

Endovaskuläre Brachytherapie mit Rhenium-188 zur Prophylaxe einer Restenose
nach perkutaner transluminaler Angioplastie im peripheren Stromgebiet
- Klinische Studie und Literaturübersicht -

Von der Medizinischen Fakultät
der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Medizin
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
Thomas Weissig
aus
San Isidro (Argentinien)

Berichter: Herr Professor
Dr. med. Klaus Bohndorf

Herr Universitätsprofessor
Dr. med. Rolf Günther

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Dezember 2006

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1	Fragestellung	7
2.	Material und Methoden	9
2.1	Auswahl der Patienten	9
2.2	Konventionelle Therapie mit Hilfe der Ballondilatation	10
2.3	Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung	12
2.4	Technik der endovaskulären Brachytherapie, Dosis und Aktivität	13
2.5	Verfahren und Methoden im Rahmen der Nachuntersuchung	17
2.5.1	Auswahlkriterien	17
2.5.2	Anamnestiche, klinische und technische Nachuntersuchung	18
3.	Ergebnisse	22
3.1	Demographische Daten	23
3.2	Verumgruppe	25
3.3	Placebogruppe	30
3.4	Vergleich der beiden Gruppen unmittelbar nach perkutaner transluminaler Angioplastie und drei, beziehungsweise ø 14,6 Monate danach	32
4.	Diskussion	35
4.1	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit und ihre Risikofaktoren	35
4.2	Mechanismen der Restenosierung	37
4.3	Wirkungsmechanismus der endovaskulären Brachytherapie	38
4.4	Vor- und Nachteile der Verwendung von γ - und β -Strahlern	41
4.5	Klinische Studien	47
4.5.1	Studien an Koronargefäßen	47
4.5.2	Studien im femoropoplitealen Gefäßverlauf	51

4.5.3	Studien mit negativen Ergebnissen	53
4.5.4	Ergebnisse im Kontext der Literatur	53
4.6	Brachytherapiebedingte Komplikationen	55
4.7	Die Aussagekraft der Studie eingrenzende Aspekte	59
5.	Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerung	61
6.	Literaturverzeichnis	63
7.	Anlagen	82
8.	Abkürzungsverzeichnis	96
9.	Danksagung	98
10.	Lebenslauf	99

1. Einleitung

Die sich verändernde Altersstruktur der Bevölkerung führt im zunehmenden Maße dazu, dass der klinisch tätige Arzt mit Krankheiten konfrontiert wird, deren Prävalenz mit der steigenden Lebenserwartung deutlich zunimmt. So finden wir mit zunehmendem Alter auch ein gehäuftes Auftreten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Die Prävalenz der pAVK liegt bei 3% in der Bevölkerungsgruppe der über 55-jährigen und nimmt bei den über 65-jährigen auf 11%, bei den über 75-jährigen sogar auf bis zu 20% zu [Dillavou et al. 2003]. Es werden hierbei sehr hohe direkte Kosten wie beispielsweise Behandlungskosten oder Kosten für Prothetik, als auch indirekte Kosten aufgrund einer bleibenden Behinderung verursacht [Ebert 1997].

Typische Risikofaktoren, die das Auftreten der pAVK begünstigen und die sich mit den Risikofaktoren für das Auftreten einer Arteriosklerose überschneiden, sind vor allem Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Nikotinabusus und Übergewicht [Ebert 1997]. Neueste Untersuchungen zeigen, dass die Prävalenz der pAVK bei Patienten mit oben genannten Risikofaktoren bei annähernd 30% liegt [Jaff 2002]. Somit sind die wichtigsten Instrumente in der Prävention und Therapie der pAVK die Beseitigung der Risikofaktoren und die optimale Behandlung bereits vorbestehender Erkrankungen wie beispielsweise einer Hypertonie oder einer Hypercholesterinämie.

Gelingt es nicht die Progression der Erkrankung durch präventive Maßnahmen zu stoppen oder zumindest zu verlangsamen, so ist ab einem Stadium von Fontaine IIb die Indikation für ein mögliches invasives interventionelles Vorgehen gegeben. Hierbei kommen operative Revaskularisierungsverfahren wie eine Bypassanlage, eine Thrombendarteriektomie (Desobliteration), eine Sympathektomie oder eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) in Frage. Nach einer erfolgreich durchgeführten perkutanen transluminalen Angioplastie im peripheren Stromgebiet ist eine Restenosierung des dilatierten Gefäßabschnittes häufig [Minar et al. 2000]. Die Restenosierung ist somit einer der limitierenden Faktoren der PTA. Die erzielten Langzeitergebnisse sind bei weitem nicht so ermutigend, wie es die Häufigkeit der Anwendung im klinischen Alltag vermuten lässt. Die PTA, welche bei 30-60% aller Patienten im Stadium Fontaine III und IV durchgeführt wird, zeigt trotz eines hohen initialen Erfolges bereits nach 6 Monaten eine Restenoserate im femoropoplitealen Stromgebiet von bis zu 53,7% [Minar et al. 2000] bzw. eine kumulative Offenheitsrate von nur 20% nach 2 Jahren [Treiman et al. 1994]. In einem unselektionierten Patientengut, bestehend aus allen in einem Zeitraum von fünf Jahren durchgeführten PTAs,

zeigte sich bereits nach 2 Jahren eine kumulative Offenheitsrate der dilatierten Gefäße von nur noch 46% [Stanley et al. 1996], während lange und komplexe femoropopliteale Stenosen 6 Monate nach erfolgreicher PTA eine Offenheitsrate von 23% [Murray et al. 1987] beziehungsweise von 20% nach 3 Jahren aufwiesen [Jorgensen et al. 1991]. Diese schlechten Langzeitergebnisse nach PTA sind aber nicht nur bei dieser Therapieform festzustellen, sondern limitieren auch die Erfolgsraten anderer endovaskulärer Therapieformen wie die der mechanischen Thrombektomie oder Stents. Die durch Stenting induzierte Intimahyperplasie führt in ca. 20-30% der Fälle zu einer Wiederverengung, mit der Konsequenz einer In-Stent-Restenose [Baer et al. 2001, Vroegindeweij et al. 1997]. Auch die medikamentöse Therapie, die seit über 20 Jahren intensiv angewandt wird, kann bisher keinen durchschlagenden Erfolg vorweisen. Auf der Suche nach einer effektiven Therapie wurden bereits 100 Medikamente und Geräte auf ihre Eignung hin untersucht, als effektive Prophylaxe der Restenose zu dienen, mussten aber bereits in der präklinischen oder klinischen Phase als Misserfolg gewertet werden [Casterella et al. 1999].

Auch moderne gentherapeutische Ansätze wie beispielsweise in der ITALICS-Studie konnten keine erfolgreichen Ergebnisse vorweisen [Kutryk et al. 2002]. Die enttäuschenden Ergebnisse vorhergehender Therapiekonzepte führen dazu, dass das Prinzip der endovaskulären Strahlentherapie große Hoffnungen geweckt hat.

Während der letzten Jahre wurde die Anwendung von Strahlen nach einer perkutanen transluminalen Angioplastie in den Koronargefäßen (PTCA) und im femoropoplitealen Stromgebiet untersucht.

Das Prinzip der Gefäßbestrahlung besteht in dem antiproliferativen Effekt ionisierender Strahlung, welche bereits 1906 [De Beurmann et al. 1906] eingesetzt wurde, um benigne proliferative Prozesse wie das Narbenkeloid, die Fibromatose und das Pterygium des Auges zu behandeln, wobei die ionisierende Strahlung zur Inhibition der den Zellzyklus regulierenden Proteine führt. Somit kann das überschießende Zellwachstum, welches zu einer Einengung oder zum völligen Verschluss des durch PTA behandelten Gefäßes führt, verlangsamt werden, oder vollständig zum Erliegen kommen [Hafeez 2002].

Nach positiv verlaufenden Studien hat daher erstmals die Food and Drug Administration am 3.11.2000 zwei Brachytherapiegeräte, das Beta-Cath System und das CHECKMATE System anerkannt und diese als wissenschaftlich fundiertes, klinisch anwendbares Therapiekonzept zur In-Stent-Restenoseprophylaxe bei Koronararterien bewertet [Sapirstein et al. 2001].

Je nach Strahlungsquelle kann die Anwendung mit katheterbasierten, radioaktiven Seeds oder radioaktiven Drähten, z.B. mit den γ -Strahlern Iridium 192 (Ir-192) oder Yttrium 90 (Y-90)

erfolgen, oder die Radioaktivität wird als Flüssigkeit, z.B. dem β -Strahler Rhenium-188 (Re-188) oder als radioaktive Ballonmembran (Phosphor 32) mittels eines PTA-Ballons verabreicht [Wohlgemuth et Bohndorf 2003]. Da die Strahlungsquelle bei den drahtbasierten Systemen an der Spitze eines Drahtes angebracht ist, besteht ein Problem dieses Systems in einer möglichen exzentrischen Lage des Drahtes im Gefäßlumen und somit einer inhomogenen Dosierung, wenn keine Zentrierungsapparatur verwendet wird [Boeing et al. 2001]. Hierbei kann es zur Überdosierung an der drahtnahen Gefäßwandseite und zur Unterdosierung an der drahtfernen Seite kommen, was im Extremfall sogar zu einer Gewebeproliferation im Gefäß führt und somit eine Einengung des Gefäßlumens nach sich zieht [Boeing et al. 2001].

Im Unterschied hierzu tritt dieses Problem bei flüssigen Strahlungsquellen wie Rhenium-188 nicht auf. Die Ballonwand des PTA-Ballons liegt direkt der Gefäßwand an und ermöglicht somit nach Applikation der Strahlungsquelle eine gleichmäßige Bestrahlung der gesamten Gefäßwand. Eine Inhomogenität der lokalen Bestrahlungsdosis kann dabei nur aus einer asymmetrischen Plaque- oder Gefäßmorphologie entstehen.

Die geringere Reichweite der β -Strahlen gegenüber γ -Strahlen kann allerdings zu einer Unterdosierung im Gewebe führen, die sich wiederum proliferationsfördernd auf die Gefäßwandzellen auswirken kann [Boeing et al. 2001]. Auch besteht bei Systemen, die Flüssigkeit als Strahlungsmedium verwenden, die Gefahr der Ballonruptur und damit der akzidentiellen Inkorporation der Strahlungsquelle.

Ein zusätzliches Problem der endovaskulären Bestrahlung stellt die zu applizierende Dosis dar, da diese von der Bestrahlungsdauer [Jani 1999], dem Abstand der Strahlenquelle von dem Zielorgan [Kotzerke et al. 2000] und der Aktivität des verwendeten Strahlungsmediums [Lindner et al. 1993, Fox 1997] abhängig ist. Bereits existierende Studienprotokolle sind kaum vergleichbar, da die angeführten Dosisangaben stark differieren und eine Anlehnung an diese Angaben somit kaum möglich ist. Diese Schwierigkeiten führten dazu, dass die *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) 1999 allgemeine Empfehlungen für Dosisangaben und Dosismessungen aussprach [Nath et al. 1999].

Während diese Empfehlungen besagen, dass in einer Tiefe von 0,5 mm in der Gefäßwand eine Dosis von mindestens 8-16 Gy erreicht werden sollte, kann eine Höchstgrenze der Dosis zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht angegeben werden. Allerdings ist bereits bekannt, dass im Rahmen der perkutanen Radiotherapie bei einer Gesamtdosis von 47 bis 70 Gy und nach einer

Latenzzeit von 11 bis 18 Jahren eine arterielle Obstruktion auftreten kann [Bertuch et al. 1988].

Trotz der insgesamt vielversprechenden Ergebnisse zeigten sich bei Tierversuchen auch widersprüchliche Ergebnisse, die von einer Unterdrückung der Hyperplasie an den Gefäßwänden bis hin zum gegenteiligen Effekt reichten [Hafeez 2002].

Auch bei der intracoronaren Brachytherapie zeigt sich insgesamt eine widersprüchliche Datenlage. Neben Studien mit positivem Studienverlauf [Condado et al. 2002, Waksman et al. 2001a, Leon et al. 2001] weisen dagegen weitere Studien Restenoseraten von 46% und 41% auf [Hoher et al. 2000, Coussement et al. 2002] bzw. zeigten keine relevante Verbesserung der Restenoserate [Hang et al. 2003b]

1.1 Fragestellung

Als Fragestellung der von uns durchgeführten Studie, die sich mit der Restenoseprophylaxe mit Hilfe von Rhenium-188 nach PTA im femoropoplitealen Stromgebiet beschäftigt, werden folgende Punkte einer Untersuchung unterzogen:

Zum einen wird die technische Anwendbarkeit des von uns eingesetzten Verfahrens der Bestrahlung durch einen mit dem β -Strahler Rhenium-188 gefüllten PTA-Ballons zur Restenoseprophylaxe nach PTA im femoropoplitealen Stromgebiet untersucht. Hierbei werden sowohl die Bereitstellung des Rheniums-188 und dessen unmittelbare Anwendung am Patienten, als auch die Möglichkeit einer einfachen aber effektiven Risikominimierung während der Prozedur für Untersucher und Patient untersucht.

