt. Alle anderen Durchgänge mit Nutzung des Führungsdrahtes, das Setzen von „road maps“ und die finale Stent-Implantation wurden unter CO₂-Gabe ausgeführt (1).

Spezial-Hahn mit 90°- Drehventil für Injektion und Ladevorgang



Sperrschieber zur Fixierung der gewünschten Volumeneinstellung

Abbildung 7 - Modifizierte Darstellung des CO₂-Angiosets der Firma Optimed
Abkürzungen: CO₂: Kohlenstoffdioxid; modifiziert nach (65).

2.7 Statistische Auswertung

Die PTA-Datenbank wurde in Microsoft Excel angelegt und umfasst Datensätze von 191 Interventionen. Die erhobenen Daten wurden vor der Analyse auf Ausreißer und Unplausibilitäten sowie kontinuierliche Variablen auf Normalverteilung überprüft. Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben (MW \pm SD). Die Auswertung zwischen zwei Gruppen erfolgte mittels unabhängigem T-Test. Für die Auswertung der Frequenzen wurde der W-Test (Wilcoxon-Test) angewendet (1).

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit bzw. ein signifikanter Mittelwertsunterschied von $p \leq 0,05$ (zweiseitig) wurde bei allen statistischen Tests als signifikant angesehen. Bei Drei- oder Mehrgruppenvergleichen wurde eine Varianzanalyse („*analysis of variance*“, ANOVA; *Gateway-Test*) durchgeführt. Bei Vorliegen einer Signifikanz erfolgte der Einzelgruppenvergleich in einer konsekutiven Post-hoc-Testung (nach „*Bonferroni*“). Lineare Korrelationen zwischen zwei metrischen Merkmalen wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson (r) berechnet. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe von SPSS (1).

3 Ergebnisse

3.1 Patientenverteilung der jKM- und CO₂-Gruppe

In dieser Studie wurden 191 Patienten mit einer pAVK der unteren Extremität untersucht. Diese wurden in eine jKM-Gruppe (Kontrollgruppe) und eine CO₂-Gruppe aufgeteilt. In der jKM-Gruppe wurde ausschließlich jodhaltiges KM verwendet. In der CO₂-Gruppe erfolgte die Intervention mit CO₂ alleine oder ergänzend mit geringen Mengen von jodhaltigem KM. Beide Gruppen waren in der Zusammensetzung ihres epidemiologischen Charakters vergleichbar, mit Ausnahme der präinterventionell ermittelten Nierenfunktionsparameter (jKM: Serumkreatinin: 1,1 ± 0,6 mg/dl; eGFR: 76 ± 28 ml/min; CO₂: Serumkreatinin: 2,1 ± 1,3 mg/dl, eGFR: 22 ± 34 ml/min, P < 0,001) (1).

Von den insgesamt 191 Patienten erhielten, wie in **Tabelle 3** abgebildet, vier Patienten aufgrund von vorbekannten Unverträglichkeitsreaktionen, wie schwerwiegenden Kontrastmittelallergien oder einer vorbekannten Hyperthyreose, eine rein CO₂-basierte Angiographie (CO₂-Gruppe). 33 Patienten wurden mit CO₂ unter zusätzlicher Gabe von jodhaltigem KM angiographiert und ebenfalls der CO₂-Gruppe zugeordnet. Die restlichen 154 Patienten bilden die Kontrollgruppe in der ausschließlich jodhaltiges KM verwendet wurde (jKM-Gruppe) (1).

Tabelle 3 - Patientenverteilung innerhalb der jKM- und CO₂-Gruppe

jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid; KM: Kontrastmittel; (p): P-Wert; n: Anzahl. Modifiziert nach (1).

Patientenanzahl	n	%
Insgesamt	191	100
CO₂-Gruppe	37	19
CO ₂	4	2
CO ₂ + jodhaltiges KM	33	17
jKM-Gruppe	154	81

3.2 Patientencharakteristika

3.2.1 Alter, Geschlecht und BMI

Bei der Untersuchung lag ein Geschlechterverhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von 141 (74%) zu 50 (26%) vor (siehe **Tabelle 4**). Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Intervention betrug in der jKM-Gruppe 70 ± 10 und in der CO₂-Gruppe 73 ± 12 Jahre. Im Durchschnitt hatten die Patienten in der jKM-Gruppe einen BMI von 27 ± 6 kg/m² und in der CO₂-Gruppe einen vergleichbaren BMI von 27 ± 8 kg/m². Unter den 37 Patienten, die eine CO₂-basierte Angiographie erhalten haben, befanden sich 14 Frauen und 23 Männer. In der jKM-Gruppe belief sich die Anzahl der Männer auf 118 und die der Frauen auf 36 (1).

3.2.2 Kardiovaskuläre Risikoprofile und Komorbiditäten

Bei insgesamt 97 Patienten lag ein T2DM vor. In beiden Studienpopulationen war dieser mit 51% vertreten. Bei 86 Patienten lag eine chronische Niereninsuffizienz vor. In der CO₂-Population zeigten sich mit 84% im Vergleich zu der jKM-Gruppe mit 36% mehr Niereninsuffizienz-Inzidenzen. Ursächlich hierfür ist, dass in Abhängigkeit der Nierenfunktion, die Intervention entweder ausschließlich mit jodhaltigem KM, in Kombination mit CO₂ oder mit CO₂ alleine durchgeführt wurde (1). Die ungleiche Verteilung der Niereninsuffizienz-Inzidenzen in den beiden Studienpopulationen, mit stärker betroffenen Patienten in der CO₂-Gruppe, ist somit beabsichtigt und abhängig von der präinterventionell ermittelten Nierenfunktion. 134 Patienten zeigten Anzeichen einer KHK (jKM: 71%; CO₂: 65%) und bei 107 Patienten wurde ein chronischer Nikotinabusus (jKM: 53%; CO₂: 68%) festgestellt. Bei insgesamt 166 Patienten (jKM: 88%; CO₂: 81%) lag ein arterieller Hypertonus vor (1). 77% der Patienten der jKM-Gruppe und 59% der Patienten der CO₂-Gruppe wiesen eine Hypercholesterinämie auf. Die Werte der Nüchtern-Plasmaglucose lagen mit 122 ± 53 mg/dl in der jKM-Gruppe und 115 ± 33 mg/dl in der CO₂-Gruppe außerhalb des Normbereiches (<100 mg/dl) und zeigten eine abnorme Blutglucose an (1,13). Die nachfolgende **Tabelle 4** veranschaulicht die erhobenen Patientencharakteristika und die Aufteilung der kardiovaskulären Risikoprofile auf die beiden Studienpopulationen.

Tabelle 4 - Patientencharakteristika und kardiovaskuläre Risikoprofile der Studienpopulationen

Abkürzungen: jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid, BMI: „Body-Mass-Index“; NI: Niereninsuffizienz; KHK: koronare Herzkrankheit; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; (p): P-Wert; n: Anzahl. Modifiziert nach (1).

Patientencharakteristika und kardiovaskuläre Risikoprofile	jKM-Gruppe		CO ₂ -Gruppe		Signifikanz (p)
	MW / n	SD / %	MW / n	SD / %	
Alter (Jahre)	70	± 10	73	± 12	0,172
BMI (kg/m ²)	27	± 6	27	± 8	0,471
Geschlecht weiblich	36	23	14	38	
Geschlecht männlich	118	77	23	62	
Diabetes mellitus	78	51	19	51	
chronische NI	55	36	31	84	
KHK	110	71	24	65	
Raucher	82	53	25	68	
Hypertonie	136	88	30	81	
Hypercholesterinämie	118	77	22	59	

3.2.2.1 Chronic kidney disease-Stadien

47 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studie im Stadium I nach CKD (jKM: 45; CO₂: 2), 68 im CKD-Stadium II (jKM: 65; CO₂: 3), 54 im CKD-Stadium III (jKM: 38; CO₂: 16), 17 im CKD-Stadium IV (jKM: 4; CO₂: 13) und 5 im CKD-Stadium V (jKM: 2; CO₂: 3) (1). **Tabelle 5** zeigt die Verteilung der CKD-Stadien in beiden Studienpopulationen.

Tabelle 5 – CKD- Stadien in Abhängigkeit der eGFR in der jKM- vs. CO₂-Gruppe

Abkürzungen: jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid, CKD: „chronic kidney disease“, Niereninsuffizienz-Stadien, eGFR: „estimated glomerular filtration rate“, glomeruläre Filtrationsrate; n: Anzahl. Modifiziert nach (1,91,92).

CKD		jKM-Gruppe		CO ₂ -Gruppe	
in Abhängigkeit der eGFR (ml/min/1,73 m ²)					
		n	%	n	%
Stage I	≥ 90	45	29	2	6
Stage II	60-89	65	42	3	8
Stage III	30-59	38	25	16	43
Stage IV	15-29	4	3	13	35
Stage V	< 15	2	1	3	8

3.2.3 Fontaine-Stadien

Die präinterventionelle Diagnostik ergab, wie in **Tabelle 6** dargestellt, die folgende Aufteilung des Patientenkollektivs innerhalb der Fontaine-Klassifikation.

Tabelle 6 - Verteilung des Fontaine-Stadiums innerhalb der jKM- und CO₂-Gruppe

Abkürzungen: jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid, n: Anzahl. Modifiziert nach (1).

Fontaine-Stadium	jKM-Gruppe		CO ₂ -Gruppe	
	n	%	n	%
Fontaine IIb	95	62	16	43
Fontaine III	13	8	3	8
Fontaine IV	46	30	18	49

111 (58%) Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Studie in einem Fontaine-Stadium IIb (absolute Gehstrecke < 200 m). Die prozentuale Verteilung innerhalb beider Studienpopulationen setzte sich wie folgt zusammen: Im Fontaine-Stadium IIb befanden sich in der jKM-Gruppe 62% und in der CO₂-Gruppe 43%. Das Fontaine-Stadium III mit ischämischen Ruheschmerz lag in beiden Gruppen bei 8% und im Fontaine-Stadium IV befanden sich 30% der jKM-Population und 49% der CO₂-Gruppe, so dass die schwerer betroffenen Patienten in der CO₂-Population überrepräsentiert waren (1).

3.2.4 Betroffene Gefäßlokalisationen

Bezüglich der Gefäßlokalisation handelte es sich bei 65 Patienten um eine pAVK vom Beckentyp bei der die iliakalen Gefäße stenosiert oder okkludiert waren (jKM: 37%; CO₂: 22%). Bei 82 Patienten lag eine pAVK vom Oberschenkeltyp vor, mit der *A. femoralis* als vorwiegend betroffenem Gefäß (jKM: 45%; CO₂: 35%). 13 Patienten zeigten Minderperfusionen im Bereich der poplitealen Gefäße (jKM: 5%; CO₂: 16%) und bei 31 Patienten waren die Gefäße vom Unterschenkeltyp, BTK betroffen (jKM: 14%; CO₂: 27%) (1).