Weiterhin wird die Möglichkeit der Berechnung der notwendigen Zieldosis an der Gefäßwand für den zu bestrahlenden Gefäßabschnitt untersucht. Nach der erfolgreich durchgeführten initialen PTA des stenosierte Gefäßabschnittes soll die erforderliche individuelle Zieldosis anhand der Darstellung der genauen Gefäßmorphologie eines jeweiligen Patienten mittels intravaskulärer Ultraschalluntersuchung kalkuliert werden.

Durch die Bestrahlung einer zuvor durch Randomisierung bestimmten Verumgruppe mit einer definierten Dosis soll die Effektivität der angestrebten Restenoseprophylaxe im Vergleich zur gleichfalls durch Randomisierung bestimmten Placebogruppe bestimmt werden.

Zusätzlich soll die Wirksamkeit einer antikoagulativen Medikation zur Reduktion der späten Thrombosierungsrate im zuvor bestrahlten Gefäß beobachtet werden. Hierbei werden sowohl

von der Verum- als auch der Placebogruppe die Präparatekombination von Aspirin und Clopidogrel über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten nach erfolgter Bestrahlung eingenommen.

Im Rahmen der Nachuntersuchungen soll weiterhin das Auftreten von frühen und späten prozedurbezogenen Komplikationen festgestellt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Die von uns durchgeführte prospektive randomisierte Studie erfolgte an der Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie am Klinikum Augsburg. Das Klinikum ist ein Krankenhaus der maximalen Versorgungsstufe. Zusammen mit der angegliederten Klinik für Kinder und Jugendliche stehen 1602 Betten für stationäre Patienten in insgesamt 24 Kliniken und Instituten zur Verfügung.

Im Rahmen unserer Studie, die sich vom 30.10.2001 bis zum 02.10.2003 erstreckte, wurden zur Patientenrekrutierung alle Patienten, welche im Klinikum Augsburg angiographiert werden sollten, angesprochen. Bei Erfüllen der Einschlusskriterien musste sowohl die Patientenaufklärung als auch die Einverständniserklärung mindestens 24 Stunden vor der Rheniumbestrahlung erfolgen. Hierbei wurden die Patienten mittels einer computergenerierten Randomisierungsliste einer Verum- und einer Placebogruppe zugeordnet. Die behandelten Patienten wurden vorwiegend aus der Klinik für Gefäßchirurgie, aber auch aus den medizinischen Kliniken I-III und der Klinik für Dermatologie an die Klinik für Diagnostische Radiologie und Neuroradiologie überwiesen. Der klinische Verlauf aller Patienten wurde nach der von uns durchgeführten Behandlung über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten im Rahmen von Nachuntersuchungen verfolgt und dokumentiert.

Vor Beginn der klinischen Studie wurde das positive Votum der Ethikkommission des Zentralklinikums Augsburg, der Ludwigs-Maximilians Universität München sowie des bayerischen Landesamtes für Umweltschutz eingeholt.

Das hierbei gewonnene Krankengut musste, um endgültig Teil der Studie zu werden, folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit Stadium IIb – IV nach Fontaine im femoropoplitealen Stromgebiet mit angiographisch nachgewiesener, technisch interventionsfähiger Stenosierung
- Patientenalter über 55 Jahre aufgrund theoretisch möglicher strahlungsinduzierter Spätfolgen

- Stenosenlänge kleiner als 30 mm bei einer Lumeneinengung von mehr als 50% des Normalgefäßes (TASC A Läsionen), um somit ein Überlappen des Ballons (40 mm Länge) über die Lumeneinengung zu gewährleisten
- Erfolgreiche perkutane transluminale Angioplastie mit einem Ballon von 4 bis 6 mm Durchmesser (Lumenstenosierung nach erfolgter PTA von maximal 30%), da eine erfolgreiche Restenoseprophylaxe ansonsten nicht sinnvoll wäre
- Einverständniserklärung der Patienten nach vorangehender Aufklärung.

Weiterhin durften die Patienten keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen:

- Gefäßverschluss der Arteria femoralis superficialis oder der Arteria poplitea
- Vorliegen stark kalzifizierender Plaques (Gefahr der exzentrischen Dosisverteilung)
- Kein durchlässiges Originalgefäß unterhalb des proximalen Drittels des Unterschenkels (schlechter Run-off)
- Kontraindikationen gegen Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel

2.2 Konventionelle Therapie mit Hilfe der Ballondilatation

Nach angiographisch erfolgtem Nachweis einer technisch interventionsfähigen femoropoplitealen Stenosierung vom Typ TASC A und entsprechender klinischer Symptomatik (pAVK Stadium IIb bis IV nach Fontaine) wurde die Indikation zur perkutanen transluminalen Angioplastie nach Absprache mit der Gefäßchirurgischen Klinik des Klinikums Augsburg gestellt.

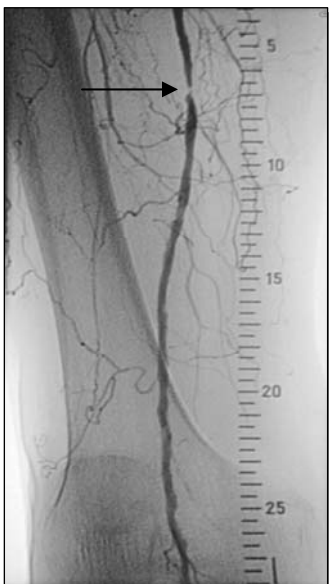


Abb. 1: Angiographie mit proximaler Stenose der A. fem. sup. (Pfeil)

Weiterhin mussten die Patienten vor Einschluss in die Studie die oben genannte Studienkriterien erfüllen und nach Aufklärung über die Technik der zur Anwendung kommenden Therapieform und der Darstellung der im Zusammenhang mit der Ballondilatation und Bestrahlung bestehenden Risiken die erforderliche Einverständniserklärung unterzeichnen.

In steriler Umgebung erfolgte daraufhin ein anterograder Zugang über die Arteria femoralis communis und die Einlage einer 5 F Schleuse, über welche dann die Applikation von 5000 internationalen Einheiten (I.E.) Heparin erfolgte.

Der zu behandelnde Gefäßabschnitt wurde angiographisch in zwei Ebenen dargestellt (Abb.1), um die Stenose im femoropoplitealen Stromgebiet genau zu lokalisieren, die Länge der Stenosierung zu bestimmen und die genaue Entfernung des stenosierten Gefäßabschnittes vom Kniegelenkspalt mit Hilfe eines röntgendichten Lineals festzuhalten. Hierbei wurde bei allen Stenosen die Stelle mit dem geringsten verbleibenden Restlumen als Ausgangspunkt für die Messungen gewählt.

Durch die Schleuse wurde ein 0,035 inch *Terumo*-Führungsdraht (*Terumo Medical Corporation, Michigan, USA*) in das Gefäßlumen der Arteria femoralis communis eingeführt. Anschließend wurde die Stenose mit Hilfe des Führungsdrahtes überwunden. Vor der Dilatation des stenosierten Gefäßabschnittes erfolgte die angiographische Messung des Stenosegrades in zwei Ebenen, um somit die für die Intervention geeignete Größe des PTA-Ballons festzulegen. Verwendet wurde hierbei entweder ein Ballon vom Typ *OPTA lp 4040S* (4mm Durchmesser) oder *OPTA lp 5040S* (5mm Durchmesser) oder *OPTA lp 6040S* (6mm Durchmesser) der Firma *CORDIS Medizinische Apparate GmbH, Langenfeld, Deutschland*. Über den 0,035 inch *Terumo*-Führungsdraht wurde der PTA-Ballon bis an den stenosierten Gefäßabschnitt vorgeschoben. Nach Platzierung des Ballons im Bereich der Stenose erfolgte die Dilatation des stenosierten Gefäßabschnittes mittels Druckmanometer (max. 8 atm. Druck).

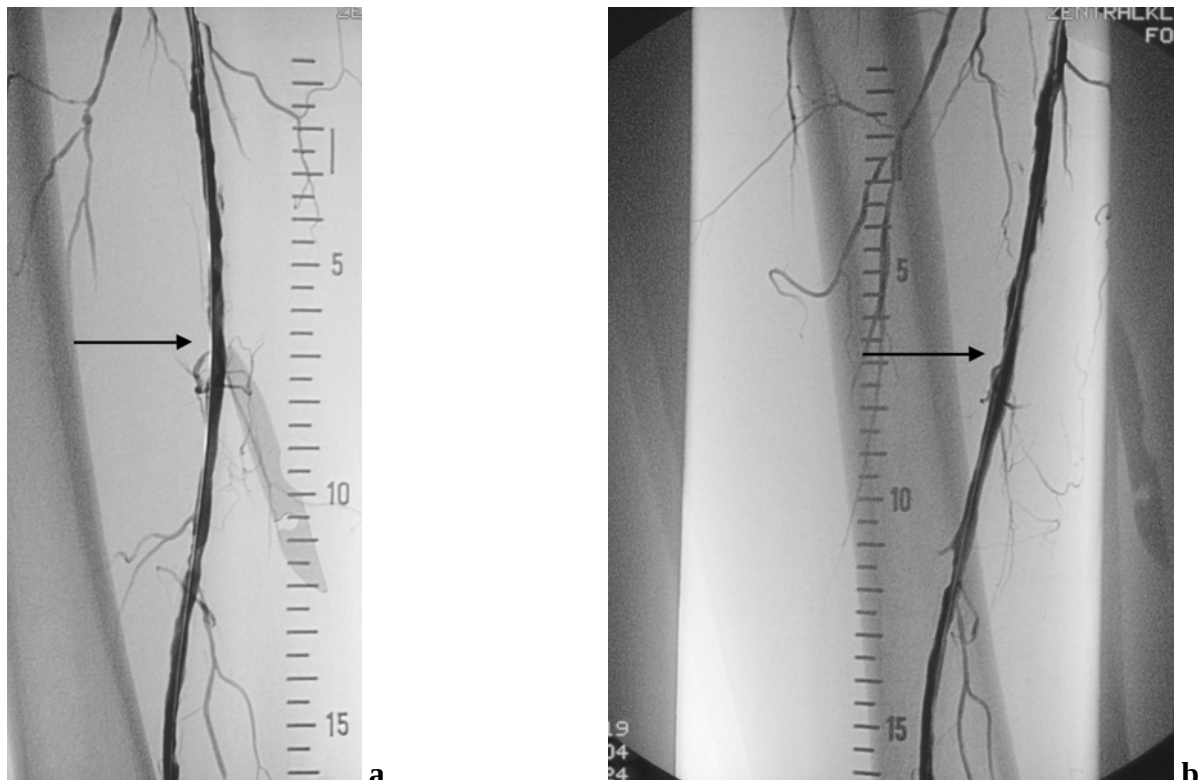


Abb. 2 a, b: A. fem. sup. in 2 verschiedenen Ebenen nach erfolgter Dilatation mit einem OPTA lp Ballon 5040S (5mm Durchmesser, 4 cm Länge); Befund vor Dilatation siehe Abb. 1

Im Anschluss an die erfolgte Dilatation (Abb. 2a, b) wurde der noch bestehende Stenosegrad angiographisch in zwei Ebenen dargestellt. Im Falle eines Stenosegrades von $>30\%$, auch nach einmalig wiederholter Dilatation, wurde die PTA als nicht erfolgreich gewertet und von einer Weiterführung des Standardprotokolls abgesehen, was somit zu einem Studienausschluss führte. Bei einem Stenosegrad von 30% oder geringer wurde die PTA als erfolgreich gewertet und die sich anschließende intravaskuläre Ultraschalluntersuchung initiiert.

2.3 Intravaskuläre Ultraschalluntersuchung

Zur intravaskulären Ultraschalluntersuchung (IVUS) mittels eines *Boston Scientific Clear View Ultra Ultraschallgerätes* wurde ein 0,018 inch Führungsdraht eingewechselt. Über diesen wurde in Monorail - Technik ein *Sonicatch Ultra 3,2 French 20 MHz IVUS Katheter* der Firma *Boston Scientific Corporate, Massachusetts, USA* in die Arteria femoralis superficialis vorgeschoben und die Stenose unter Durchleuchtung mit Hilfe eines röntgendichten Lineals in dem zuvor im Rahmen der Angiographie gemessenen Abstandes zum Kniegelenkspalt aufgesucht. Im Anschluss daran wurde die Stenose im Rückzugsverfahren unter Durchleuchtung und gleichzeitiger Videodokumentation dargestellt. Diese Prozedur wurde dabei jeweils zweimal durchgeführt. Mit Hilfe der Videodokumentation, der hierbei erstellten Standbilder und eines Trackballs wurde die Stelle des maximalen und minimalen Stenosegrades in zwei senkrecht zueinander stehenden Ebenen bestimmt, weiterhin die Plaquedicke, die axiale Fläche (Area) des Gefäßes und auch die axiale Innenfläche des Lumens.