3.3 Ergebnisse der Vor- und Nachuntersuchungen

3.3.1 Knöchel-Arm-Index

Die durchschnittlichen ABI-Werte der jKM-Gruppe betragen präinterventionell in Ruhe $0,59 \pm 0,24$ und nach Belastung $0,32 \pm 0,14$. Diese Werte konnten postinterventionell in Ruhe auf $0,70 \pm 0,25$ und nach Belastung auf $0,45 \pm 0,27$ gesteigert werden. In der CO₂-Gruppe lagen die ABI-Werte in Ruhe bei $0,66 \pm 0,28$ und nach Belastung bei $0,32 \pm 0,26$. In Ruhe konnte der ABI auf Werte von $0,89 \pm 0,26$ gesteigert werden. Bei Belastung lagen die Werte postinterventionell bei $0,59 \pm 0,25$ (1).

3.3.2 Laufbandergometrie

3.3.2.1 Relative Gehstrecke

Die im Rahmen der standardisierten Laufbandergometrie (3,0 km/h bei 12% Steigung) ermittelte relative Gehstrecke lag präinterventionell in der jKM-Gruppe bei 65 ± 42 m und postinterventionell bei 77 ± 50 m. In der CO₂-Gruppe wurde die relative Gehstrecke präinterventionell mit einem Mittelwert von 56 ± 35 m angegeben. Nach der Intervention lag der Durchschnitt bei 76 ± 53 m (1).

3.3.2.2 Absolute Gehstrecke

Die absolute Gehstrecke betrug vor der Intervention in der jKM-Gruppe 99 ± 66 m. Postinterventionell lag diese bei 119 ± 80 m. In der CO₂-Gruppe fanden sich Vorwerte von 82 ± 56 m und postinterventionell von 84 ± 38 m (1).

3.4 Technische Erfolgsrate, Interventions- und Bestrahlungszeit

Ein technischer Erfolg wurde in 100% der CO₂-basierten Angiographien und in 96% der Interventionen mit jodhaltigem KM verzeichnet. **Abbildung 8** verdeutlicht, dass es zusätzlich zu den vergleichbaren technischen Erfolgsraten, ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Bestrahlungs- und Interventionszeiten zwischen beiden Kohorten gab (1).

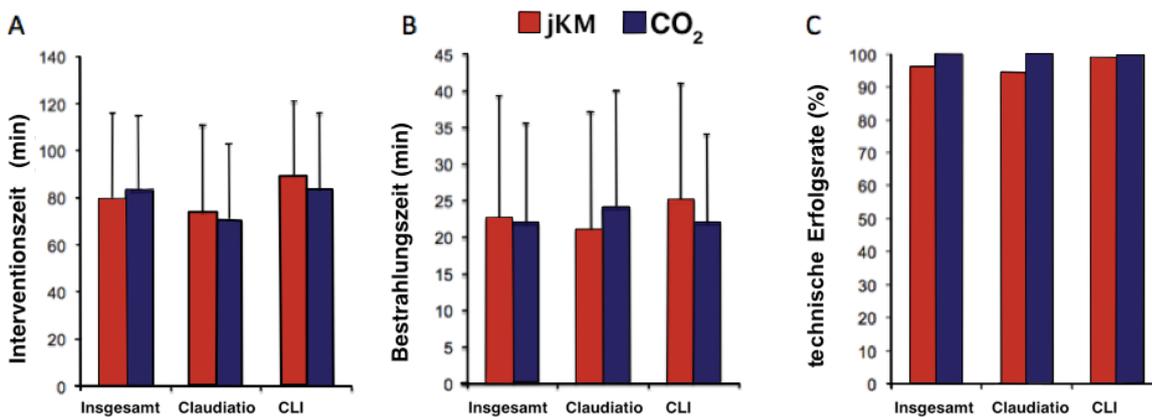


Abbildung 8 - (A) Interventionszeit (B) Bestrahlungszeit (C) technische Erfolgsrate

Die Ergebnisse in den einzelnen Gruppen (A), (B) und (C) sind vergleichbar zwischen Interventionen mit konventionellem, jodhaltigen Kontrastmittel (jKM-Gruppe) und CO₂-gestützten Interventionen bei allen Patienten (Insgesamt) als auch bei einer Subgruppenanalyse von *Claudicatio*-Patienten (Fontaine IIb) und Patienten mit kritischer Extremitäten Ischämie („*critical limb ischemia*“; CLI) entsprechend eines Fontaine-Stadiums III-IV. Es traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Abkürzungen: CO₂: Kohlenstoffdioxid; jKM: jodhaltige Kontrastmittelgruppe. Modifiziert nach (1).

Die Bestrahlungszeit in der jKM-Gruppe betrug 23 ± 17 Minuten. Im Vergleich hierzu lag die Bestrahlungszeit in der CO₂-Gruppe bei 22 ± 14 Minuten. Die Interventionszeit einer Kontrastmittelangiographie unter Nutzung von jodhaltigem KM lag bei durchschnittlich 79 ± 37 Minuten, CO₂-gestützte Interventionen bei 83 ± 32 Minuten. Im Bezug auf das Flächen-Dosis-Produkt konnte mit 9359 ± 11474 cGy x cm² in der jKM- und 8054 ± 12764 cGy x cm² in der CO₂-Gruppe ebenfalls kein signifikanter Unterschied gezeigt werden (1). In **Tabelle 7** werden die erhobenen Werte aufgelistet.

Tabelle 7 - Bestrahlungs-, Interventionszeit und Flächendosisprodukt der jKM- vs. CO₂-Gruppe

Abkürzungen: jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, (p): P-Wert verweist bei ^a auf T-Test. Modifiziert nach (1).

	jKM-Gruppe		CO ₂ -Gruppe		Signifikanz (p)
	MW	SD	MW	SD	
Bestrahlungszeit (min)	23	± 17	22	± 14	0,606 ^a
Interventionszeit (min)	79	± 37	83	± 32	0,747 ^a
Flächendosisprodukt (cGy x cm²)	9359	± 11474	8054	± 12764	0,865 ^a

Bei 111 Patienten (72%) der jKM-Gruppe wurde ein Stent gesetzt. In der CO₂-Gruppe belief sich die Anzahl der Stent-Implantationen auf 24 Patienten (65%). Bei 51 Patienten (34%) der jKM-Gruppe und 16 Patienten (43%) der CO₂-Gruppe wurde eine Rekanalisation durchgeführt (1).

3.4.1 Subgruppenanalyse: *Claudicatio*- und CLI-Patienten

Die Subgruppenanalyse zeigt keine signifikanten Unterschiede der Bestrahlungs- und Interventionszeiten der jKM- und CO₂-Gruppe bei Patienten mit *Claudicatio* (siehe **Abbildung 8**). Die Bestrahlungszeit betrug in der jKM-Gruppe 21 ± 16 Minuten und in der CO₂-Gruppe 24 ± 16 Minuten. Die Interventionszeit lag bei 73 ± 28 Minuten in der jKM- und bei 80 ± 33 Minuten in der CO₂-Gruppe. Auch bei schwer betroffenen Patienten mit CLI im Fontaine-Stadium III oder IV zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf die Interventions- und Bestrahlungszeiten (1). Bei Applikation von jodhaltigem KM (jKM-Gruppe) lag die Bestrahlungszeit bei 25 ± 16 Minuten. Im Vergleich hierzu betrug die Bestrahlungszeit unter CO₂-Gabe 22 ± 12 Minuten. Die Interventionszeit lag in der jKM-Gruppe bei 89 ± 34 Minuten und in der CO₂-Gruppe bei 83 ± 33 Minuten (1).

3.5 Kontrastmittelvolumen

Die **Abbildung 9** zeigt, dass die Menge von jodhaltigem KM bei Interventionen mit zusätzlicher CO₂-Gabe signifikant ($p \leq 0,001$) gesenkt werden konnte. Bei rein jodhaltigen KM-Interventionen, wurde im Schnitt 112 ± 76 ml jodiertes KM benötigt. Im Vergleich hierzu konnte die Menge von jodhaltigem KM bei additiver CO₂-Gabe signifikant auf durchschnittlich 34 ± 41 ml reduziert werden (1).

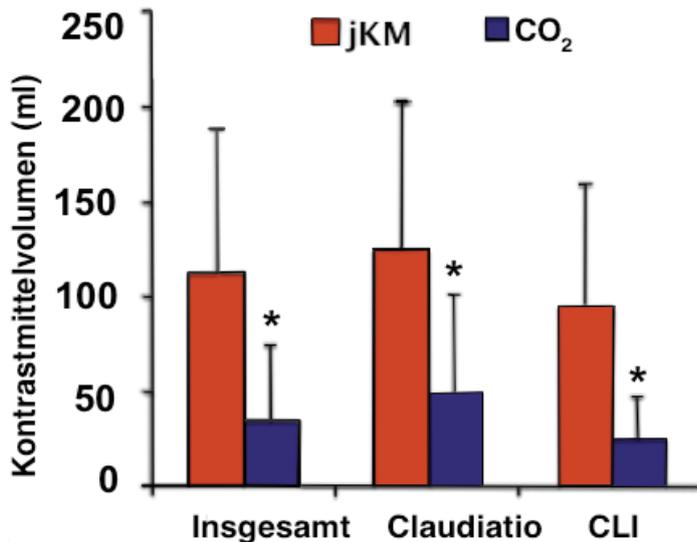


Abbildung 9 - Benötigtes jodhaltiges Kontrastmittelvolumen in der jKM- vs. CO₂-Gruppe bei allen Patienten (Ingesamt), sowie bei Claudicatio- und CLI-Patienten

Bei den CO₂-gestützten Angiographien konnte das benötigte jodhaltige Kontrastmittelvolumen insgesamt als auch bei einer Subgruppenanalyse bei Claudicatio und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLI) signifikant gesenkt werden. * = $p < 0,05$. Verwendung des T-Tests bei (Ingesamt) und einseitige ANOVA („Analysis of variance“) für die Subgruppenanalyse. Abkürzungen: CO₂: Kohlenstoffdioxid; jKM: jodhaltige KM-Gruppe; CLI: „critical limb ischemia“, kritische Extremitäten Ischämie. Modifiziert nach (1).

3.5.1 Subgruppenanalyse: Claudicatio- und CLI- Patienten

Eine Subgruppenanalyse von CLI- und Claudicatio-Patienten konnte bestätigen, dass die jodhaltige KM-Menge unter konsekutiver CO₂-Gabe signifikant reduziert werden konnte (siehe **Abbildung 9**). Unter Verwendung von jodhaltigem KM wurde bei Patienten mit CLI 95 ± 65 ml jodiertes KM benötigt. Bei zusätzlicher CO₂-Applikation konnte die jodhaltige KM-Menge auf 24 ± 23 ml verringert werden. Bei Claudicatio-Patienten lagen die jodhaltigen KM-Mengen in der jKM-Gruppe bei 125 ± 79 ml und in der CO₂-Gruppe bei 49 ± 53 ml (1).