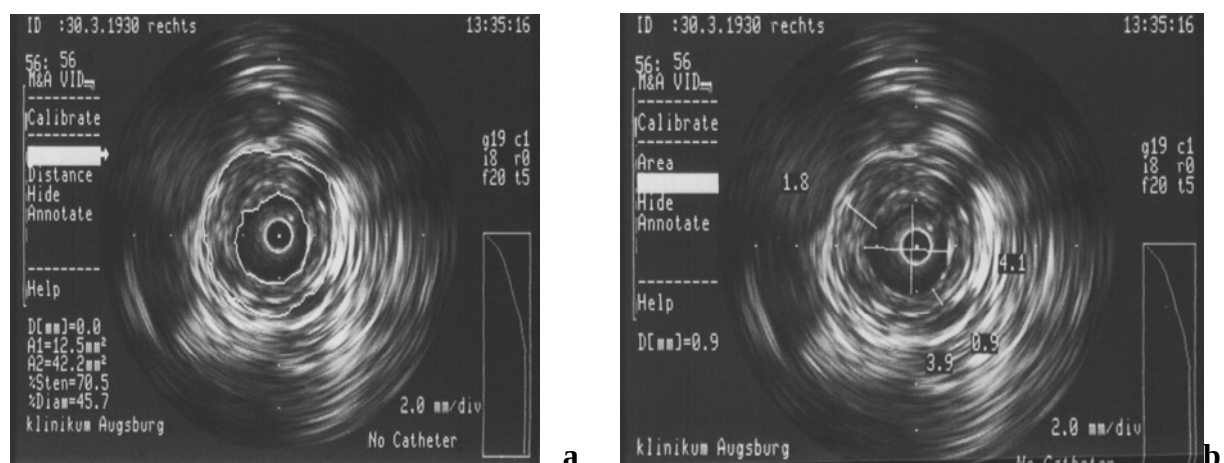


Abb. 3 a, b: IVUS-Bilder der Gefäß- und Lumenfläche (a), als auch axiale maximale u. minimale Stenoseweite (3,9 mm / 4,1 mm) bzw. Plaquedicke (0,9 mm / 1,8 mm) (b)

Hierbei ist die Lumenfläche durch die innerste, fast echofreie Zone um den IVUS-Katheter definiert, während die Gefäßfläche außen durch die Lamina elastica externa definiert wird. Somit konnte im Anschluss mit Hilfe dieser Daten die Dosisfindung und Bestrahlungsdauer individuell auf die Plaque- und Gefäßmorphologie des jeweiligen Patienten abgestimmt werden (Abb. 3/4). Weiterhin wurde festgehalten, ob eine Dissektion post PTA im IVUS sichtbar war. Nach Messung oben genannter Daten erfolgte schließlich der Rückzug des IVUS Katheters.

2.4 Technik der endovaskulären Brachytherapie, Dosis und Aktivität

Das im Rahmen unserer Studie verwendete Rhenium-188 wurde in Zusammenarbeit mit den nuklearmedizinischen Abteilungen des Klinikums Ulm und des Klinikums Augsburg hergestellt. Das Rhenium-188 wurde mit Hilfe einer physiologischen Kochsalzlösung aus einem Wolfram 188 / Rhenium-188 Generator im Klinikum Ulm eluiert. Der Generator stammt aus dem *Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, TN*. Der hierbei gewonnene β -Strahler Rhenium-Perrhenat wurde über eine Silbernitrat-Ionenaustauschsäule und eine QMA Kartusche hochkonzentriert, so dass 3,7 Gigabequerel (GBq) für die Anwendung am Patienten leicht erzielt werden konnten [Guhlke et al. 2000].

Das Rhenium-188 weist eine maximale Energie $E_{\beta\max}$ von 2.12 Megaelektronenvolt (MeV) bei einer mittleren Energie $E_{\beta\text{mean}}$ von 0,764 MeV und $E_{\gamma\max}$ 0,155 MeV (15% der Zerfälle) auf [Boeing et al. 2001] und hat dabei eine physikalische Halbwertszeit von 16,9 Stunden. Die aktuelle Aktivität (Megabequerel) des verwendeten Mediums Rhenium-188 wurde sowohl zum initialen Messzeitpunkt in Ulm als auch zum Bestrahlungszeitpunkt nach dem Transport in einem abschirmenden Bleibehälter nach Augsburg festgehalten. Hierbei wurde durch einen Medizinphysiker des Klinikums Augsburg ein Programm zur Dosiskalkulation als Excel-Spreadsheet entwickelt, das den Aktivitätsabfall zu einem gegebenen Zeitpunkt berechnet.

Die Dosimetrie basiert auf Dosismessungen in einem Plexiglasphantom mit Gaschromatischen Filmen, welche im Vorfeld der Studienführung in Kooperation mit der Firma *AEA Technology*, Braunschweig durchgeführt wurden. Hierbei wurde die spezifische Dosisleistung in Abhängigkeit vom Abstand der zur bestrahlenden Region zur Ballonoberfläche ermittelt. Die Messergebnisse zeigten eine sehr gute Übereinstimmung mit Ergebnissen aus einer Monte Carlo Simulation zur Dosisbestimmung, welche von Michael Stabin (Radiation Internal Dose Information Center, Oak Ridge Institute for Science and

Education) durchgeführt wurden [Stabin 2000]. Die Gewebedosis wurde mit folgender Formel katheterspezifisch berechnet:

4 mm Katheter (OPTA lp 4040S):

$$\text{Für } d < 0,5 \text{ mm: } D[\text{Gy}] = 1,4175 \cdot A[\text{GBq}] / V[\text{ml}] \cdot t[\text{min}] \cdot e^{-1,3821 \cdot d[\text{mm}]}$$

$$\text{Für } d \geq 0,5 \text{ mm: } D[\text{Gy}] = 1,1518 \cdot A[\text{GBq}] / V[\text{ml}] \cdot t[\text{min}] \cdot e^{-0,9669 \cdot d[\text{mm}]}$$

5 mm Katheter (OPTA lp 5040S):

$$\text{Für } d < 0,5 \text{ mm: } D[\text{Gy}] = 1,6642 \cdot A[\text{GBq}] / V[\text{ml}] \cdot t[\text{min}] \cdot e^{-1,2928 \cdot d[\text{mm}]}$$

$$\text{Für } d \geq 0,5 \text{ mm: } D[\text{Gy}] = 1,4096 \cdot A[\text{GBq}] / V[\text{ml}] \cdot t[\text{min}] \cdot e^{-0,9607 \cdot d[\text{mm}]}$$

6 mm Katheter (OPTA lp 6040S):

$$\text{Für } d < 0,5 \text{ mm: } D[\text{Gy}] = 1,8624 \cdot A[\text{GBq}] / V[\text{ml}] \cdot t[\text{min}] \cdot e^{-1,2322 \cdot d[\text{mm}]}$$

$$\text{Für } d \geq 0,5 \text{ mm: } D[\text{Gy}] = 1,6264 \cdot A[\text{GBq}] / V[\text{ml}] \cdot t[\text{min}] \cdot e^{-0,9612 \cdot d[\text{mm}]}$$

D: Dosis im Gewebe

A: Aktivität der Rhenium-188 Lösung

V: Volumen der Rhenium-188 Lösung

T: Bestrahlungszeit

d: Abstand zur Ballonoberfläche

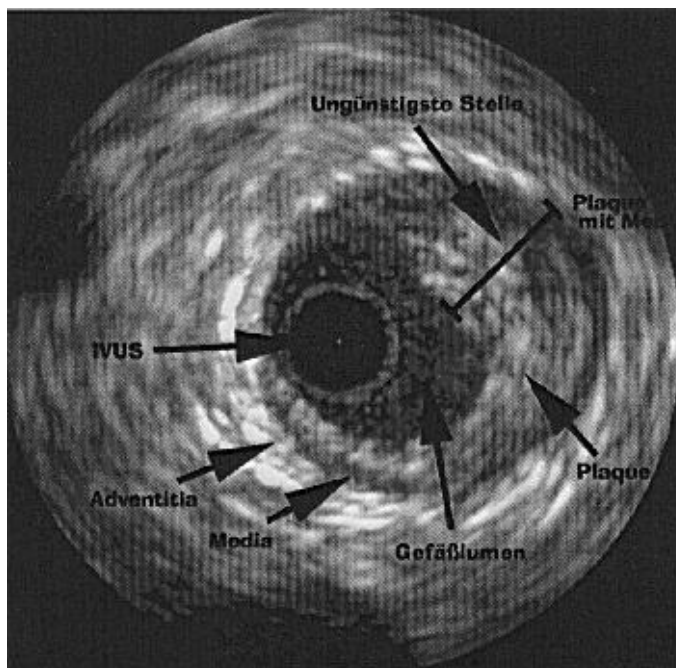


Abb. 4: IVUS Aufnahme mit Darstellung der Gefäßmorphologie. Zentraler IVUS Katheter mit Media, Adventitia, Gefäßlumen, Plaque, Plaque mit Media und Darstellung der ungünstigsten (größter Plaque-durchmesser) Stelle

Die zur Bestrahlung im Gefäß erforderliche Zeit wurde unter der Prämisse berechnet, die allgemeinen Empfehlungen der American Association of Physicists in Medicine (AAPM) bezüglich Dosisangaben und -messungen zu erfüllen [Nath et al. 1999]. Laut dieser Empfehlung soll in einer Tiefe von 0,5 cm in der Gefäßwand eine Dosis von mindestens 8 bis 16 Gray (Gy) erreicht werden. Zur Zeit kann aber keine Dosisobergrenze beziffert werden, es ist jedoch aus der perkutanen Radiotherapie bekannt, dass es nach einer Latenzzeit von 11 bis 18 Jahren bei einer Gesamtdosis von 47 bis 70 Gy zu arteriellen Obstruktionen kommen kann [Bertuch et al. 1988]. Somit war es unser Ziel eine Mindestdosis von 10 Gray am Ort des maximalen Abstandes zwischen Intima und Media zu erreichen. Gleichzeitig durfte die maximale Dosis von 40 Gy am Ort des minimalen Intima-Media Abstandes im Bestrahlungszeitraum nicht überschritten werden. Hierbei konnten die individuellen plaque- und gefäßmorphologischen Besonderheiten der einzelnen Patienten durch die zuvor im Rahmen der IVUS gewonnenen Informationen berücksichtigt werden. Die Patienten wurden somit nicht mit einer Standarddosis bestrahlt, sondern die Bestrahlungsdosis wurde individuell an die vorliegende Plaquemorphologie und Gefäßmorphologie angepasst. Dies wurde anhand des individuellen minimalen Media-Adventitia Abstandes und auch des individuellen maximalen Media-Intima Abstandes bei bekannter Aktivität des Rheniums-188 zum Bestrahlungszeitpunkt die Bestrahlungsdauer berechnet, um oben genannte Dosiswerte zu erreichen.

Um hierbei den Empfehlungen der deutschen Strahlenschutzkommission vom Juli 2001 zu entsprechen [Herrmann 2001], waren während der Intervention sowohl ein fachkundiger Nuklearmediziner als auch ein fachkundiger Medizinphysiker anwesend. Um eventuelle Schäden durch das Rhenium-Perrhenat bei akzidenteller Ballonruptur zu minimieren wurde vor Applikation des Rheniums 188 eine einmalige Dosis von 80 Tropfen (gtt.) bzw. 1400 mg Perchlorat verabreicht [Kotzerke 1998b].

Durch die Verwendung von individuellen Strahlenplaketten, und auch eines Kontaminationsdetektors, mit dessen Hilfe sowohl der behandelnde Arzt als auch das beteiligte Personal nach der Anwendung des Rheniums-188 untersucht wurde, konnte festgestellt werden, ob die Beteiligten einer überhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt waren.