3.5.2 Subgruppenanalyse: Verschiedene Gefäßbezirke

Eine Subgruppenanalyse zeigt, dass das benötigte jodhaltige KM-Volumen innerhalb bestimmter Gefäßbezirke bei zusätzlicher CO₂-Applikation signifikant ($p \leq 0,001$) reduziert werden konnte (s. **Tabelle 8**). Die Menge an verwendetem Kontrastmittel war unter additiver CO₂-Gabe signifikant geringer bei Interventionen der poplitealen Segmente im Vergleich zu aortoiliakalen Gefäßabschnitten (1).

Tabelle 8 - Benötigte Kontrastmittelmenge (ml) in unterschiedlichen Gefäßbezirken jKM- vs. CO₂-Gruppe^a

Abkürzungen: BTK: „below the knee“, arterielle Gefäße unterhalb des Knies; jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n: Anzahl; (p): P-Wert; ANOVA: „Analysis of variance“, LSD: „least significant difference“. ^a: einseitige ANOVA $p < 0,001$, p-Wert jKM vs. CO₂. ^b: 15% und ^c: 12% der Prozeduren beinhalten die Behandlung von „Downstream-Segmenten“. ^d: $p=0,048$ vs. popliteal jKM, LSD post-hoc-Test. Modifiziert nach (1).

Gefäßbezirk	KM-Menge			jKM-Gruppe ^b			CO ₂ -Gruppe ^c			Signifikanz
	Insgesamt (ml)			(ml)			(ml)			
	MW	SD	n	MW	SD	n	MW	SD	n	(p)
Iliakal	109	± 58	65	118	± 54 ^d	57	48	± 49	8	0,001
Femoral	92	± 58	82	104	± 53	69	26	± 26	13	< 0,001
Popliteal	50	± 33	13	72	± 20	7	25	± 28	6	0,01
BTK	73	± 71	31	93	± 77	21	31	± 21	10	0,001

3.6 Auswirkungen auf die Nierenfunktion

3.6.1 Serumkreatinin

Bei allen Patienten wurde vor Intervention und am ersten und zweiten Tag postinterventionell das Serumkreatinin bestimmt und die eGFR berechnet. Abweichungen vom Ausgangswert von mehr als 25% oder ein absoluter Anstieg von $> 0,5$ mg/dl wurden als klinisch signifikant beurteilt (1). Durchschnittlich hatten die Patienten der jKM-Gruppe vor der Intervention einen Serumkreatininspiegel von $1,1 \pm 0,6$ mg/dl. An Tag 1 nach Intervention wurden Serumkreatininwerte von $1,1 \pm 0,6$ mg/dl und an Tag 2 von $1,3 \pm 0,6$ mg/dl gemessen. Die Patienten der CO₂-Gruppe zeigten präinterventionell signifikant ($p \leq 0,001$) schlechtere Serumkreatininwerte von $2,1 \pm 1,3$ mg/dl. Ursächlich hierfür ist, dass eine schlechtere Nierenfunktion ein entscheidendes Auswahlkriterium für eine CO₂-gestützte Intervention war. Postinterventionell lagen die Serumkreatininwerte an Tag 1 bei

Ergebnisse

2,0 ± 0,9 mg/dl und an Tag 2 bei 2,3 ± 0,9 mg/dl (1). In der nachfolgenden **Tabelle 9** ist der postinterventionelle Verlauf der Serumkreatininwerte dargestellt.

Tabelle 9 – Prä- und postinterventionelle Serumkreatininwerte der jKM- vs. CO₂-Gruppe

Abkürzungen: jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; (p): P-Wert bezieht sich auf den Gruppenvergleich und verweist bei ^a auf T-Test. Modifiziert nach (1).

Serumkreatinin (mg/dl)	jKM-Gruppe		CO ₂ -Gruppe		Signifikanz (p)
	MW	SD	MW	SD	
Präinterventionell	1,1	± 0,6	2,1	± 1,3	< 0,001
Postinterventionell Tag 1	1,1	± 0,6	2,0	± 0,9	< 0,001 ^a
Postinterventionell Tag 2	1,3	± 0,6	2,3	± 0,9	< 0,001 ^a

3.6.2 Glomeruläre Filtrationsrate

Bei den Patienten der jKM-Gruppe lag die eGFR präinterventionell bei 76 ± 28 ml/min (siehe **Tabelle 10**). An Tag 1 postinterventionell wurden Werte von 73 ± 28 ml/min gemessen und an Tag 2 eGFR-Werte von 62 ± 25 ml/min erhoben. In der CO₂-Gruppe kam es zu keiner Verschlechterung der Nierenfunktion im Vergleich zum Ausgangswert. Lagen die Werte präinterventionell bei 22 ± 34 ml/min stiegen sie im postinterventionellen Verlauf an Tag 1 auf 37 ± 22 ml/min und fielen an Tag 2 auf 30 ± 12 ml/min (1).

Tabelle 10 - eGFR prä- und postinterventionell jKM- vs. CO₂-Gruppe

Abkürzungen: eGFR: „*estimated glomerular filtration rate*“, glomeruläre Filtrationsrate; jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung; (p): P-Wert verweist bei ^a auf T-Test. Modifiziert nach (1).

eGFR (ml/min)	jKM-Gruppe		CO ₂ -Gruppe		Signifikanz (p)
	MW	SD	MW	SD	
Präinterventionell	76	± 28	22	± 34	< 0,001
Postinterventionell Tag 1	73	± 28	37	± 22	< 0,001 ^a
Postinterventionell Tag 2	62	± 25	30	± 12	< 0,001 ^a

3.7 Nebenwirkungen und Komplikationen

Während der 191 Interventionen kam es zu keinen schwerwiegenden Komplikationen. Lediglich 4% der jodhaltigen Angiographien verliefen frustran. Keine der Interventionen musste wegen schwerwiegenden Komplikationen abgebrochen werden. In dieser Studie wurde hauptsächlich ein passives Injektionssystem verwendet, bei dem die exakt verabreichte Gasmenge schwierig zu bestimmen ist (1). Insgesamt wurde die CO₂-gestützte Angiographie von den Patienten sehr gut vertragen. Einige Patienten gaben nach Verabreichung von jodhaltigem KM und CO₂ kurzfristige bis zu 20 Sekunden anhaltende Schmerzen in dem betroffenen Bein an. Diese Beinschmerzen traten insbesondere dann auf, nachdem das KM die flusslimitierende Verengung passierte und in die untere Extremität gelang (1). Ein Patient litt unter Übelkeit, ein anderer unter akuter Dyspnoe nach CO₂-Applikation. Beide Patienten wurden mit einer Sauerstoffmaske versorgt und instruiert leicht zu hyperventilieren um eine Eliminierung des CO₂ über die Lunge zu beschleunigen. Bei allen Patienten waren die Symptome innerhalb von maximal fünf Minuten rückläufig (1).

3.7.1 Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen

29 Patienten (19%) der jKM-Gruppe entwickelten im postinterventionellen Verlauf eine CIN. Bei den Patienten der CO₂-Gruppe, die im Vorfeld schlechtere Serumkreatinin- und eGFR-Werte zeigten, entwickelten zwei Patienten (5%; p= 0,044) eine CIN. In **Abbildung 10** wird die postinterventionelle Entwicklung der CIN beider Studienpopulationen gegenübergestellt (1).

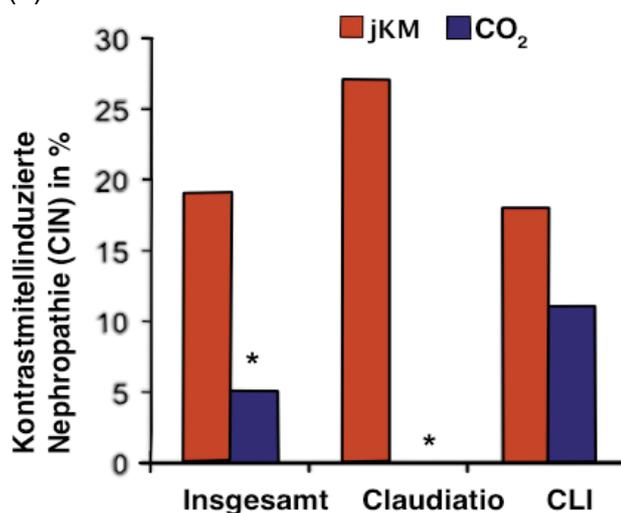


Abbildung 10 - Kontrastmittelinduzierte Nephropathien der jKM- und CO₂-Gruppe

Die CIN-Inzidenzen waren in der CO₂-Gruppe insgesamt signifikant geringer als in der jKM-Gruppe. In einer Subgruppen-Analyse konnte dies auch bei *Claudicatio* und bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie („critical limb ischemia“, CLI) bestätigt werden. * = p < 0,05 CO₂ vs. jKM (χ²- Test für die vergleiche individueller Gruppen). Abkürzungen: CIN: „contrast-induced Nephropathy“, kontrastmittelinduzierte Nephropathie; jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid; Modifiziert nach (1).

3.7.1.1 Subgruppenanalyse: *Claudicatio*- und CLI-Patienten

Eine Subgruppenanalyse innerhalb der CO₂-Gruppe zeigt, dass keiner der Patienten mit *Claudicatio* nach der Intervention eine CIN entwickelte (siehe **Abbildung 10**). Im Vergleich hierzu zeigten zwei Patienten (5%) mit CLI postinterventionell eine CIN, welche erfolgreich mit Kochsalzinfusionen behandelt werden konnte, ohne dass eine Hämodialyse notwendig war. Alle Patienten erholten sich vollständig innerhalb von vier Tagen (1).

3.7.1.2 Subgruppenanalyse: *Diabetes mellitus* und CIN

Die Hälfte der Patienten in der CO₂- sowie der jKM-Gruppe wiesen als Komorbidität einen T2DM auf. Die Diabetes-Patienten in der jKM-Gruppe entwickelten signifikant häufiger eine CIN als Patienten aus derselben Kohorte ohne T2DM und als Patienten mit oder ohne Diabetes-Erkrankung in der CO₂-Vergleichsgruppe. 25% der Patienten mit Diabetes in der jKM-Gruppe entwickelten eine CIN. Bei Patienten ohne Diabetes waren dies in der jKM Gruppe 13% bei gleicher Kontrastmittelmenge und ähnlichen Vorwerten der Nierenfunktion (Patienten mit T2DM: $1,1 \pm 0,7$ mg/dl und Patienten ohne T2DM: $1,1 \pm 0,5$ mg/dl). In der CO₂-Gruppe unterschied sich das Risiko eine CIN zu entwickeln zwischen Diabetes (5%) und nicht-Diabetes Patienten (6%) nicht (1).