Die bei uns zur Anwendung gekommene Technik der endovaskulären Bestrahlung bestand in der Applikation der flüssigen Strahlungsquelle Rhenium-188-Perrhenat über einen konventionellen PTA Ballon. Bei den hierfür verwendeten Ballons handelte es sich um die Typen *OPTA lp 4040S* (4mm Durchmesser) oder *OPTA lp 5040S* (5mm Durchmesser) oder *OPTA lp 6040S* (6mm Durchmesser) der Firma *CORDIS Medizinische Apparate GmbH*,

Langenfeld, Deutschland mit einem zulässigen Maximaldruck von 10 bar. Die Eignung dieses Ballons zur Rheniumapplikation wurde in einer in-vitro Pilotstudie getestet. Jeder Ballon wurde zunächst vor der Einbringung in den Patienten einer Dichtigkeitsprüfung unterzogen, in deren Rahmen Luft eingespritzt wurde, um eine Leckage auszuschließen und somit eine akzidentelle Inkorporation von Rhenium-188 zu vermeiden. Nach der oben beschriebenen Dilatation der Stenose und der sich daran anschließenden IVUS wurde die flüssige Rhenium-Lösung in den in die formals dilatierte Stenose eingeführten Ballon eingebracht, wobei der Ballondruck den Wert von 3 bar aus Sicherheitsgründen nicht überschreiten durfte (Abb. 5a). Um die oben genannte Mindestdosis zu erreichen bzw. die Höchstdosis nicht zu überschreiten, wurde für die Patienten in Abhängigkeit von der aktuellen Aktivität des Rheniums zum Bestrahlungszeitpunkt, der bekannten Halbwertszeit und der mittels IVUS dokumentierten Plaque- und Gefäßmorphologie eine individuelle Bestrahlungsdauer berechnet (Abb. 3a/b).

Nach Ablauf der Bestrahlungszeit wurde das Rhenium aus dem PTA-Ballon aspiriert und anschließend sowohl der PTA-Ballon als auch der Führungsdraht entfernt (Abb. 5b). Das entfernte Rhenium-Perrhenat wurde zum Abklingen in einen mit Plexiglas und Blei abgeschirmten Behälter verbracht. Anschließend erfolgte eine angiographische Abschlussdokumentation in 2 Ebenen.

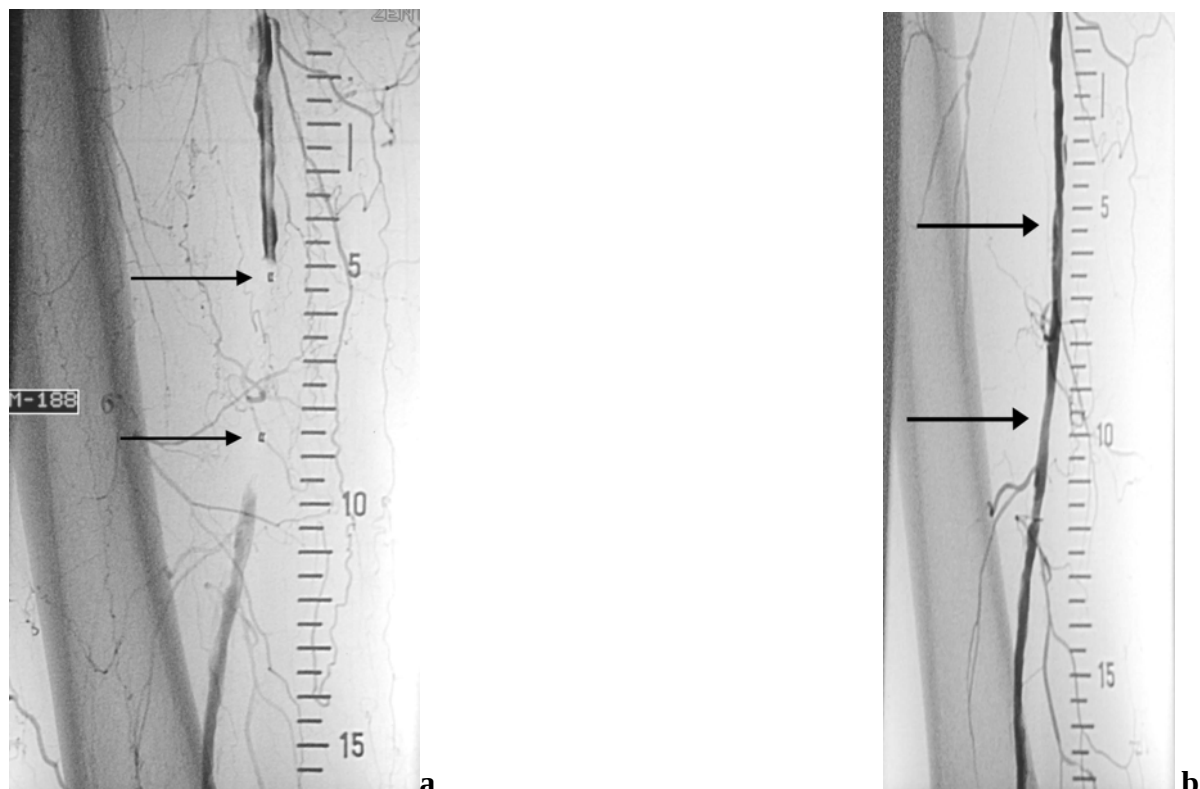


Abb. 5 a, b: A. fem. sup. (a) während Bestrahlung mit Rheniumgefüllten OPTA Ip Ballon 5040S (zwischen den Pfeilmarkierungen; nicht kontrastiert; (b) bestrahlte Region nach Entfernung des Ballons

2.5 Verfahren und Methoden im Rahmen der Nachuntersuchung

2.5.1 Auswertungskriterien

Ziel der Arbeit ist es festzustellen, ob die hohe Restenoserate nach perkutaner transluminaler Angioplastie im femoropoplitealen Stromgebiet bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit durch die zusätzliche Anwendung der endovaskulären Brachytherapie (EVBT) reduziert werden kann. Unter dieser Prämisse wurden die im Rahmen der Nachuntersuchungen erhobenen Daten evaluiert und unter Berücksichtigung nachfolgender, auf eine Restenose hinweisende Parameter, ausgewertet.

- *Ankle-Brachial Index (Dopplerschlussdruckmessung) (ABI)*
- Dopplersonographisch gemessene *Peak Systolic Velocity (PSV)*
- Klinische Erhebung der vom Patienten zurückgelegten Gehstrecke im Vergleich zur jeweiligen Voruntersuchung (direkt nach der Intervention, nach 3 bzw. ø 14,6 Monaten)

Als einfache Screeningmethode zur Feststellung einer möglichen Restenose als Ausgangsbefund sowie zu jedem Follow-Up Zeitpunkt diente uns der mit einem Dopplergerät, Typ *Mini Duplex D900* der Firma *Huntleigh Healthcare*, gemessene *Ankle Brachial Index*. Hierbei wurde der systolische Blutdruck der Arteria tibialis anterior, der Arteria tibialis posterior und der Arteria fibularis im Bereich des Fußrückens und des Malleolus medialis und Malleolus lateralis der behandelten Extremität mit oben genanntem Dopplergerät gemessen. Weiterhin wurde mit selbiger Technik der systolische Blutdruck der Arteria brachialis gemessen. Hierbei wurden systolische Werte höher als 220 nicht in die Kalkulation einbezogen, da sie als verfälschte Werte im Sinne einer Mediasklerose gewertet wurden. Zur Kalkulation des ABIs wurde der Quotient aus dem höchsten im Bereich der Fußarterien erhobenen Wert und dem höheren der an beiden Arteriae brachiales gemessenen Werte gebildet. Als Auslesewert („*Cutoff point*“) für den Verdacht auf eine signifikante Restenose > 50% diente ein Δ ABI von < - 0,15 im Vergleich zum Maximalwert nach PTA.

Als weiterer Parameter, der zur Äußerung des Verdachts auf eine Restenose führte, diente die *Peak Systolic Velocity*. Die PSV, welche der maximalen Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in einem Gefäß entspricht, wurde bei jeder der drei Nachuntersuchungen mit Hilfe eines Ultraschallgerätes im Doppler-Bild gemessen. Hierbei wurde im Rahmen der Nachuntersuchung die *Peak Systolic Velocity* im Bereich der bei der Behandlung dilatierten

Stenose und im prästenotischen Bereich desselben Gefäßes gemessen. Aus den hierbei erhobenen Daten wurde der Quotient PSV Stenose / PSV prästenotisches Gefäß gebildet. Als Auslesewert für den Verdacht auf eine Restenose $> 50\%$ wurde eine lokale Erhöhung der PSV um mindestens 140% (entspricht einem Verhältnis der gemessenen Strömungsgeschwindigkeiten von $\geq 2,4$) gewertet [Ranke et al. 1992].

Der letzte zur Äußerung des Verdachts auf eine Restenose verwendete Parameter war die subjektive Einschätzung des Patienten über die Gehstrecke die von ihm ohne Symptome im Sinne einer Claudicatio intermittens zurückgelegt werden kann. Die Messung der ersten Gehstrecke erfolgte am Tag nach dem Eingriff. Diese wurde mit dem in der 3 Monats- und im Durchschnitt 14,6 Monatsnachuntersuchung erhobenen Wert verglichen. Bei einer Verringerung der ohne Schmerzen im Sinne einer Claudicatio intermittens zurücklegbaren Gehstrecke wurde der Verdacht auf eine Restenose geäußert. Dieser Verdacht wurde auch beim Auftreten eines Ruheschmerzes oder eines Venen Ulcus cruris geäußert.

Konnte bei einem der untersuchten Patienten aufgrund der durch Dopplersonographie oder Duplexsonographie erhobenen Daten ($\Delta\text{ABI} < -0,15$, $\text{PSV} \geq 2,4$) oder einer klinischen Veränderung der Verdacht auf eine Restenose geäußert werden, welche sonographisch nicht klar belegbar war, so wurde bei diesem die Durchführung einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) oder einer CT-Angiographie mit 8-Zeilen CT *Lightspeed* der Firma *General Electrics Healthcare Technologies, Wisconsin, U.S.A* angeordnet, um den geäußerten Verdacht zu verifizieren.

2.5.2 Anamnestisch, klinische und technische Nachuntersuchung

Im Rahmen der Verlaufskontrolle wurde durch klinische Nachuntersuchungen sowie mittels Duplexsonographie und Dopplersonographie festgestellt, inwieweit eine Änderung des Gefäßlumens stattgefunden hat und ob diese Änderung im Sinne einer Restenose verstanden werden konnte. Weiterhin sollten mögliche Komplikationen wie eine Thrombosierung, eine Aneurysmabildung oder auch die Restenosierung der durch PTA traumatisierten Gefäßwand an einem oder an beiden Enden („Candy-Wrapper“) erfasst werden. Ebenfalls sollte festgestellt werden, ob ein Unterschied zwischen der Placebogruppe, deren Gefäßstenose ausschließlich durch eine perkutane transluminale Angioplastie dilatiert worden war, und der Verumgruppe, die unmittelbar nach erfolgter PTA einer endoluminalen Bestrahlung mit Rhenium-188 unterzogen worden war, bestand.

Die Patienten beider Gruppen wurden jeweils dreimal mittels bildgebender Verfahren sowohl doppler- als auch duplexsonographisch und auch klinisch untersucht. Die erste dieser

Untersuchungen fand am Tage der erfolgten perkutanen transluminalen Angioplastie oder erfolgter PTA und anschließender endoluminaler Bestrahlung mit Rhenium-188 statt. Die zweite und dritte Nachuntersuchung erfolgten jeweils drei bzw. durchschnittlich 14,6 Monate nach dem Eingriff.

Bei Verdacht auf eine sonographisch nicht oder nur fraglich nachweisbare Restenose (klinisch, $PSV \geq 2,4$, $\Delta ABI < -0,15$) wurde bei den betreffenden Patienten eine DSA oder eine CT-Angiographie mit oben genanntem Gerät durchgeführt, um den Verdacht zu verifizieren.

Im Rahmen der ersten Untersuchungen wurden die Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Anlage 1) nach ihrem aktuellen Befinden befragt und dabei gebeten, dieses mit dem Befinden vor dem Eingriff zu vergleichen. Weiterhin wurden sie befragt, welche Gehstrecke sie ohne Schmerzen im Sinne einer Claudicatio intermittens zurücklegen könnten. Zusätzlich wurde festgehalten, ob im Anschluss an die Behandlung die Gerinnungsmedikation rezeptiert und eingenommen worden war. Des weiteren wurde nach anderen Eingriffen oder Erkrankungen gefragt und die betroffene Extremität klinisch untersucht.