3.8 Bildqualität

Die Qualität der mit Hilfe von CO₂ akquirierten Bilder ist im Vergleich zu den mit jodhaltigem KM leicht herabgesetzt. Dies trifft vor allem auf weiter peripher gelegene Gefäßabschnitte zu. Insbesondere in Gefäßbezirken mit schmalen Durchmesser, wie in den Gefäßen unterhalb des Knies (BTK), ist die Bildqualität vergleichsweise reduziert. Eine rege Darmperistaltik kann außerdem ursächlich für eine verringerte Bildqualität sein. Bei einer nicht ausreichenden Bildqualität wurde, falls keine Kontraindikationen vorlagen, additiv jodhaltiges KM hinzugegeben (1). Die nachfolgende **Abbildung 11** zeigt Beispielbilder von CO₂-basierten Interventionen.

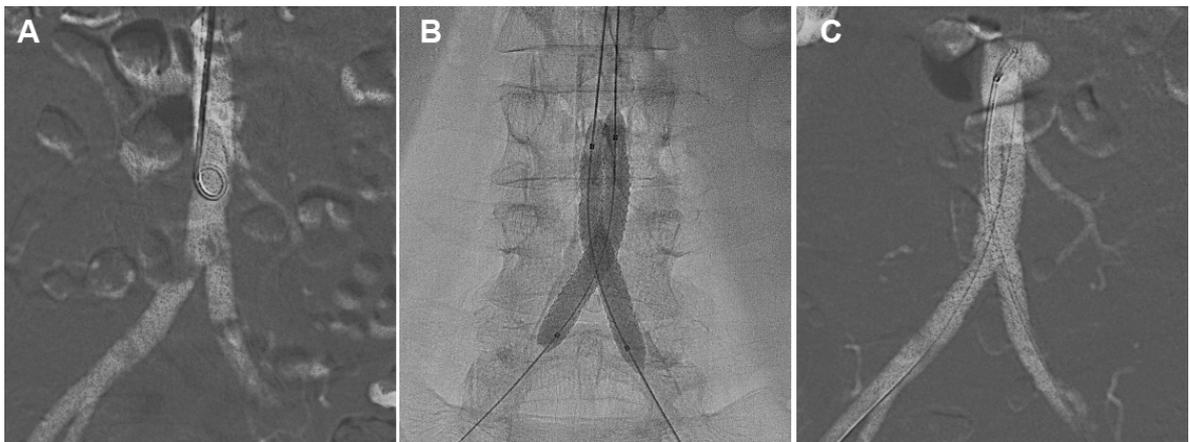


Abbildung 11 – Beispielbild einer ausschließlich CO₂-basierten Intervention einer bilateralen A. iliaca Stenose

(A) Basis CO₂-Angiographie mittels *Pigtail*-Katheter ausgehend von der rechten *A. brachialis* aufgrund einer frisch operierten *A. femoralis communis* rechts. (B) Behandlung der bilateralen *A. iliaca communis* Stenose (rechts: proximal subtotal; links: weiter distal) unter Nutzung der Kissing-Balloon-Technik bei Zugang über die linke *A. brachialis* und linke *A. femoralis communis*. (C) Postinterventionelles Ergebnis der CO₂-Angiographie mit exzellentem technischen Erfolg. Original aus (1).

3.9 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Tabelle 11 - Wichtige Ergebnisse im Überblick der jKM- und CO₂-Gruppe

Abkürzungen: jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid; NI: Niereninsuffizienz; CKD: „*chronic kidney disease*“, Niereninsuffizienz-Stadien; BTK: „*below the knee*“, Bezeichnung für die arteriellen Gefäße unterhalb des Knies; CIN: „*contrast-induced Nephropathy*“, kontrastmittelinduziertes Nierenversagen; n: Anzahl, (p): P-Wert verweist bei ^b auf χ^2 - Test. Modifiziert nach (1).

	jKM		CO ₂		Signifikanz (p)
	n	%	n	%	
Anzahl	154	81	37	19	
Geschlecht (männlich)	118	77	23	56	
<i>Diabetes mellitus</i>	78	51	19	51	
chronische NI	55	36	31	86	
CKD (1/2/3/4/5) n	45 / 65 / 38 / 4 / 2		2 / 3 / 16 / 13 / 3		
Fontaine IIb	95	62	16	43	
Fontaine III	13	8	3	8	
Fontaine IV	46	30	18	49	
Iliakalarterie	57	37	8	22	
Femoralarterie	69	45	13	35	
Poplitealarterie	7	5	6	16	
BTK	21	14	10	27	
reine Ballon Angioplastie	41	27	13	35	
Stents	111	72	24	65	
Rekanalisation	51	34	16	43	
Technischer Erfolg	148	96	37	100	
CIN	29	19	2	5	0.044 ^b

Ergebnisse

Tabelle 12 - Wichtige Ergebnisse im Überblick der jKM- und CO₂-Gruppe

Abkürzungen: jKM: jodhaltige Kontrastmittel-Gruppe; CO₂: Kohlenstoffdioxid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; eGFR = „estimated glomerular filtration rate“; glomeruläre Filtrationsrate; MDRD=(„Modification of Diet in Renal Disease“); ABI: „ankle-brachial index“, Knöchel-Arm-Index, BTK: „below the knee“, Bezeichnung für arterielle Gefäße unterhalb des Knies; prä: präinterventionell; post: postinterventionell; (p):P-Wert verweist bei: ^a=T-Test und ^b= χ^2 -Test. Modifiziert nach (1).

	jKM		CO ₂		Signifikanz (p)
	MW	SD	MW	SD	
Alter (Jahre)	70	± 10	73	± 12	0,172
Bestrahlungszeit (min)	23	± 17	22	± 14	0,606 ^a
Interventionszeit (min)	79	± 37	83	± 32	0,747 ^a
Kontrastmittel (ml)	112	± 76	34	± 41	< 0,001 ^a
Iliakalarterie (KM-Menge in ml)	118	± 54 ^d	48	± 49	0,001
Femoralarterie (KM-Menge in ml)	104	± 53	26	± 26	< 0,001
Poplitealarterie (KM-Menge in ml)	72	± 20	25	± 28	0,01
BTK (KM-Menge in ml)	93	± 77	31	± 21	0,001
Kreatinin prä (mg/dl)	1,1	± 0,6	2,1	± 1,3	< 0,001
Kreatinin post Tag 1 (mg/dl)	1,1	± 0,6	2,0	± 0,9	< 0,001 ^a
Kreatinin post Tag 2 (mg/dl)	1,3	± 0,6	2,3	± 0,9	< 0,001 ^a
eGFR MDRD prä (ml/min)	76	± 28	22	± 34	< 0,001
eGFR post Tag 1 (ml/min)	73	± 28	37	± 22	< 0,001 ^a
eGFR post Tag 2 (ml/min)	62	± 25	30	± 12	< 0,001 ^a
relative Gehstrecke prä (m)	65	± 42	56	± 35	0,566
relative Gehstrecke post (m)	77	± 50	76	± 53	0,214 ^a
absolute Gehstrecke prä (m)	99	± 66	82	± 56	0,497
absolute Gehstrecke post (m)	119	± 80	84	± 38	0,016 ^a
ABI in Ruhe prä	0,59	± 0,24	0,66	± 0,28	0,382
ABI in Ruhe post	0,70	± 0,25	0,89	± 0,26	0,011 ^a
ABI nach Belastung prä	0,32	± 0,14	0,32	± 0,26	0,398
ABI nach Belastung post	0,45	± 0,27	0,59	± 0,25	0,055 ^a

4 Diskussion

Die Darstellung der Becken- und Beinarterien ist elementarer Bestandteil für die Diagnostik und Therapie der pAVK. Bis heute gilt die DSA unter Verwendung von nephrotoxischem, jodhaltigem KM als Goldstandard (4,67). Viele Patienten mit pAVK haben als häufige Komorbidität einen T2DM und weisen im Zuge ihrer Grunderkrankung eine erhöhte Prävalenz für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz auf (4,93). Die Gabe des im klinischen Alltag häufig verwendeten jodhaltigen KMs kann, insbesondere bei vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion, zu einer CIN mit persistierender oder passagerer Dialysepflicht führen (73,94–96). Aus diesen Anwendungsbeschränkungen resultiert ein Bedarf nach nebenwirkungsärmeren Alternativen, wie z.B. CO₂, das als Ersatz oder ergänzend zu konventionellem KM verwendet werden kann. Die Sicherheit und Effizienz dieser Methode wurde in dieser Dissertation an einem Patientenkollektiv von 191 Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr retrospektiv untersucht (1).

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Durch den supplementären Einsatz von CO₂ konnte die Menge von jodhaltigem KM signifikant reduziert werden (jKM: 112 ± 76 ml; CO₂: 34 ± 41 ml) (1).
2. In Bezug auf die technischen Erfolgsraten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Interventionen mit CO₂ und jodhaltigem KM (jKM: 96%; CO₂: 100%) (1).
3. Das Risiko eine CIN zu entwickeln konnte durch die alleinige oder additive Gabe von CO₂ signifikant reduziert werden (jKM: 19%; CO₂: 5%). Bei CO₂-gestützten Interventionen trat eine CIN signifikant seltener auf, insbesondere bei Patienten mit T2DM und/oder *Claudicatio* (1).
4. Bezüglich der Bestrahlungs- und Interventionszeiten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen CO₂- und jodhaltiger KM-Angiographie (Bestrahlungszeit: jKM: 23 ± 17 min; CO₂: 22 ± 14 min; Interventionszeit: jKM: 79 ± 37 min; CO₂: 83 ± 32 min) (1).
5. Die Bildqualität von Angiogrammen unter Verwendung von CO₂ ist im Vergleich zu mit jodhaltigem KM akquirierten Bildern leicht herabgesetzt (1).

4.1 Technische Erfolgsraten und Effizienz

Die Daten dieser Dissertation zeigen, dass die Verwendung von jodhaltigem KM und CO₂ mit ähnlichen Interventions- und Bestrahlungszeiten einhergehen, bei gleichzeitig sehr guten technischen Erfolgsraten (jKM: 97%, CO₂-gestützte Interventionen: 100%) (1). Wichtige Determinanten für diese exzellenten Erfolgsraten sind die präinterventionelle Therapieplanung, die technische Ausrüstung, die Erfahrung des Untersuchers im Bezug auf die Genauigkeit der sonographischen Vermessung von Gefäßen und die anschließende Auswertung (1,97).

Bisher gibt es nur wenige Studien, in denen die Effizienz und Sicherheit der CO₂-gestützten Angiographie der unteren Extremität im klinischen Alltag untersucht wurde (1,16,98). Eine Studie von Fujihara *et al.* aus dem Jahr 2015 untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit CO₂-gestützter Interventionen in renalen und iliofemorale Gefäßen (16).