An diesen anamnestischen und klinischen Teil schloss sich unmittelbar die Untersuchung mittels eines Sonographiegerätes vom Typ *Sonoline Elegra* (Siemens, Erlangen) mit einem 7.5L40/7.2 Linearschallkopf (7,5 MHz) oder einem 5.0C50/5.5 Curvedarray Schallkopf (5 MHz) an. Hierbei wurde zur Ultraschalluntersuchung des in Rücken- oder Bauchlage liegenden Patienten (je nach Stenoselokalisation), die Stelle im femoropoplitealen Gefäßverlauf aufgesucht, die im Rahmen der Intervention als Stenoselokalisation erfasst und anschließend dilatiert worden war. Zur Orientierung wurde der im Rahmen der Angiographie dokumentierte Abstand der Stenoselokalisation zum Kniegelenkspalt mit einem röntgendichten Lineal vermessen. Nach Darstellung des Gefäßes an dieser Stelle wurde initial untersucht, ob im Bereich der dilatierten Stenose ein Hämatom, ein Aneurysma oder eine arterio-venöse Fistel vorzufinden war. In der weiteren Ultraschalluntersuchung wurde das Gefäßlumen an der Stelle der Stenose dargestellt, das Gefäßlumen an dieser Stelle vermessen und das B-Bild ausgedruckt. Weiterhin wurde an der Stenoselokalisation die Gefäßdicke und die Dicke des Plaques im B-Bild vermessen und der entsprechende Bildausschnitt ausgedruckt. Ein Plaque wurde als Bereich definiert, der entweder verkalkt ist und/oder in das Gefäßlumen hineinreicht. Zusätzlich wurde an der Dopplerkurve an selbiger Lokalisation die höchste Strömungsgeschwindigkeit des Blutes (*Peak systolic velocity*) gemessen und auch dieses zur Auswertung ausgedruckt. Anschließend wurden sowohl Gefäßlumen als auch *Peak*

systolic velocity (PSV) im prästenotischen gesunden Gefäßverlauf gemessen und auch hier wiederum das jeweilige Ergebnis sowohl als Absolutwert als auch als Ultraschallbild der entsprechenden Lokalisation dokumentiert und durch einen Ausdruck festgehalten.

Im Anschluss an diese Ultraschalluntersuchung wurden an der behandelten Extremität mittels des *Mini Duplex D900* der Firma *Huntleigh Healthcare Bedfordshire, Großbritannien* die Dopplerdrücke der Arteria tibialis anterior, der Arteria tibialis posterior und der Arteria fibularis im Bereich des Fußrückens und des Malleolus medialis und lateralis vermessen. Zusätzlich wurde der Dopplerdruck der oberen Extremität im Bereich der Arteriae brachiales erfasst. Die Dopplermessung des Blutdrucks erfolgte nach mindestens 15-minütiger Lagerung der Patienten in liegender Position. Die gesammelten Daten wurden auf dem Fragebogen dokumentiert und die Ausdrücke beigelegt.

Den Patienten wurde im Anschluss an die Untersuchung empfohlen, während des gesamten Zeitraums der Nachuntersuchungen auf eine kontinuierliche Einnahme der gerinnungshemmenden Substanzen (Clopidogrel 75mg/d und ASS 100mg/d) zu achten, um das Thromboserisiko und somit das Restenoserisiko zu minimieren.

Drei Monate post Interventionem wurden die Patienten zur zweiten Nachuntersuchung in das Augsburger Klinikum bestellt. In dem der Untersuchung vorangehenden Gespräch wurde die Entwicklung der Klinik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erfragt und diese mit den Aussagen der Erstuntersuchung verglichen. Besondere Beachtung fand, ob der Patient eine subjektive Verbesserung seiner Leistungsfähigkeit beim Zurücklegen längerer Strecken verspürte und gleichzeitig die absolute Strecke erfragt, welche der Patient ohne Symptome im Sinne einer Claudicatio intermittens zurücklegen konnte. Zusätzlich wurde in diesem anamnestischen Teil ermittelt, ob die regelmäßige Einnahme der Gerinnungsmedikation bis zu diesem Zeitpunkt erfolgt sei, und im Falle einer positiven Antwort der Name der entsprechenden Produkte erfragt. Gegebenenfalls wurde bei Vorliegen einer wiederholten Intervention diese zusätzlich festgehalten. Nach Erhebung dieser Daten wurde die weitere Untersuchung entsprechend des bereits in der ersten Nachuntersuchung verwendeten Protokolls durchgeführt. Bei Verdacht auf Restenose aufgrund der klinischen Symptomatik, eines PSV-Wertes von $\geq 2,4$ oder einem $\Delta \text{ABI} < -0,15$ welche sonographisch in der farbkodierten Dopplersonographie nicht oder nur fraglich nachweisbar war, wurde hier eine DSA oder eine CT-Angiographie mit dem 8-Zeilen CT durchgeführt, um den Verdacht zu verifizieren.

Zwölf Monate post Interventionem erfolgte die dritte und somit abschließende Nachuntersuchung, welche sowohl was den anamnestischen Teil als auch den

Untersuchungsteil anbelangt der zweiten Nachuntersuchung entsprach. Hierbei sollte nochmals festgestellt werden, ob bei den Patienten im Verlauf des Zeitraums der Nachuntersuchungen eine Restenose aufgetreten sei und ob dabei ein signifikanter Unterschied in der Restenosehäufigkeit zwischen Verum- und Placebopatienten bestehe. Auch hier bestand bei nicht eindeutigem Verdacht auf eine Restenose die Indikation zu einer DSA oder einer CT-Angiographie.

3. Ergebnisse

Unter Berücksichtigung dieser Studienkriterien war es geplant, 63 Patienten je Gruppe in die Studie aufzunehmen. Initial wurde hierbei eine Randomisierungsliste erstellt und bei Ausfall eines Patienten der jeweils nächste, die Studienkriterien erfüllende Patient der Verum- bzw. Placebogruppe, in die Studie aufgenommen. Aufgrund von Lieferschwierigkeiten, das Rhenium-188 betreffend, wurden letztlich primär 28 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen drei sowohl in der rechten als auch in der linken unteren Extremität eine Stenose im Sinne der Studienkriterien aufwiesen. Da Stenosen der Patienten, welche diese in beiden unteren Extremitäten zeigten, jeweils gesondert untersucht und therapiert wurden, ergab sich letztlich eine Fallzahl von 31 Stenosen bei 28 Patienten. Von den 31 initial in die Studie zur weiteren Untersuchung aufgenommen Stenosen wurden durch Randomisierung 15 der Verumgruppe und 16 der Placebogruppe zugeordnet.

Letztlich konnten 18 Fälle weiter verfolgt werden, da in 11 Fällen Ausschlussgründe die weitere Teilnahme unmöglich machten und in weiteren zwei Fällen die teilnehmenden Patienten in Verläufe der Nachuntersuchungszeit verstarben.

Von den ausgeschlossenen 11 Fällen wurden 3 aufgrund von im Rahmen der Interventionsangiographie festgestellten Verschlüssen der Arteria femoralis superficialis (2cm – 15cm lang) und ein Fall aufgrund eines Verschlusses der Arteria poplitea ausgeschlossen, in zwei Fällen führten signifikante Stenosen ($> 30\%$) nach PTA zum Ausschluss. In einem weiteren Fall wurde die Teilnahme seitens der behandelnden Klinik aufgrund septischer Komplikationen des Patienten und daraus resultierender Amputation des Vorfußes abgesagt. Bei den Gründen für den Ausschluss vier weiterer Fälle aus der Studie, handelte es sich bei einem Fall um disziplinarische Probleme, der zweite erlitt 2 Tage vor der geplanten Intervention einen Oberschenkelhalsbruch, bei dem dritten handelte es sich um einen technischen Versager aufgrund einer zu niedrig gelieferten Rheniumkonzentration bei einer zu langen notwendigen Bestrahlungszeit, im vierten Fall musste die Bestrahlung aufgrund auftretender Schmerzen abgebrochen werden.

Somit standen nur 17 Patienten mit 18 Stenosen im Stromgebiet der Arteria femoralis superficialis und der Arteria poplitea für eine vollständige Auswertung zur Verfügung, wobei 7 stenosierte Gefäßabschnitte der Verumgruppe und 11 der Placebogruppe zugehörten.

3.1 Demographische Daten

Die 17 verbliebenen Patienten, darunter 8 Frauen und 9 Männer, bei einer Fallzahl von insgesamt 18 Gefäßen, waren folgendermaßen in eine Verum- und eine Placebogruppe unterteilt: Sieben Patienten wurden der Verumgruppe zugeteilt, 10 Patienten (11 Gefäße) wurden der Placebogruppe zugeteilt. Bei den 7 in der Verumgruppe befindlichen Patienten handelte es sich um 2 Frauen und 5 Männer. Das Alter der Patienten in dieser Gruppe lag zwischen 59,5 und 95,1 Jahren, das mittlere Alter betrug hier 73,0 Jahre (Median: 71,9).

In der Placebogruppe befanden sich 6 Frauen und 4 Männer. Das Alter der in dieser Gruppe befindlichen Patienten lag zwischen 71,6 und 85,2 Jahren, wobei das mittlere Alter hier 76,8 Jahre betrug (Median: 75,6).

Sowohl die Patienten der Verumgruppe, als auch die der Placebogruppe wiesen vor der durchgeführten perkutanen transluminalen Angioplastie eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Grad IIb oder höher auf, wobei 8 Patienten eine pAVK Grad IIb, 4 Patienten eine pAVK Grad III und 5 Patienten eine pAVK IV. Grades aufwiesen. Die Dauer der Erkrankung erstreckte sich zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 2 Monaten bis hin zu 96 Monaten ($\bar{x}$ 25,8 Monate). Weiterhin wies das Patientengut eine Reihe von Gefäßrisikofaktoren auf. Bei 16 der Patienten lag ein Hypertonus vor, davon bei 7/7 in der Verumgruppe (100%) und 9/10 in der Kontrollgruppe (90,0%). Jeweils 5 Patienten in beiden Gruppen (Toto, Verum, Placebo: 58,8%, 71,4%, 50,0%) wiesen einen langjährigen Nikotinabusus auf oder hatten erst vor kurzem selbigen eingestellt. Jeweils zwei Patienten aus beiden Gruppen (T:23,5%, V:28,6%, P:20,0%) litten an Adipositas, 7 litten an Hyperlipoproteinämie, wobei 2 der Verumgruppe und 5 der Kontrollgruppe entstammten (T:41,2%, V:28,6%, P:50,0%). Sieben Patienten litten an einem Typ II Diabetes, davon 2 in der Verumgruppe und 5 in der Kontrollgruppe (T:41,2%, V:28,6%, V:50,0%). Bei keinem der Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung eine terminale Niereninsuffizienz vor. Weiterhin wurde anamnestisch erhoben, ob neben diesen Gefäßrisikofaktoren kardiale oder zerebrale Ereignisse bei dem Patientengut vorlagen. Hierbei ergab sich für die kardialen Ereignisse, dass bei 3 Patienten, davon einem aus der Verumgruppe und 2 aus der Placebogruppe (T:17,6%, V:14,3%, P:20%) eine Herzinsuffizienz vorlag. Bei 6 Patienten lag eine koronare Herzkrankheit vor, wobei 1 Patient der Verumgruppe und 5 Patienten der Placebogruppe entstammten (T:35,3%, V:14,3%, P:50,0%). Bei 3 Patienten lag ein Zustand post Myokardinfarkt vor, wobei hierbei 1 Patient der Placebogruppe und 2 Patienten der Verumgruppe entstammten (T:17,6%, V:28,3%, P:10,0%). Zwei Patienten zeigten

Rhythmusstörungen (T:11,8%, V:14,3%, P:10,0%) und bei einem Patienten der Verumgruppe lag eine linksventrikuläre Hypertrophie vor (T:5,9%, V:14,3%, P:0%).

Bei der Betrachtung der zerebralen Ereignisse ließ sich feststellen, dass bei 3 Patienten anamnestisch ein ischämischer Insult vorlag, wobei hier 1 Patient der Verumgruppe und 2 Patienten der Placebogruppe entstammten (T:17,6%, V:14,3%, P:20%). Ein Patient der Placebogruppe zeigte anamnestisch eine Amaurosis fugax (T:5,9%, V:0%, P:10,0%). Weiterhin lag bei einem Patienten der Placebogruppe eine Stenose der Arteria Carotis interna (ACI) vor (T:5,9%, V:0%; P: 10%).

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten mussten sich, nach ausführlicher Aufklärung, vor Beginn der Studie schriftlich mit der Teilnahme einverstanden erklären.

Tab. 1 Demographische Daten und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zahl der teilnehmenden Patienten	17 (18 Gefäße)
Geschlecht	
weiblich	8 (9 Gefäße)
männlich	9
Mittleres Alter Verumgruppe	73,0 (59,5 – 95,1)
Mittleres Alter Placebogruppe	76,8 (71,6 – 85,2)
Kardiovaskuläre Risiken	
Hypertonie	16
Nikotinabusus	10
Adipositas	4
Hyperlipoproteinämie	7
Diabetes II	7
Myokardinfarkte	3
Grad der pAVK (nach Fontaine)	
Fontaine IIb	8
Fontaine III	4 (5 Gefäße)
Fontaine IV	5

3.2 Verumgruppe

In der aus 7 Fällen bestehenden Verumgruppe wurde im Rahmen der unter Punkt 2.3 beschriebenen Ballondilatation 3 Patienten zusätzlich zu der später mit Rhenium-188 bestrahlten Stenose Lokalisation eine weitere Stenose durch eine PTA dilatiert. Bei einem Patienten erfolgte dies an zwei weiteren Stenose Lokalisationen, ein weiterer Patient wurde an drei zusätzlichen Stenose Lokalisationen dilatiert. Diese zusätzlich erfolgten Dilatationen wurden nicht bestrahlt, so dass jeder der Verumpatienten nur an einer Stenose Lokalisation sowohl mittels PTA dilatiert als auch bestrahlt wurde. Somit erfolgte in 7 der 18 Fälle, wie oben beschrieben, direkt im Anschluss an die perkutane transluminale Angioplastie eine Bestrahlung mit Rhenium-188.

Mittlere Rhenium-188 Aktivität zum Bestrahlungszeitpunkt	3684 MBq/ml
Mittlere Dosis in einem Ballon-Intima Abstand von 0,2 mm	57 Gy
Mittlere Dosis am Ort des geringsten Ballon-Media Abstandes (ø 0,81 mm)	28,7 Gy
Mittlere Dosis am Ort des größten Ballon-Media Abstandes (ø 1,9 mm)	10 Gy
Mittlere Dosis in einem Standard Abstand von 2 mm	9,2 Gy

Tab. 2
Dosis in zunehmendem
Abstand vom PTA-Ballon

Die behandelten Stenosen lagen in 2 der Fälle im Gefäßverlauf der linken, in 5 Fällen im Verlauf der rechten unteren Extremität, wobei die genaue Lokalisation im Bereich der Arteria poplitea und der Arteria femoralis superficialis von 1 cm distal bis zu 23 cm proximal des Kniegelenkspaltes zu finden war. Die durchschnittliche Länge der Stenose lag bei 14,1 mm (6 mm - 26 mm; Median: 12 mm).

Der angiographisch messbare Stenosegrad vor PTA der Stenose, welche im Anschluß bestrahlt wurde, lag zwischen 70 und 96% ($84,7\% \pm 14,1\%$), während der Stenosegrad nach PTA zwischen 14 und 30% ($21,0\% \pm 33\%$) lag.

Nach erfolgter PTA und vor Durchführung der Brachytherapie mit Rhenium-188 wurden die Patienten mit Hilfe des intravaskulären Ultraschalls untersucht. Die hierbei erhobenen IVUS

Daten weisen eine maximale innere Weite der Stenose von 3,8 mm bis 5,7 mm ($\emptyset$ 4,6 mm; Median: 4,8 mm) und eine minimale Stenoseweite von 3,1 mm bis 4,0 mm ($\emptyset$ 3,6 mm; Median: 3,6 mm) auf, wobei die maximale Plaquedicke im Bereich der Stenose 1,8 mm bis 2,2 mm ($\emptyset$ 1,9 mm; Median: 1,80 mm) und die minimale Plaquedicke im Bereich der Stenose 0,6 – 1,2 mm ($\emptyset$ 0,8 mm; Median: 0,7 mm) betrug. In 5 der 7 Fälle (71,4%) zeigte die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung eine Dissektion nach erfolgter PTA, während die angiographisch gemessene Dissektionsrate bei 42,9% (3 der 7 Fälle) lag. Weitere Komplikationen traten dadurch nicht auf. Die nach erfolgreicher erster PTA im Rahmen der intravaskulären Ultraschalluntersuchung gemessene Lumenfläche (innerste, fast echofreie Zone um den IVUS-Katheter) betrug durchschnittlich 15,5 mm² (11,3 mm² -19,5 mm²; Median: 15,6 mm²), während die Fläche des Gefäßes (definiert durch die Lamina elastica externa) zwischen 31,4 mm² und 47,8 mm² lag ($\emptyset$ 39,9 mm²; Median: 40,7 mm²). Dies entspricht einer durchschnittlichen Lumenfläche von 38,9% der Gefäßfläche (29,5 – 49,7%; Median: 40,7%) im Bereich des dilatierten Gefäßabschnittes. (Patientenbezogene individuelle Daten Verumgruppe: siehe Anlage 2)

Tab. 3 Lumen- und Gefäßfläche der Verumpatienten in cm² direkt nach erfolgter PTA. Die roten Felder entsprechen den Verumpatienten mit einer Restenose; P=Patient

	P 1	P 2	P 3	P 4	P 5	P 6	P 7
Lumenarea (LA)	13,1	15,6	17,5	18,9	12,5	11,3	19,5
Gefäßarea (GA)	39,3	31,4	40,7	41,7	42,2	36,5	47,8
Anteil LA an GA	33,3	49,7	43,1	45,2	29,5	31	40,7

Im Rahmen der endovaskulären Brachytherapie betrug der kleinste Abstand (Intima-Media-Abstand) zwischen der im Ballon befindlichen Strahlungsquelle und der Gefäßmedia durchschnittlich 0,81 mm (0,6 – 1,2 mm), der größte Abstand (Media-Adventitia-Abstand) zwischen Strahlungsquelle und Gefäßmedia betrug im Schnitt 1,9 mm (1,8 – 2,2 mm). Die durchschnittliche Dosis am Ort des geringsten Ballon-Media Abstandes betrug 28,7 Gy (21,6 – 31,7 Gy), die am Ort des maximalen Abstandes 10 Gy (10 – 10 Gy). In einem Abstand von 2 mm zur Strahlungsquelle wurde eine durchschnittliche Dosis von 9,2 Gy gemessen (8,3 – 12,1 Gy), während in einem Abstand von 0,2 mm zur Strahlungsquelle eine Dosis von durchschnittlich 57,0 Gy gemessen wurde (50,5 – 75,5 Gy) (Tab. 2). (Individuelle Bestrahlungsdaten: siehe Anlage 4)

Die Bestrahlungszeit lag im Durchschnitt bei 14 Minuten und 2 Sekunden (7:07 min - 26:14 min) und die durchschnittliche Aktivität des Rheniums zum Bestrahlungszeitpunkt bei 3683,6 MBq/ml (1524,26 – 5643,09; Median: 3834,8). Durch die Verwendung von individuellen Strahlenplaketten und eines Kontaminationsdetektors, mit dessen Hilfe der behandelnde Arzt und das beteiligte Personal nach der Anwendung des Rheniums-188 untersucht wurden, konnte sichergestellt werden, dass keiner der Beteiligten einer überhöhten Dosis ausgesetzt wurde.

Nach erfolgter PTA und endovaskulärer Brachytherapie wurden 3 der 7 Verumfälle (42,9%) vollheparinisiert, einer für 48 Stunden und zwei für 24 Stunden. In 6 der 7 Fälle (85,7%) wurde auch im Verlauf des Nachuntersuchungszeitraums von durchschnittlich 15,09 Monaten ununterbrochen eine Gerinnungsmedikation (Iscover[®]/Plavix[®] 75mg/die und ASS 100/die) eingenommen. Bei einem Patienten wurde die Gerinnungsmedikation für einige Monate abgesetzt, zum Zeitpunkt der dritten Nachuntersuchung aber wieder regelmäßig eingenommen. Eine Thrombosierung trat bei keinem der Patienten auf.

Der im Rahmen der Nachuntersuchungen erhobene durchschnittliche ABI-Wert, welcher dopplersonographisch gemessen wurde, lag bei 0,95 (0,71 - 1,17; Median: 0,96), der durchschnittliche PSV-Wert lag hierbei zwischen 1,20 und 2,16 (Durchschnitt: 1,62; Median: 1,59). Die durchschnittliche Gehstrecke lag bei 359,60 Metern (0 - 1000 m; Median: 400 m). Die durchschnittliche Stenoseweite lag im Verlauf der Nachuntersuchungen, gemessen mittels perkutanem Ultraschall, bei 3,49 mm (1,7 mm - 4,9 mm; Median: 3,80 mm) und somit unter der mit IVUS gemessenen minimalen Stenoseweite von durchschnittlich 3,6 mm. Dies spricht für eine geringgradige Reduktion nach erfolgter Bestrahlung. Hierbei reduzierte sich die Gefäßweite von der 1. bis zur 3. Nachuntersuchung um durchschnittlich 1,10 mm (24,64% ± 16,55%; Median: 27,57%). Die individuelle Reduktion der Gefäßweite lag zwischen 0% und 41,38%. (Patientenbezogene individuelle Daten Verumgruppe: siehe Anlage 2)

Nach Auswertung der Daten der Verumpatienten mit Hilfe der Studienkriterien zur Definition einer Restenose musste in 2 Fällen dieser Gruppe der Verdacht auf eine Restenose geäußert werden. In einem Fall war post PTA für 24 Stunden vollheparinisiert und während des gesamten Nachuntersuchungszeitraums eine kontinuierliche Gerinnungsmedikation eingenommen worden. Im zweiten Fall war nach erfolgter PTA keine Vollheparinisierung gegeben und weiterhin die Gerinnungsmedikation in der *Follow-Up* Periode zeitweise abgesetzt worden. Angiographisch lies sich in keinem der beiden Fälle eine Dissektion feststellen, während im IVUS bei beiden eine Dissektion nachweisbar war. In einem der 2 Fälle wurde bereits im Rahmen der primär erfolgten Ballondilatation eine weitere Stenose

dilatiert, während es sich bei dem zweiten Restenosepatienten um eine singuläre Stenose im femoropoplitealen Stromgebiet handelte. Während es in einem Fall möglich war die restenosierte Stelle sonographisch sicher darzustellen, wurde im zweiten Fall, bei unsicherem sonographischen Befund, die Restenosierung mittels CT-Angiographie dargestellt (Abb. 6) und der geäußerte Verdacht hierdurch bestätigt.