Fujihara *et al.* konnte mit einem Patientenkollektiv von 98 Patienten, mit einer präinterventionellen eGFR von $35,2 \pm 12,7$ ml/min und durchschnittlich 15 ml ± 18 ml jodhaltigem Kontrastmittel pro Intervention, eine 98%ige technische Erfolgsrate für CO₂-gestützte Interventionen erzielen (16). Diese technischen Erfolgsraten konnten in der vorliegenden Arbeit bestätigt und zudem um die poplitealen und infrapoplitealen Gefäßbezirke erweitert werden (1). Im Vergleich zu den Ergebnissen von Fujihara *et al.* konnte in dieser Studie mit leicht höheren jodhaltigen Kontrastmittelmengen (35 ml pro Intervention) vergleichbare technische Erfolgsraten erzielt werden (1,16). Bei beiden Kontrastmitteln wurden mit 97% (jKM-Gruppe) und 100% (CO₂-Gruppe) nahezu perfekte technische Erfolgsraten erzielt (1).

Gründe für diese sehr guten technischen Erfolgsraten könnte die gründliche präinterventionelle Evaluation der Stentgröße und des Gefäßdurchmessers mittels Ultraschalldiagnostik darstellen, die eventuelle Ungenauigkeiten der mit CO₂ akquirierten Bilder vorbeugte, sowie die Erfahrung und Ausrüstung der Untersucher bei der Durchführung der Intervention (1).

Die Daten zu den technischen Erfolgsraten sowie zu Sicherheit und Effizienz decken sich auch mit Ergebnissen einer weiteren Studie: So zeigte die Studie von de Almeida Mendes *et al.* eine sehr gute Verträglichkeit des CO₂ bei okkludierten iliofemorale Gefäßabschnitten mit technischen Erfolgsraten von 91% in der CO₂- und 90% in der jodhaltigen KM-Gruppe (98).

4.2 Interventionszeiten und Bildqualität

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer einer CO₂-Angiographie war mit 83 ± 32 Minuten vergleichbar mit der Untersuchungsdauer einer herkömmlichen DSA mit jodhaltigem KM (1). Ursächlich hierfür könnte ebenfalls die im Vorfeld sorgfältige präinterventionelle duplexsonographische Abklärung der pAVK mit Gefäßdurchmesser, Flussprofilen, Stenose- und Stentgröße sein, sowie die vergleichsweise gute Bildqualität der mit CO₂ und jodiertem KM in konsekutiver Kombination akquirierten Bilder (1).

Im Vergleich zu jodhaltigem KM sind die mit ausschließlich CO₂ erhobenen Angiogramme im Kontrast reduziert. Dies trifft insbesondere auf schmale Gefäßbezirke, wie den infrapoplitealen Gefäßen, aber auch auf Gefäße mit großem Durchmesser, wie den pelvinen Gefäßen, zu (1). Ursächlich für eine limitierte Darstellung der aortoiliacalen Gefäße sind zum einen gefäßüberlagernde Darmschlingen, die mit Gas gefüllt sind, welches einen ähnlichen Negativkontrast wie CO₂ aufweist (1,67). Zum anderen wirkt sich der größere Gefäßdurchmesser der aortoiliacalen Gefäße, durch den eine komplette Gasfüllung der Arterien erschwert ist, negativ auf die Gefäßdarstellung aus (67).

Da die Bildqualität der mit CO₂ akquirierten Bilder nach peripher abnimmt, deckt sich mit den Erkenntnissen aus vorausgegangenen Studien (67,99,100). In diesen Studien wurde insbesondere die Abbildung der infrapoplitealen Arterien im Vergleich zu der Darstellung der Gefäße der Becken-Oberschenkel-Etage als problematisch betrachtet (100,101). Gründe für die bessere Darstellung der Becken-Oberschenkel-Etage sind geradlinige Verläufe der iliakalen und femoralen Gefäße mit einem Durchmesser < 10 mm, wodurch eine vollständige CO₂-Füllung gewährleistet werden kann (67). In sehr kleinen Gefäßbezirken, wie Kapillarnetzen, kann sich der CO₂-Bolus in viele kleine Bläschen aufteilen, die durch die vergrößerte Oberfläche und die hohe Löslichkeit sofort resorbiert werden (67,73).

In einer Studie von *Albrich et al.* lieferte die CO₂-Angiographie zu 98% in femoralen und zu 89% in poplitealen Gefäßen diagnostisch aussagekräftige Bilder (99). Die diagnostische Aussagekraft nahm bei weiter in der Peripherie liegenden Gefäßbezirken, wie denen unterhalb des Knies (BTK), mit nur 36% erheblich ab (99). In der vorliegenden Arbeit wurde durch sequentielle Kombination beider KM die jeweiligen Vorteile des einen Kontrastmittels genutzt, um die Nachteile des anderen auszugleichen. Durch diese konsekutive Kombination konnte zum einen die Bildqualität bei diagnostisch nicht aussagekräftigen Bildern durch Integration von jodhaltigem KM gesteigert werden (1). Andererseits konnte die Komplikationsrate durch Reduktion des nephrotoxischen

jodhaltigen KM bei Interventionen, bei denen die Genauigkeit der akquirierten Bilder eine untergeordnete Rolle spielte und eine Protektion der Nierenfunktion vorrangig war, durch CO₂-Zugabe gesenkt werden (CO₂-gestütztes Konzept) (1).

Im Gegensatz zu anderen Studien wurde in der vorliegenden Studie das CO₂ nicht über computergesteuerte Gasdosier-Vorrichtungen verabreicht sondern manuell appliziert. Dies könnte eine weitere mögliche Ursache für eine geringere Bildqualität der digitalen Subtraktionsangiogramme darstellen (1). Durch die manuelle und somit potentiell ungleichmäßige Applikation kann die injizierte Gasmenge zu gering sein oder CO₂ durch eine nicht gleichmäßige Druckverteilung sofort fragmentieren (1,67).

4.3 Reduzierung der jodhaltigen Kontrastmittelmenge durch den supplementären Einsatz von CO₂

Bei Angiographien mit konventionellem jodhaltigen KM belief sich die durchschnittliche Kontrastmittelmenge auf 112 ± 76 ml (1). Diese konnte durch die konsekutive Zugabe von CO₂ um 70% reduziert werden. Dies kommt insbesondere Patienten zu Gute, bei denen die Gabe von jodhaltigem KM kontraindiziert ist bzw. die durch Komorbiditäten oder durch eine bereits vorgeschädigte Nierenfunktion eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer CIN aufweisen (1,40). Wenn keine absoluten Kontraindikationen gegen die Gabe von jodhaltigem KM vorlagen, wurde, um Selbiges einzusparen, nur die diagnostische Evaluation zu Beginn und Ende der Intervention mit jodiertem KM durchgeführt. Alle anderen Durchgänge mit Nutzung des Führungsdrahtes, wie z.B. das Setzen von „road maps“ und die finale Stent-Implantation, wurden unter CO₂-Gabe ausgeführt (1).

4.4 Komplikationen und Unverträglichkeitsreaktionen

4.4.1 Kontrastmittel-induzierte Nephropathie

Bei zusätzlicher Gabe von durchschnittlich 15 ml jodhaltigem KM kam es in einer Studie von Fujihara *et al.* bei 5,1% der Patienten im Anschluss zu einer CIN. Bei 17% der Patienten traten CO₂-vermittelte Unverträglichkeitsreaktionen auf (16). Im Bezug auf die CIN-Rate in der CO₂-Gruppe können wir die Daten von Fujihara *et al.* bestätigen. Lag die CIN-Rate in der vorliegenden Studie bei der Applikation von jodhaltigem KM bei 19%, konnte sie durch die alleinige oder additive Gabe von CO₂ auf 5% gesenkt werden (1).

Zusätzlich konnte in der vorliegenden Studie in einer Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit Komorbiditäten wie einem T2DM von der Darstellung mit CO₂ profitieren. In der jKM-Gruppe entwickelten Patienten mit T2DM signifikant häufiger eine CIN als Patienten aus derselben Kohorte ohne T2DM und als Patienten mit oder ohne Diabetes-Erkrankung in der CO₂-Vergleichsgruppe. Ein therapeutischer Vorteil der Nutzung von CO₂ als KM bei Diabetes-Patienten ist, dass diese zum einen signifikant seltener eine CIN entwickeln und im Gegensatz zu der jodhaltigen KM-Angiographie auf das Absetzen oraler Antidiabetika wie Metformin verzichtet werden kann (1,8).

Bisher wurde nur in wenigen Studien die Sicherheit und Wirksamkeit von CO₂ speziell bei Patienten mit T2DM und bei Patienten mit einer pAVK im Stadium der CLI untersucht. Eine Studie von Biawolons *et al.* konnte zeigen, dass bei Patienten mit T2DM im Stadium einer CLI der diagnostische Nutzen einer CO₂-Angiographie mit 92% sehr hoch war und kein Patient während des klinischen Aufenthaltes eine CIN entwickelte (67). Diese Ergebnisse können durch die vorliegende Arbeit bestätigt und erweitert werden. So konnte gezeigt werden, dass die CO₂-gestützte Angiographie auch bei Patienten mit CLI und insbesondere bei Patienten mit Claudicatio erfolgreich angewendet werden kann. In der vorliegenden Studie war der Nutzen von CO₂ für Claudicatio-Patienten am größten. So entwickelte kein Patient mit Claudicatio aus der CO₂-Gruppe eine CIN (1).

Zusammengefasst werden die Daten der bisher veröffentlichten Studien zu CO₂-gestützten Angiographien bestätigt und zusätzlich erweitert, indem die Sicherheit und Effektivität von CO₂ als alternativem KM bei Interventionen der poplitealen und infrapoplitealen Gefäßen gezeigt werden konnten (1). Darüber hinaus belegen die erhobenen Daten, dass die CO₂-gestützte Angiographie auch bei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie (CLI; Fontaine III und IV) angewendet werden kann, sofern dies die individuelle Bildqualität erlaubt (1). Durch den Gebrauch von CO₂ konnte insgesamt einer CIN bei Risikopatienten mit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz, T2DM und/oder CLI vorgebeugt werden (1).

4.4.2 Unverträglichkeitsreaktionen

Unterschiede zwischen Fujihara *et al.* und dieser Studie zeigten sich in der Ausprägung der CO₂-vermittelten Nebenwirkungen. Als CO₂-vermittelte Nebenwirkungen der intraarteriellen Applikation werden in der Literatur oftmals Schmerzen in den Beinen, Injektionsschmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie Kribbelparästhesien in der Peripherie und unspezifische Bauchschmerzen angegeben (14,73,100).