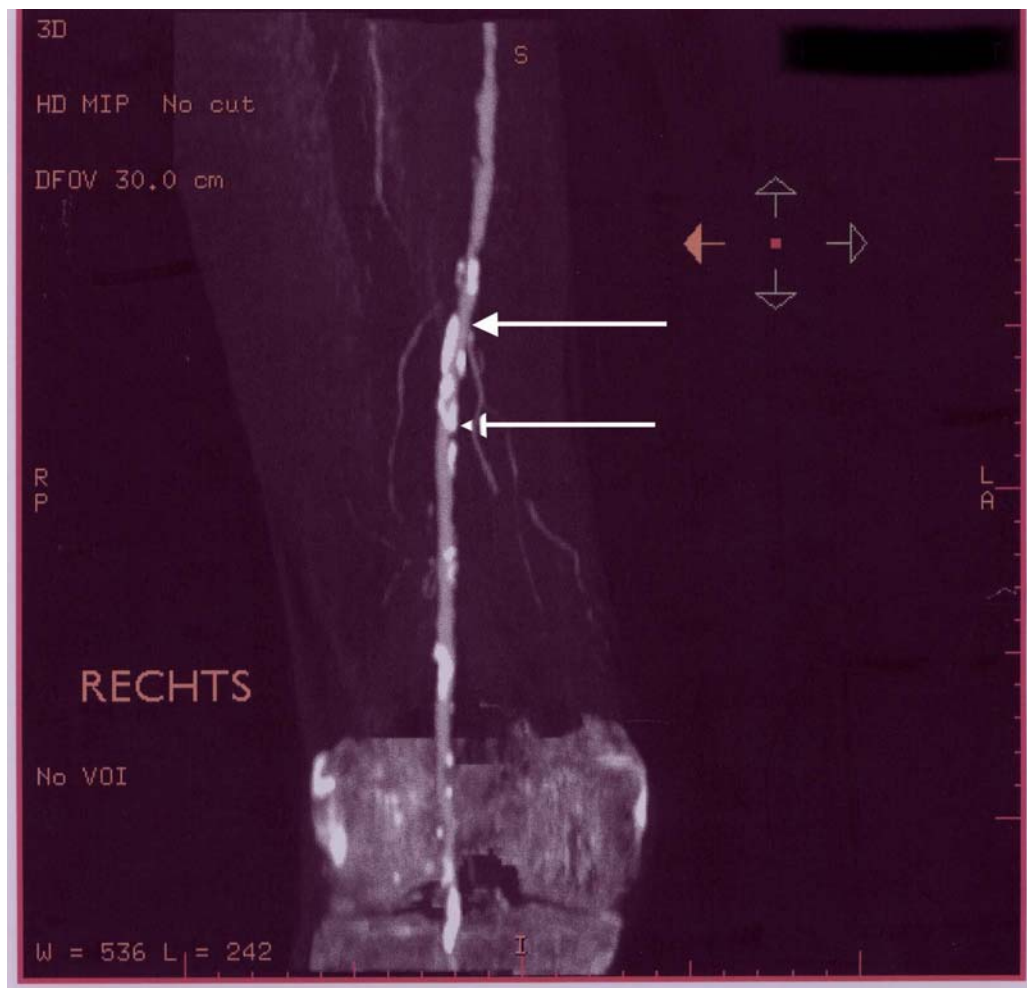
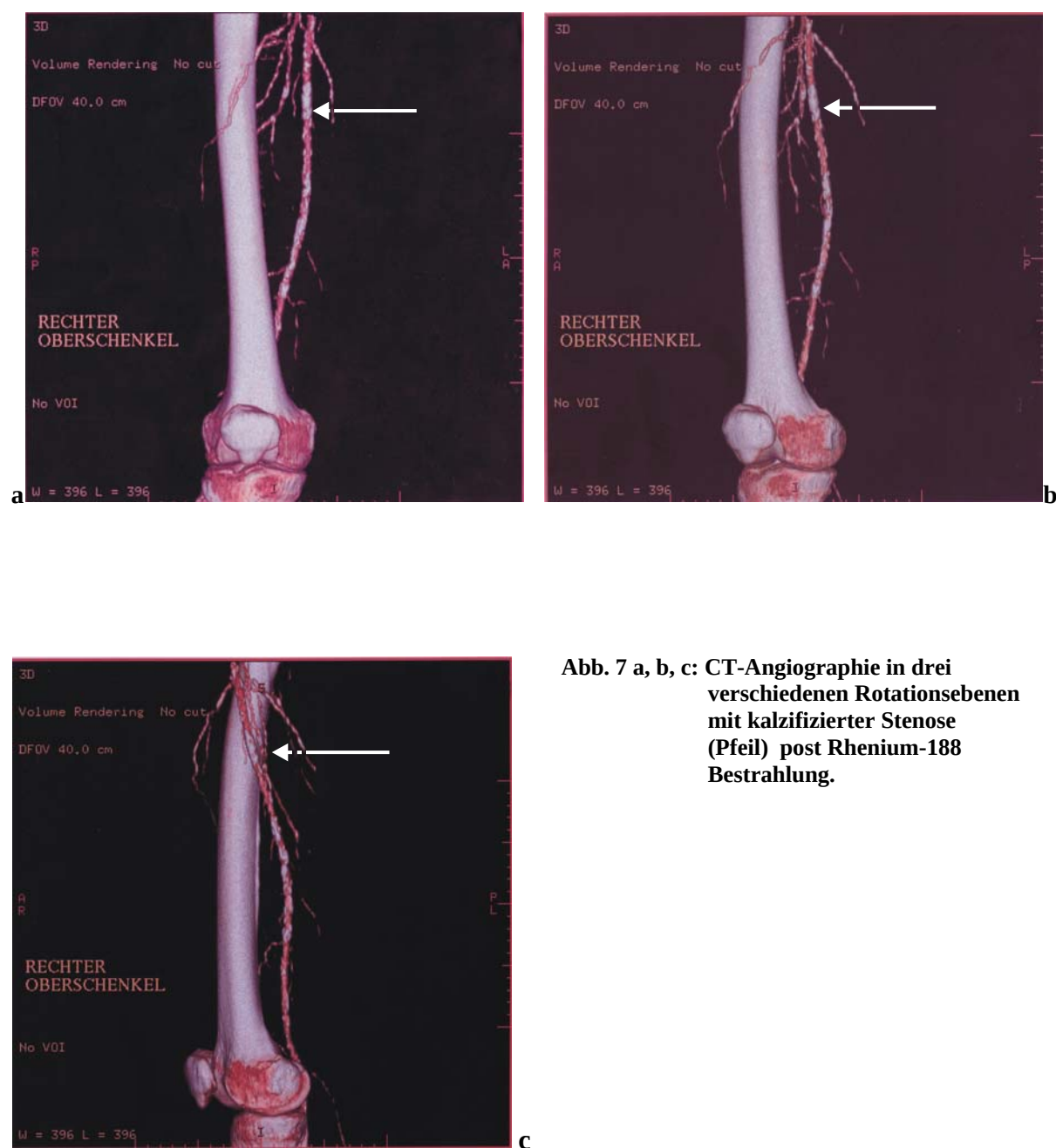


Abb. 6: CT-Angiographie zur Darstellung einer kalzifizierten Restenose (begrenzt durch Pfeile proximal u. distal) im Verlauf der Nachuntersuchung.

Bei einem weiteren Patienten wurde bei einer Thrombosierung der Arteria femoralis superficialis der nicht behandelten Extremität im Rahmen der Behandlung eine CT-Angiographie der behandelten Extremität angefertigt, in der sich distal des mit PTA und Rhenium-188 behandelten Bereichs eine Verengung im Sinne einer kalzifizierten Stenosierung zeigte (Abb. 7 a, b, c; Abb. 8).



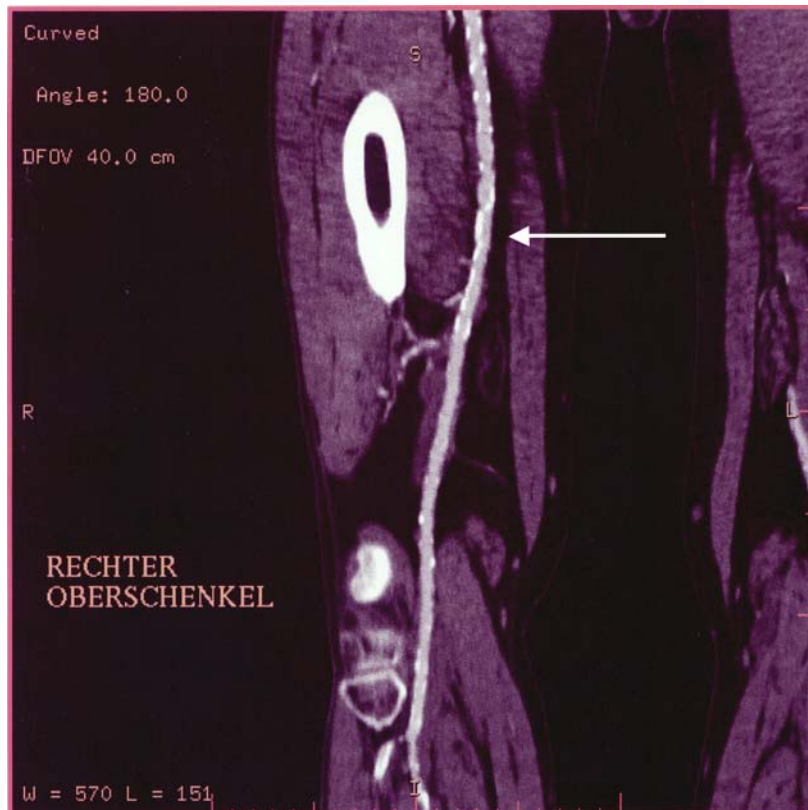


Abb. 8: CT-Aufnahme der in Abb. 7 dargestellten kalzifizierten Stenose

3.3 Placebogruppe

Bei der aus 11 Fällen bestehenden Placebogruppe erfolgte zusätzlich zu der PTA an der im Verlauf der Nachuntersuchungen weiter beobachteten Stenoselokalisierung bei einem Patienten eine weitere PTA und bei zwei Patienten zwei weitere PTAs. Die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung erfolgte auch hier unmittelbar nach beendeter perkutaner transluminaler Angioplastie. Hierbei wurden die Stenoselokalisierungen in die IVUS einbezogen, die auch im Verlaufe der Nachuntersuchung weiter einer Beobachtung unterlagen. Bei 6 der behandelten Stenosen lag diese im Gefäßverlauf der rechten, bei 5 im Verlauf der linken unteren Extremität, wobei die genaue Lokalisation im Bereich der Arteria poplitea und der Arteria femoralis superficialis von 1 cm distal bis zu 29 cm proximal des Kniegelenkspaltes zu finden war und die durchschnittliche Länge der Stenose bei 14,0 mm (7 - 30 mm; Median: 12 mm) lag.

Der auch bei der Placebogruppe angiographisch erhobene Stenosegrad vor PTA lag bei durchschnittlich $90,5\% \pm 10,6\%$ (70 - 99%), während der Stenosegrad nach PTA bei durchschnittlich $18\% \pm 58,1\%$ (0 und 30 %) lag.

Die erhobenen IVUS Daten zeigen eine maximale Stenoseweite von 3,7 mm bis 5,6 mm ($\varnothing$ 4,7 mm; Median: 4,7 mm), während die minimale Stenoseweite bei 2,5 mm bis 4,9 mm ($\varnothing$ 3,7

mm; Median: 3,8 mm) lag. Die maximale Plaquedicke innerhalb dieser Gruppe reichte von 1,4 mm bis 2,5 mm ($\emptyset$ 1,9 mm; Median: 1,9 mm), die minimale Plaquedicke im Bereich der Stenose reichte von 0,4 mm bis zu 1,3 mm ($\emptyset$ 0,8 mm; Median: 0,8 mm).

In 9 der 11 Fälle (81,8%) wies die IVUS eine Dissektion nach erfolgter PTA auf, während angiographisch eine Dissektionsrate von 63,6% (7 der 11 Fälle) festzustellen war. Bei einem Patienten trat nach erfolgter PTA eine Embolisation der Arteria fibularis anterior auf, welche durch die Gabe von 8mg rtPA erfolgreich lysiert wurde. Die nach erfolgreicher erster PTA, im Rahmen der intravaskulären Ultraschalluntersuchung, gemessene Lumenfläche betrug durchschnittlich $14,7 \text{ mm}^2$ ($9,9 \text{ mm}^2 - 19,4 \text{ mm}^2$; Median: $13,9 \text{ mm}^2$), während die Fläche des Gefäßes bei durchschnittlich $39,8 \text{ mm}^2$ ($29,2 \text{ mm}^2 - 56,2 \text{ mm}^2$; Median: $39,7 \text{ mm}^2$) lag. Dies entspricht einer durchschnittlichen Lumenfläche von 37,1% der Gefäßfläche (24,7 - 49%; Median: 36,1%). (Patientenbezogene individuelle Daten Placebogruppe: siehe Anlage 3)

Nach erfolgter PTA wurden 3 der 11 Fälle (27,3%) für jeweils 24 Stunden vollheparinisiert, bei allen wurde auch im Verlauf des Nachuntersuchungszeitraums von durchschnittlich 14,25 Monaten ununterbrochen eine Gerinnungsmedikation (ASS 100mg/die und Iscover[®]/Plavix[®] 75mg/die) eingenommen.

Der im Rahmen der Nachuntersuchungen nach drei bzw. 14,25 Monaten erhobene durchschnittliche ABI-Wert, welcher dopplersonographisch gemessen wurde, lag bei 0,85 (0,56 - 1,47; Median: 0,81), der durchschnittliche PSV-Wert lag hierbei zwischen 0,50 und 3,08 (Durchschnitt: 1,63; Median: 1,50). Die durchschnittliche Gehstrecke lag bei 502,25 Metern (0 - 1000 m).

Die durchschnittliche Stenoseweite lag im Verlauf des Nachuntersuchungszeitraums von 14,25 Monaten, gemessen mittels perkutanem Ultraschall, bei 3,21 mm (1,8 – 4,5 mm; Median: 3,1 mm) und lag somit deutlich unter dem mit IVUS gemessenen minimalen Stenoseweite von durchschnittlich 3,7 mm was für eine deutliche Reduktion der Stenoseweite spricht. Hierbei reduzierte sich die Gefäßweite von der 1. bis zur 3. Nachuntersuchung um durchschnittlich 1,37 mm ($25,28\% \pm 21,25\%$; Median: 29,87%). Die individuelle Reduktion der Gefäßweite lag zwischen 0% und 59,09%. (Patientenbezogene individuelle Daten Placebogruppe: siehe Anlage 3).

Innerhalb der Placebogruppe wurde in 5 Fällen aufgrund der Klinik bzw. der Restenosekriterien eine Restenose diagnostiziert, dies entspricht 45,5% dieser Gruppe, wobei nur einer dieser Fälle (20%) direkt post PTA für 24 Stunden vollheparinisiert worden war, und die gesamte Gruppe, wie bereits weiter oben im Text beschrieben, im Verlauf der Nachuntersuchungen kontinuierlich gerinnungsaktive Substanzen eingenommen hatte.