Das Nebenwirkungsspektrum war in der vorliegenden Studie vergleichbar, allerdings traten im Vergleich zu Fujihara *et al.* nur leichte CO₂-Unverträglichkeitsreaktionen wie Ischämieschmerzen, Übelkeit und Dyspnoe auf, die innerhalb von wenigen Minuten vollständig rückläufig waren (1,16). Diese könnten jedoch auch auf das jodhaltige KM, welches ein ähnliches Nebenwirkungsprofil aufweisen kann, zurückzuführen sein (76). Es traten keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen bisher veröffentlichter Studien. In diesen lag die Rate von schwerwiegenden Komplikationen bei < 1% und stellten somit eine Ausnahme dar (73). Dies kann jedoch den häufig relativ kleinen Fallzahlen der bisherigen Studien bei der Verwendung von CO₂ geschuldet sein. Laut einer Studie von Rundback *et al.* im Jahr 1997, in der 262 CO₂-Angiographien untersucht wurden, wurde eine Nebenwirkungsrate in milder Ausprägung mit 7,3% angegeben. Schwerwiegende Komplikationen lagen bei 1,1% (73,102). In weiteren Studien bei denen CO₂ injiziert wurde, wie z.B. von Bendib *et al.* und Albrich *et al.* traten hingegen keine erwähnenswerten Komplikationen bei über 1600 bzw. 42 Patienten auf (73,99,103).

4.4.2.1 Injektionsschmerz

In der Dissertation von Bialowons wurde bei insgesamt drei Untersuchungen bei jeder Serie ein Injektionsschmerz in den Beinen festgestellt. Es wurde vermutet, dass die Ursache für diesen Injektionsschmerz, die elastische Beschaffenheit der Gefäßwand und das Bestreben des CO₂-Gases zur Ausdehnung sei (67). Durch die Dehnung der Arterienwand würden die Dehnungsrezeptoren aktiviert und der Patient empfindet einen Schmerz ähnlich wie bei einer PTA. Laut Biawolons würde dies erklären, warum der Injektionsschmerz ebenfalls abhängig vom injizierten CO₂-Volumen sei (67).

In der vorliegenden Arbeit konnte von den Untersuchern ein akuter Beinschmerz vor allem dann beobachtet werden, wenn das KM proximal der Stenose injiziert wurde (1). Dies könnte die oben genannte Theorie bestätigen, dass der Schmerz durch eine Aktivierung der Dehnungsrezeptoren zustande kommt und somit auf einen erhöhten Injektionsdruck und ein erhöhtes Volumen zurückzuführen ist. Allerdings beobachteten die Untersucher dieser Studie zusätzlich, dass der akute Beinschmerz nicht sofort nach CO₂-Applikation auftrat, sondern erst nachdem das KM in die sauerstoffunterversorgte Extremität gelangte (1). Dies spricht eher dafür, dass der akute Beinschmerz weniger durch den Injektionsdruck, sondern vielmehr durch die Verdrängung von sauerstoffreichem Blut aus den Arterien entsteht und sich als eine Form des Ischämieschmerzes präsentiert. Nach erfolgreicher Revaskularisation der betroffenen Extremität konnte zudem kein injektionsvermittelter Beinschmerz mehr beobachtet werden (1). Ursächlich für den akut

auftretenden Beinschmerz könnte somit ein Zusammenspiel aus lokalem Dehnungsschmerz und passagerem Ischämieschmerz durch CO₂-Applikation sein.

4.5 Methodenkritik der CO₂-Angiographie

Ein Nachteil der CO₂-Angiographie ist, trotz leichter Zugänglichkeit der manuellen Gasinjektion, eine vergleichsweise technisch anspruchsvolle Durchführung, die zumindest bei manueller Applikation nicht die optimale Kontrolle über die Dosierung und den Gas-*Output* bietet und somit die Angiogramme in ihrer Qualität, im Vergleich zu mit jodhaltigem KM akquirierten Bildern, leicht eingeschränkt ist (1,104).

Die Komplikations- und Nebenwirkungsraten der mit CO₂ als intravasalem KM durchgeführten Angiographien sind bei sorgfältiger Durchführung nicht höher als mit konventionellem, jodhaltigem KM (73). Im Vergleich zu jodhaltigem KM sind die Nebenwirkungen von CO₂ weniger schwerwiegend. Vorübergehende gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und ein eventueller akuter Beinschmerz stehen möglichen thyreotoxischen Krisen bis hin zu kontrastmittelinduziertem, dialysepflichtigen Nierenversagen gegenüber (73).

Aufgrund dessen sollten Interventionen von pAVK-Patienten mit zusätzlich vorbekanntem Nierenversagen initial mit CO₂ als alleinigem KM durchgeführt werden und nur bei nicht aussagekräftiger Bildqualität zusätzlich, in sequentieller Reihenfolge, jodhaltiges KM verabreicht werden (1).

4.6 Vor- und Nachteile der Studie

Als Kritikpunkte dieser Studie kann das vorliegende, retrospektive Studiendesign angesehen werden. Der Nachteil dieses retrospektiven Studiendesigns ergibt sich, wie bei allen retrospektiven Studien, aus eventuell fehlenden bis hin zu fehlerhaften Patientendaten. Gründe hierfür sind unter anderem, dass die erfassten Daten wie z.B. bestehende Risikofaktoren auf zurückliegendem Datenmaterial und Befragungen beruhen, die durch erinnerungsbedingte Fehler („*recall bias*“) oder falsche Informationen zu einer eventuellen Unvollständigkeit oder Verfälschungen der erhobenen Datensätze führen könnten (105–107). Zusätzlich können potentielle Störfaktoren wie z.B. falsch hohe ABI-Werte durch das Vorliegen einer Mediasklerose auftreten und somit zu falsch hohen ABI-Durchschnittswerten führen. Neben dem retrospektiven Studiendesign kann ebenfalls angeführt werden, dass in der Studie keine Verblindung vorlag und es dadurch bei Erhebung und Auswertung der Daten durch unbewusste und subjektive Beeinflussung zu Verzerrungen kommen kann (108,109).

Ein weiterer Kritikpunkt resultiert aus der Problematik, dass retrospektiv angemessen exponierte Kohorten und Vergleichskohorten identifiziert werden müssen (1). So kann es beispielsweise ein Problem darstellen, dass retrospektiv nicht genügend Patienten mit pAVK und stark eingeschränkter Nierenfunktion zu finden sind, bei denen eine CO₂-Angiographie durchgeführt wurde. Bei einer Gegenüberstellung dieser Gruppe wird wiederum eine Kontrollgruppe mit vergleichbaren Merkmalen benötigt (1). Aufgrund dessen könnte die geringe Fallzahl von nur vier Patienten, die ausschließlich CO₂ als KM erhalten haben, als Kritikpunkt herangezogen werden. Allerdings ist durch die Aufnahme von Patienten, die zusätzlich zu CO₂ auch jodhaltiges KM erhielten eine Fallzahl von 33 Patienten durchaus aussagekräftig.

Ein weiterer Kritikpunkt und dennoch gleichzeitig auch wichtiges Kriterium für die Zuteilung zu einer der beiden Kohorten (jKM- und CO₂-Gruppe), waren die präinterventionell erhobenen unterschiedlichen Vorwerte der Nierenfunktion. Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion wurde als KM CO₂ verabreicht und somit retrospektiv der CO₂-Gruppe zugeordnet. Demzufolge wurde Patienten mit keiner oder milder Einschränkung der Nierenfunktion jodhaltiges KM verabreicht und folglich zur jKM-Gruppe gezählt. Diese ungleiche Zuteilung auf eine der beiden Studienpopulationen war somit beabsichtigt und von der präinterventionell ermittelten Nierenfunktion abhängig. Aufgrund dieser signifikant ungleichen Vorwerte beider Kohorten war die Aussage möglich, dass der Gebrauch von CO₂ im Vergleich zu jodhaltigem KM trotz signifikant schlechterer Basis-Nierenwerte eine funktionserhaltende Wirkung auf die Niere hat (1).

Als wichtiger Vorteil dieser Studie, auch im Vergleich zu anderen veröffentlichten Studien, ist anzuführen, dass in der vorliegenden Arbeit eine Kontrollgruppe herangezogen wurde, die einen direkten Vergleich der herkömmlichen jodhaltigen KM-Angiographie mit der Verwendung von CO₂ als KM möglich macht (1).

4.7 Schlussfolgerung, klinische Bedeutung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass CO₂ als alternatives KM routinemäßig bei angiologischen Interventionen der unteren Extremität, auch in poplitealen und infrapoplitealen Abschnitten, sicher und effektiv eingesetzt werden kann. Der Einsatz von CO₂ kann dabei jodhaltiges KM ersetzen oder seinen Einsatz minimieren, um einer CIN, insbesondere bei Risikopatienten mit fortgeschrittener pAVK im Stadium der CLI, T2DM und eingeschränkter Nierenfunktion, vorzubeugen (1).

Für die Indikationsstellung sollten im Vorfeld die speziellen Risiken beider Verfahren erörtert werden und die Vor- und Nachteile von CO₂ und jodhaltigem KM patientenindividuell diskutiert werden. Durch die alleinige Gabe eines KMs oder durch eine sequentielle Kombination von jodhaltigem KM und CO₂ sollte die bestmögliche, sicherste und schonendste medizinische Versorgung des einzelnen Patienten gewährleistet werden um optimale peri- und postinterventionelle Ergebnisse zu erzielen. Anwendungsbeschränkungen für den Einsatz von CO₂ im Vergleich zu jodhaltigem KM zeigen sich in einer etwas schlechteren Bildqualität der digitalen Substraktionsangiogramme.

Durch neuere, optimierte, vollautomatisierte Applikationssysteme mit computergesteuerten Gasdosier- und Injektionsvorrichtungen und verbesserten Bildnachbearbeitungsprogrammen könnte die CO₂-Applikation in Zukunft deutlich vereinfacht werden und dafür Sorge tragen, dass die Bildqualität und damit auch die diagnostische Verwertbarkeit der CO₂-Angiogramme den konventionellen KM bei infradiaphragmaler Anwendung als kostengünstigere und nebenwirkungsärmere Alternative gleichwertig werden kann. Insgesamt konnte durch den CO₂-gestützten Ansatz dieser Studie festgestellt werden, dass durch manuelle Applikation des CO₂, also auch ohne Verwendung von computergestützten Gasinjektionssystemen, CO₂ einen hohen diagnostischen Nutzen aufweist und eine gut verträgliche Alternative für jodhaltiges KM darstellt (1).

Literaturverzeichnis

1. Stegemann E, Tegtmeier C, Bimpong-Buta NY, Sansone R, Uhlenbruch M, Richter A, u. a. Carbondioxide-Aided Angiography Decreases Contrast Volume and Preserves Kidney Function in Peripheral Vascular Interventions. *Angiol SAGE Publ Inc*. Oktober 2016;67(9):875–81.
2. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, u. a. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. 19. Oktober 2013;382(9901):1329–40.
3. Belch JFF, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, u. a. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med*. 28. April 2003;163(8):884–92.
4. Dr. H. Lawall, Prof. Dr. P. Huppert, Prof. Dr. G. Rügenapf. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 2015.
5. Leissner G, Lewentat G. Röntgen- und MRT-Kontrastmittel: Nebenwirkungen und Kontraindikationen. *Radiopraxis*. September 2010;3(03):123–36.
6. Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, u. a. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*. September 2013;34(34):2706–14.
7. Reith PD med W. Kontrastmittel. In: Vogl PD med TJ, Reith PD med W, Rummeny PD med EJ, Herausgeber. *Diagnostische und Interventionelle Radiologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2011 [zitiert 24. Januar 2017]. S. 55–8. Verfügbar unter: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-87668-7_8
8. VersorgungsLeitlinie, Nationale. „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter.“ Version 1 (2010): 2010. Bundesärztekammer BÄK Kassenärztliche Bundesver KBV Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Med Fachgesellschaften AWMF Natl Versorg Nierenerkrank Bei Diabetes Im Erwachsenenalter – Langfassung 1 Aufl Version 5 2010 zuletzt verändert Mai 2013. Verfügbar unter: <http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de> [zitiert am 25. Februar 2018]
9. Adolph E, Chatterjee T, Ince H, Eckard H, Rehders T, Kische S, u. a. Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Oktober 2005;130(42):2391–6.
10. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F. Persistent Renal Damage After Contrast-Induced Acute Kidney Injury Clinical Perspective: Incidence, Evolution, Risk Factors, and Prognosis. *Circulation*. 26. Juni 2012;125(25):3099–107.
11. Prof. Dr. med. Carsten Willam PD med. CW. Akutes Nierenversagen (AKI) Diagnostik. SpringerLink; 25. November 2014 :pp 1-8.
12. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Contrast-Induced Nephropathy: An “All or None” Phenomenon? *Angiology*. 1. Juli 2015;66(6):508–13.
13. Gerd Herold. *Innere Medizin*. Herold, Gerd; 2012. 988 S.
14. Schmitz-Rode T, Alzen G, Günther RW. Digitale Subtraktionsangiographie mit Kohlendioxid unter Verwendung eines neuen Gasdosiersystems. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr*. Juli 1997;167(07):71–8.
15. Teßarek J. Indikationen und Technik der Kohlendioxidangiografie. *Gefäßmedizin Scan - Z Für Angiol Gefäßchirurgie Diagn Interv Radiol*. Juni 2016;03(02):131–45.
16. Fujihara M, Kawasaki D, Shintani Y, Fukunaga M, Nakama T, Koshida R, u. a. Endovascular therapy by CO2 angiography to prevent contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease: A prospective multicenter trial of CO2 angiography registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1. April 2015;85(5):870–7.
17. Wonisch M. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). In: Pokan R, Benzer W, Gabriel H, Hofmann P, Kunschitz E, Mayr K, u. a., Herausgeber. *Kompendium der kardiologischen Prävention und Rehabilitation*. Springer Vienna; 2009 [zitiert 10. Oktober 2016]. S. 77–8. Verfügbar unter: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-211-69390-2_9
18. C. Diehm /T. Weiss CD. *pAVK-Fibel*. second. Neu-Isenburg: LinguaMed-Verlags GmbH; 1994. 204 S.
19. Minar E. Kritische Extremitätenischämie. *Hämostaseologie*. 2009;29(1):102–9.
20. Diehm PDC. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK). In: Schölmerich PDJ, Herausgeber. *Medizinische Therapie 2007 I 2008*. Springer Berlin Heidelberg; 2007 [zitiert 18. Januar 2017]. S. 1311–7. Verfügbar unter: http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-48554-4_129
21. Diehm, Kareem, Lawall. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa*. 1. November 2004;33(4):183–9.
22. Reinecke H, Unrath M, Freisinger E, Bunzemeier H, Meyborg M, Lüders F, u. a. Peripheral arterial disease and critical limb ischaemia: still poor outcomes and lack of guideline adherence. *Eur Heart J*. 14. April 2015;36(15):932–8.
23. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, u. a. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. Januar

2004;172(1):95–105.

24. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. März 1985;71(3):510–5.

25. Lawall, H. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Vascular Disease. *Deutsches Ärzteblatt international*; published online 28. Oktober 2016; DOI: 10.3238/arztebl.2016.0729

26. Ranft J. Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK): Klinik, Diagnose. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A, u. a., Herausgeber. *DGIM Innere Medizin*. Springer Berlin Heidelberg; 2015 [zitiert 18. Januar 2017]. S. 1–5. (Springer Reference Medizin). Verfügbar unter: http://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-3-642-54676-1_339-1

27. Quittan M. Der Patient mit peripherer Verschlusskrankheit: die Rolle der PMR von der Diagnose bis zur Rehabilitation. *Phys Med Rehabil Kurortmed*. September 2008 [zitiert 10. Oktober 2016];18(05). Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1096298>

28. Greten H, Greten T, Rinninger F. *Innere Medizin*. Georg Thieme Verlag; 2010. 1268 S.

29. Martin Gielen; Dissertation Medizinische Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin; Kontrastmittelfreie Magnetresonanzangiographie in der Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit: Ein intra-individueller Vergleich mit der kontrastmittelverstärkten MRA; Februar 2015

30. Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, u. a. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015;351:h4865.

31. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, u. a. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1. Dezember 1996;94(11):3026–49.

32. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: A review. *J Clin Epidemiol*. 1. Mai 1992;45(5):529–42.

33. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis: A Comparison of C-Reactive Protein, Fibrinogen, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Standard Cholesterol Screening as Predictors of Peripheral Arterial Disease. *JAMA*. 16. Mai 2001;285(19):2481–5.

34. Shammas NW. Epidemiology, classification, and modifiable risk factors of peripheral arterial disease. *Vasc Health Risk Manag*. April 2007;3(2):229–34.

35. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal Insufficiency and the Risk of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease: Results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol*. 1. April 2004;15(4):1046–51.

36. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. Dezember 2015;140(24):1798–802.

37. Association AD. Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes. *Diabetes Care*. 1. Dezember 2003;26(12):3333–41.

38. Lüders F, Bunzemeier H, Engelbertz C, Malyar NM, Meyborg M, Roeder N, u. a. CKD and Acute and Long-Term Outcome of Patients with Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 5. Februar 2016;11(2):216–22. 1. Juli 2007;2(4):839–46.

39. DeLoach SS, Mohler ER. Peripheral Arterial Disease: A Guide for Nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol*.

40. R.Dietz MM. Empfehlungen zur Prophylaxe der durch Röntgen-Kontrastmittel (RKM) induzierten Nephropathie. Hrsg Vom Vorstand Dtsch Ges Für Kardiologie – Herz- Kreislaufforsch Bearb Im Auftr Komm Für Klin Kardiologie R Dietz M Gottwik B Levenson T Meinertz Osterspey J Senges R Strasser K Werdan Außerdem G Arnold Behrenbeck E Fleck HJ Trappe. 2002;Heft 9(Z Kardiol 91:719–726 (2002):719–726 720 Zeitschrift für Kardiologie, Band 91, Heft 9 (2002) © Steinkopff Verlag 2002.

41. Finn WF. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1. Juni 2006;21(suppl_1):i2–10.

42. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit - Dtsch Arztebl Int 2016; 113(43) [zitiert 29. Januar 2017]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=183108>

43. Ragnar Gareis. Stellenwert der MR-Angiographie in der Diagnostik der peripheren AVK. *MedWelt Kardiologie & Angiologie*; 1/2013S. 34 - 41; Schattauer 2013

44. Ludwig M. *Repetitorium für die Facharztprüfung Innere Medizin*. Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2017. 577 S.

45. K. Kröger, C. Münter, Ankle-Brachial-Index (ABI) – Köchelarteriendruckmessung; Stellungnahme des Vorstandes der ICW e. V. zu der praktischen Durchführung und dem klinischen Nutzen. *Wund Manag* 2017 11 1. Verfügbar unter: https://www.mhp-medien.de/fileadmin/MHP/Zeitschriften/Wundmanagement/ICW/2017_0117_Stellungnahme_ICW_ABI.pdf [zitiert am 19. Februar 2018]

46. Dreyer M. [Peripheral artery disease and disorders of microcirculation in patients with diabetes mellitus]. *Internist*. Mai 2011;52(5):533–8.

47. Sucker C, Lanzer P. Mediasklerose Mönckeberg. *DMW - Dtsch Med Wochenschr*. April 1999;124(16):497–

500.

48. Sucker C, Lanzer P. [Arteriosclerosis and media sclerosis. A comparison of 2 calcifying vascular diseases]. *Med Klin Munich Ger* 1983. 15. April 2000;95(4):207–10.
49. Zander, Heinke, Reindel, Kohnert, Kairies, Braun, u. a. Periphere arterielle Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2: Unterscheiden sich die Risikofaktoren? *Vasa*. 1. November 2002;31(4):249–54.
50. Ludwig M. *Angiologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag; 1998. 368 S.
51. Marshall M. *Praktische Duplexsonographie*. Springer-Verlag; 2013. 187 S.
52. Huck K. *Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie: nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV; 94 Tabellen*. Georg Thieme Verlag; 2005. 412 S.
53. Paulus W, Reimers CD, Steinhoff BJ. *Neurologie*. Springer-Verlag; 2013. 230 S.
54. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet Lond Engl*. 13. Oktober 2001;358(9289):1257–64.
55. Meyne K. *Handbuch arterielle Verschlusskrankheit: Leitfaden zum Krankheitsbild der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, ihrer Erkennung und Behandlung*. Schlütersche; 2003. 136 S.
56. *Kostenanalyse endovaskulärer Revaskularisationsverfahren von Obstruktionen der Unterschenkelgefäße*. Hakan Zenginli; 2011.
57. Simoni G, Baiardi A, Galleano R, Bonalumi U, Mondini G, Bachi V. [Smoking as a risk factor in arteriopathies]. *Minerva Cardioangiol*. Mai 1994;42(5):245–8.
58. Albus C. *Prävention atherosklerotischer Erkrankungen*. Georg Thieme Verlag; 2006. 176 S.
59. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GYH, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. September 2004;126(3 Suppl):609S–626S.
60. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 6. Juli 2002;360(9326):7–22.
61. Durchblutungsstörungen der Beine und des Beckens – PAVK. Deutsche Gesellschaft für Angiologie Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.; 1. Auflage 2009, Herausgeber: Verfügbar unter: http://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/DGA-PAVK-Broschuere_V2Endfass.pdf [zitiert am 19. Februar 2018]
62. Frederike Simone Almuth Stosz. *Dissertation: Gefäßchirurgische und interventionelle Therapiestrategien bei der kritischen Beinischämie*. Med. Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität; 2011
63. Greitemann B, Brückner L, Schäfer M, Baumgartner R. *Amputation und Prothesenversorgung: Indikationsstellung - operative Technik - Nachbehandlung - Funktionstraining* -. Georg Thieme Verlag; 2016. 681 S.
64. Goldyn GL. *Praxishandbuch Angiographie: Spektrum der Diagnostik und Interventionen*. Springer-Verlag; 2014. 278 S.
65. Bisdas T, Borowski M, Stavroulakis K, Torsello G, CRITISCH Collaborators. Endovascular Therapy Versus Bypass Surgery as First-Line Treatment Strategies for Critical Limb Ischemia: Results of the Interim Analysis of the CRITISCH Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 26. Dezember 2016;9(24):2557–65.
66. Jens S, Conijn AP, Frans FA, Nieuwenhuis MBB, Met R, Koelemay MJW, u. a. Outcomes of infrainguinal revascularizations with endovascular first strategy in critical limb ischemia. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Juni 2015;38(3):552–9.
67. Andreas Bialowons; *Dissertation: Kohlendioxid-Angiographie der unteren Extremitäten bei Patienten mit Diabetes mellitus*. 2009. Verfügbar unter: <http://d-nb.info/999156845/34>
68. Hess H. [Digital subtraction angiography using carbon dioxide: an alternative to arteriography of the extremities using iodine-containing contrast media]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. September 1990;153(3):233–8.
69. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ. *Diagnostische und interventionelle Radiologie*. Springer-Verlag; 2011. 1277 S.
70. Wetzke M, Happle C, Giesel FL, Zechmann CM. *BASICS Bildgebende Verfahren*. Elsevier, Urban&FischerVerlag; 2015. 152 S.
71. European Society of Urogenital Radiology Guidelines. ESUR; Verfügbar unter: <http://www.esur.org/guidelines/de/> [zitiert am 25. Januar 2018]; Version 9.0
72. Kontrastmittelinduzierte Nephropathie: Überschätzte Gefahr? 2015. Österreichische Ärztezeitung Nr.15-16/ 15.08.2015 Verfügbar <http://www.aerztezeitung.at/archiv/oeaez-2015/oeaez-15-16-15082015/nephropathie-kontrastmittel-nierenversagen-kontrastmittelinduzierte-nephropathie.html> [zitiert 25. Januar 2018]
73. Ramin Ehrenberg. *Dissertation: CO 2-Angiographie - Indikation, Wertigkeit und Komplikationen*. 2006 [zitiert 20. Dezember 2016]. Verfügbar unter: <https://freidok.uni-freiburg.de/data/6571>

74. Barbey MM, Farber A, Marienhoff N, E. Gmelin «Digitale Subtraktionsangiographie mit Kohlendioxid-Grundlagen, Technik und klinische Anwendung». Vasa 1999, 28; 243-249
75. Barbey M. Digitale Subtraktionsangiographie mit Kohlendioxid – Grundlagen, Technik und klinische Anwendung. 1999;
76. Alkadhi H. Unerwünschte Wirkungen jodhaltiger Kontrastmittel. In: Wie funktioniert CT? Springer, Berlin, Heidelberg; 2011 [zitiert 21. Dezember 2017]. S. 217–25. Verfügbar unter: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-17803-0_25
77. Benjamin Goffrier JB-F. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. DOI:10.20364/VA-17.03 23. Februar 2017; Bericht Nr. 17/03. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf
78. Schaps K-PW, Kessler O, Fetzner U. Das Zweite - kompakt: Querschnittsbereiche - GK 2. Springer-Verlag; 2008. 429 S.
79. S.Karger/ D. Führer. Thyroid storm - thyrotoxic crisis: an update. Dtsch Med Wochenschr Georg Thieme Verl KG Stuttg · N Y. 2008;479–84.
80. Westenfeld R, Rump LC. Kontrastmittelinduzierte Nephropathie. DMW - Dtsch Med Wochenschr. April 2013;138(14):715–8.
81. Peters PE, Zeitler E. Röntgen kontrastmittel: Nebenwirkungen · Prophylaxe · Therapie. Springer-Verlag; 2013. 237 S.
82. Czock D, Häußler U, Aymanns C, Keller F. Nephrotoxische Arzneimittel. DMW - Dtsch Med Wochenschr. November 2005;130(45):2579–84.
83. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, u. a. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. J Surg Res. Oktober 1992;53(4):317–20.
84. Spinosa DJ, Fritz Angle J, Hartwell GD, Hagspiel KD, Leung DA, Matsumoto AH. Gadolinium-based contrast agents in angiography and interventional radiology. Radiol Clin North Am. 1. Juli 2002;40(4):693–710.
85. Hawkins IF, Caridi JG. Carbon dioxide (CO₂) digital subtraction angiography: 26-year experience at the University of Florida. Eur Radiol. 1998;8(3):391–402.
86. Broschüre CO₂-Angioset Optimed; verfügbar unter http://www.optimed.de/uploads/tx_vaproducts/CO2-Angioset-9999-0420-04-2016-optimed.pdf [zitiert 19. Februar 2018]
87. Knut Kröger, Ernst Gröchenig KK. Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder. 2007.
88. Andreae S, Hayek D von, Weniger J. Altenpflege professionell: Krankheitslehre. 2., Aufl. Stuttgart: Thieme; 2006. 464 S.
89. Cissarek T, Kröger K, Santosa F, Zeller T. Gefäßmedizin - Therapie und Praxis. 1., Aufl. Berlin: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2009. 450 S.
90. Kamper L, Haage P. Perkutane Zugänge zur endovaskulären PAVK-Therapie. Radiol. 1. März 2016;56(3):223–32.
91. Garabed Eknoyan ASL. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. Juni 2005;Volume 67(6):2089–2100.
92. Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Kunzendorf U, Alschner MD. Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. Georg Thieme Verlag; 2015. 863 S.
93. Diener H, Carpenter SW, Tsilimparis N, Kölbel T, Debus ES. Revaskularisation und Amputation bei pAVK und Diabetes mellitus. Gefäßmedizin Scan - Z Für Angiol Gefäßchirurgie Diagn Interv Radiol. März 2016;03(01):41–57.
94. Schröttner B WG. Die Kontrastmittel-Nephropathie. J Für Urol Urogynäkologie 2003. 2003;10 (Sonderheft 6) (Ausgabe für Österreich), 31-33.
95. Maik Oliver Backes. Natrium-2-Mercaptoethansulfonat (MESNA) zur Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie; Dissertation; Universitätsklinikum Ulm; Zentrum für Innere Medizin; Klinik für Innere Medizin I; Sektion Nephrologie; 2007
96. Dr. Suma M. Victor DAM. Update on contrast induced nephropathy. European Society of Cardiology. Vol.13,N°4-04 Nov 2014.
97. C. Heiss H. Dissertation: S-Nitrosothiole als biochemische Marker der endothelialen Dysfunktion. 2002. Verfügbar unter: <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-2502/502.pdf>
98. de Almeida Mendes C, de Arruda Martins A, Teivelis MP, Kuzniec S, Nishinari K, Krutman M, u. a. Carbon dioxide is a cost-effective contrast medium to guide revascularization of TASC A and TASC B femoropopliteal occlusive disease. Ann Vasc Surg. August 2014;28(6):1473–8.
99. Albrich H, Gmeinwieser J, Manke C, Strotzer M, Kasprzak P, Feuerbach S. Transfemorale Becken-Bein-Angiographie mit CO₂: Erfahrungen mit druck- und volumenkontrollierter Injektion. RöFo - Fortschritte Auf

Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfah. April 1999;170(04):384–90.

100. Rolland Y, Duvauferrier R, Lucas A, Gourlay C, Morcet N, Rambeau M, u. a. Lower limb angiography: a prospective study comparing carbon dioxide with iodinated contrast material in 30 patients. *Am J Roentgenol.* 1. August 1998;171(2):333–7.

101. Femand M, Marzelle J, Cormier F, Cormier JM. [Aorto-arteriography of the lower limbs using carbon dioxide]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 8. Januar 1994;23(1):19–22.

102. Rundback JH, Shah PM, Wong J, Babu SC, Rozenblit G, Poplausky MR. Livedo reticularis, rhabdomyolysis, massive intestinal infarction, and death after carbon dioxide arteriography. *J Vasc Surg.* 1. August 1997;26(2):337–40.

103. Bendib M, Toumi M, Boudjellab A. [CO2 angiography and enlarged CO2 angiography in cardiology (author's transl)]. *Ann Radiol (Paris).* Oktober 1977;20(7):673–86.

104. Scalise F, Novelli E, Auguadro C, Casali V, Manfredi M, Zannoli R. Automated carbon dioxide digital angiography for lower-limb arterial disease evaluation: safety assessment and comparison with standard iodinated contrast media angiography. *J Invasive Cardiol.* Januar 2015;27(1):20–6.

105. Rübber H. *Uroonkologie.* Springer-Verlag; 2014. 884 S.

106. Lorenz W. 53. Eine Einführung in die Terminologie und Problematik. *Langenbecks Arch Für Chir.* 1. Dezember 1981;355(1):387–91.

107. C. Weiss, Berthold Rzany CW. *Basiswissen medizinische statistik.* Bd. 6. Auflage. 2013.

108. Kunz R. *Sportinteresse und Mobile TV: Eine empirische Analyse der Einflussfaktoren des Nutzungsverhaltens.* Springer-Verlag; 2014. 278 S.

109. Alldinger I. *Chirurgische Forschung.* Georg Thieme Verlag; 2005. 578 S.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe diese Arbeit wohl immer noch als unfertiges Word-Dokument ohne Aussicht auf Finalisierung auf meiner Festplatte liegen würde.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Dr. Christian Heiss, zum einen für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas und zum anderen für die Einbringung seiner fachlichen und menschlichen Kompetenz. Ich danke ihm für zahlreiche Treffen, seine Ratschläge, seine Unkompliziertheit, seine Korrekturen und Unterstützung bei der Bearbeitung und Auswertung der Thematik unter Einsatz seiner wertvollen Freizeit. Durch ihn habe ich gelernt, dass es in wissenschaftlichen Arbeiten wichtig ist, sich auf das Wesentliche zu konzentrieren und Nebensächlichkeiten wegzulassen. „Say what you want to say and say it again“: In diesem Sinne einfach ein großes Dankeschön!

Darüber hinaus möchte ich ganz besonders meiner Betreuerin Dr. med. Emilia Stegemann und meinem Betreuer Dr. Nana Yaw Bimpong-Buta für ihre sachkundige, freundliche und wertvolle Unterstützung danken. Ein großes Dankeschön für zahlreiche Treffen, das Beantworten meiner Fragen und für ihre Hilfe bei der Planung, Durchführung und Auswertung des Promotionsthemas. Auch möchte ich Herrn Berthold Stegemann, für die Hilfe beim Daten Clean-Up meiner statistischen Analyse danken.

Auch danke ich Herrn Prof. Dr. Klaus Grabitz für die Bereitschaft meine Dissertation als Zweitgutachter zu betreuen und für die mühevollen Arbeit ein Gutachten zu erstellen.

Darüber hinaus gilt mein Dank meinen Freunden und meiner Familie. Insbesondere möchte ich meinen Eltern Lisa und Frank Tegtmeier danken für ihre liebevolle und bedingungslose Unterstützung, ihre Ermutigungen, ihren Humor, ihre Geduld und Leichtigkeit und ganz elementar: Für die Ermöglichung meines Studiums.

Lars, dir möchte ich von ganzem Herzen danken für deine uneingeschränkte Unterstützung, für deine Liebe und deine Motivation. Vielen Dank für alles!