Sowohl angiographisch als auch im IVUS ließ sich in 3 der 5 sonographisch bestätigten Restenosefälle direkt nach erfolgter PTA eine Dissektion feststellen. Bei 2 der 5 Restenosepatienten mussten bereits im Rahmen der initial durchgeführten Ballondilatation gleichzeitige weitere Stenosen dilatiert werden.

3.4 Vergleich der beiden Gruppen unmittelbar nach perkutaner transluminaler Angioplastie und drei beziehungsweise durchschnittlich 14,6 Monate danach

Der Vergleich der beiden Gruppen zeigt, dass beide Gruppen in Bezug auf Stenosenlänge, Stenosegrad vor und nach PTA, durchschnittliche maximale und minimale Stenoseweite, Plaquedicke, Anteil der Lumenfläche an der Gefäßfläche und Einnahme der Gerinnungsmedikation eine sehr ähnliche Datenlage aufzeigen. Sowohl die IVUS Untersuchung direkt post PTA als auch die Ergebnisse der Nachuntersuchungsphase sind in beiden Gruppen weitgehend ähnlich.

Deutliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen sowohl bei der Dissektionsrate post PTA, als auch beim Vergleich der im Rahmen der Nachuntersuchungen gemessenen Stenoseweiten mit den bei der IVUS Untersuchung erhobenen Stenoseweiten. Darüber hinaus besteht eine Diskrepanz betreffend der Restenoserate bei beiden Gruppen.

Die kumulative Dissektionsrate der Verum- und Placebogruppe post PTA zeigt in der Angiographie einen Prozentsatz von 55,6% (10 Dissektionen) und im IVUS einen Prozentsatz von 77,8% (14 Dissektionen). Vergleicht man die Abhängigkeit einer Restenose von einer in der Angiographie oder in der IVUS vorhandenen Dissektion lässt sich feststellen, dass in den Fällen ohne eine vorhandene Restenose 63,6% in der Angiographie post PTA eine Dissektion und 81,8% in der IVUS eine Dissektion aufwiesen, während in den Fällen mit Restenosierung post PTA nur 42,9% in der Angiographie und 71,4% in der IVUS eine Dissektion erkennbar war. Hieraus lässt sich schließen, dass eine im Anschluss an die perkutane transluminale Angioplastie oder die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung aufgefallene Dissektion im Bereich des dilatierten Gefäßabschnittes nicht mit einer erhöhten Gefahr einer Restenosierung einhergeht. Gleichzeitig lässt sich auch feststellen, dass 3 der 7 Verumpatienten (42,9%) in der Angiographie post PTA und 5 der 7 Verumfälle (71,4%) in der IVUS Untersuchung eine Dissektion aufwiesen, während dies in der Placebogruppe bei 7 der 11 Fälle (63,6%) in der Angiographie und 9 der 11 Fälle (81,8%) im IVUS der Fall war. Auch hier zeigt sich keine erhöhte Zahl an Dissektionen der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe (Tab. 4).

Obwohl die durch die intravaskuläre Ultraschalluntersuchung gemessene Stenoseweite und die im Verlauf der Nachuntersuchungszeit mit perkutanem Ultraschall gemessene

Stenoseweite in beiden Gruppen ähnliche Werte aufweisen, ist doch festzustellen, dass die durchschnittlich mittels perkutanem Ultraschall gemessene Stenoseweite der Nachuntersuchungen bei den Verumpatienten mit 3,49 mm (1,7 - 4,9 mm) 0,11 mm unter der, nach PTA im IVUS gemessenen, minimalen Stenoseweite von durchschnittlich 3,6 mm liegt. Die Stenoseweite im Verlauf des Nachuntersuchungszeitraums bei den Placebopatienten jedoch liegt mit 3,21 mm (1,8 - 4,5 mm) und damit einem Unterschied von 0,49 mm deutlich unter der unmittelbar nach PTA mit IVUS gemessenen minimalen Stenoseweite von durchschnittlich 3,7 mm. Dies lässt auf eine weniger stark ausgeprägte späte Reduktion der Gefäßweite (late lumen loss) der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe schließen.

Die deutlichste Diskrepanz zwischen beiden Gruppen zeigt sich im Vergleich der Restenoseraten (Tab. 4). Während diese bei der Verumgruppe mit 28,6% nach einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von 15,09 Monaten (6,7 – 22,9 Monaten) relativ niedrig ist (2 Restenosen: Fall 1 nach 3,4 Monaten, Fall 2 nach 11,6 Monaten) wurde bei der Placebogruppe nach einer durchschnittlichen Nachuntersuchungszeit von 14,3 Monaten (10,8 – 20,5 Monate) mit einer Restenoserate von 45,5% ein weit höherer Wert festgestellt (5 Restenosen: Fall 1 nach 3,3, Fall 2 nach 3,8, Fall 3 nach 4,9, Fall 4 nach 11,7 und Fall 5 nach 14,7 Monaten). Dabei wurden 3 der 7 Verumfälle (42,9%) direkt post PTA für mindestens 24 Stunden vollheparinisiert, während dies nur bei 3 der 11 Placebofälle (27,3%) geschah.

Retrospektiv lässt sich in den beiden Verumfällen bei denen eine Restenose auftrat feststellen, dass in einem der Fälle post PTA sowohl vollheparinisiert wurde, als auch im gesamten Nachuntersuchungszeitraum eine Gerinnungsmedikation eingenommen wurde. Im zweiten Fall erfolgte hingegen keine Vollheparinisierung und es wurde weiterhin die Gerinnungsmedikation in der *Follow-Up* Periode zeitweise abgesetzt.

In der Placebogruppe wurde von den 5 Patienten mit Restenosierung nur einer direkt post PTA vollheparinisiert, wobei jedoch in der gesamten Placebogruppe während des Nachuntersuchungszeitraums regelmäßig eine Gerinnungsmedikation eingenommen wurde.

Tab. 4 Restenose- und Dissektionsrate in beiden Gruppen

Gefäße mit Restenose	
Verumgruppe	2 (28,6%)
Nach 3 bzw. 12 Monaten	
Placebogruppe	5 (45,5%)
Nach 3,3,4,5 bzw. 14 Monaten	
ABI-Durchschnitt nach der 1.,2. und 3. Nachuntersuchung	
Verumgruppe	1,00; 0,93; 0,92
Placebogruppe	0,87; 0,73; 0,92
PSV-Durchschnitt nach der 1.,2. und 3. Nachuntersuchung	
Verumgruppe	1,53; 1,85; 1,55
Placebogruppe	1,57; 1,74; 1,56
Dissektionen in der Angiographie post PTA	
Verumgruppe	3 (42,9%)
Placebogruppe	7 (63,6%)
Dissektionen im IVUS post PTA	
Verumgruppe	5 (71,4%)
Placebogruppe	9 (81,8%)
Späte Thrombosierung in der Nachuntersuchungszeit	
	0 (0%)

4. Diskussion

4.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit und ihre Risikofaktoren

Der durch Max Ratschow (1952) geprägte Begriff der „arteriellen Verschlusskrankheit“ umfasst alle organischen arteriellen Durchblutungsstörungen, die durch stenosierende und obliterierende Gefäßprozesse verursacht werden, unabhängig von deren Ätiologie und Lokalisation [Schaefer 1994, Schulte 1998].

Als periphere arterielle Verschlusskrankheit werden verengende bzw. okkludierende Veränderungen der Aorta und der die Extremitäten versorgenden Arterien bezeichnet [Silva da 1998]. Die Arteriosklerose scheint für 95% der pAVK Erkrankungen ursächlich zu sein, während in 5% der Fälle entzündliche Gefäßerkrankungen (Thrombangitis obliterans) und rezidivierende Thrombembolien als Ursache der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vermutet werden [Hirsch 1996, Lassila et al. 1986].

Durch die intensive Forschung auf dem Gebiet der pAVK konnten viele Risikofaktoren für das Entstehen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erkannt werden, andere möglicherweise ursächliche Faktoren werden zurzeit noch diskutiert (Tab. 5).

Tab. 5 Risikofaktoren der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Klassische Risikofaktoren	Neuere, gesicherte Risikofaktoren	Diskutierte, noch nicht gesicherte Risikofaktoren
➤ Rauchen ➤ Hypertonus ➤ Hypercholesterinämie ➤ Diabetes mellitus ➤ Erbanlagen	➤ Hyperfibrinogenämie ➤ Glucoseintoleranz ➤ Bewegungsmangel ➤ Hyperhomocysteinämie ➤ Isolierter sys. Hypertonus	➤ Lipoprotein (a) ➤ Apolipoprotein B ➤ Defizite an Vitamin A und E ➤ Defizite an essentiellen Fettsäuren ➤ Erhöhte Spiegel Faktor VIII, XIII und Plasminogen ➤ Blutviskosität ➤ Hypertriglyceridämie ➤ Hyperurikämie ➤ Sehr hoher Alkoholkonsum ➤ Typ A-Persönlichkeit

Bis zum Auftreten von Symptomen, die sich als belastungsabhängige Schmerzen äußern, kann die periphere arterielle Verschlusskrankheit jahrelang asymptomatisch verlaufen. Die

anschließenden, im symptomatischen Stadium auftretenden, belastungsabhängigen Schmerzen werden als Claudicatio intermittens bezeichnet.

Die Beschreibung dieses Phänomens in der Literatur erfolgte erstmals durch B. Brodie im Jahre 1846 [Diehm 1997]. Im Jahre 1954 begründete dann Fontaine die noch heute verwendete klinische Stadieneinteilung.

Stadium I: Beschwerdefreiheit

Stadium II: belastungsabhängige Schmerzen:

Dyspraxia intermittens der oberen Extremitäten

Claudicatio intermittens der unteren Extremitäten

Stadium III: Ruheschmerz

Stadium IV: Gewebsuntergang mit Nekrosen oder Gangrän.

Diese klinische Stadieneinteilung wurde in Bezug auf die Claudicatio intermittens noch erweitert. So ist das Stadium II nochmals in zwei Gruppen unterteilt worden.

Stadium IIa: schmerzfreie Gehstrecke über 200 m

Stadium IIb: schmerzfreie Gehstrecke unter 200 m.

Die klinische Diagnose einer pAVK lässt sich häufig anhand einer genauen Anamneseerhebung in Verbindung mit einer gründlichen körperlichen Untersuchung (typische Inspektions-, Palpations-, und Auskultationsbefunde) stellen [Kappert 1989]. Einfache klinische Tests gestatten es, eine Aussage über Ausmaß und Kompensationsgrad der pAVK zu treffen. Zu erwähnen sind hier der „Ratschow-Test“ für die unteren Extremitäten und der „Allen-Test“ sowie die „Faustschlussprobe“ für die oberen Extremitäten.

Als wichtigstes nichtinvasives Untersuchungsverfahren hat sich die Dopplersonographie mit Bestimmung des *Ankle-Brachial Index* etabliert. Hierbei wird der Quotient aus dem systolischen Druck der Arteria tibialis posterior, bzw. falls höher, der Arteria tibialis anterior oder Arteria fibularis und der Arteria brachialis gebildet.

$$\text{Ankle-Brachial Index} = \frac{P_{\text{sys}} \text{ A.tibialis posterior (od. A. tibialis ant. oder A. fibularis)}}{P_{\text{sys}} \text{ A. brachialis}}$$

Das häufige Vorkommen der pAVK kann auch auf die hohe Prävalenz der Risikofaktoren in der Bevölkerung zurückgeführt werden. Die 5-Jahres-Inzidenz der pAVK liegt bei 80/1000 und entspricht somit derjenigen der koronaren Herzerkrankung [Widmer 1994].

Die Prognose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit hinsichtlich der Extremität hängt in entscheidendem Maße davon ab, ob eine kritische Extremitätenischämie durch therapeutische Maßnahmen wie beispielsweise gefäßchirurgische Verfahren oder der perkutanen transluminalen Angioplastie vermieden oder gebessert werden kann [Diehm 1996]. Um hierbei eine effektive Therapie zu gewährleisten, ist es essentiell die Mechanismen der Restenosierung zu kennen und einen adäquaten therapeutischen Ansatz zu finden. Die Prognose der Patienten, die an einer pAVK erkrankt sind, wird allerdings durch das Ausmaß der kardialen und zerebralen vaskulären Komorbidität bestimmt.

4.2 Mechanismen der Restenosierung

In der Vergangenheit wurde immer wieder von schlechten Langzeitergebnissen nach perkutaner transluminaler Angioplastie femoropoplitealer Läsionen berichtet [Murray et al. 1987, Capek et al. 1991]. Somit bleibt die immer noch hohe Rezidivrate nach erfolgreicher PTA, mit und ohne Stentimplantation, einer der wichtigsten limitierenden Faktoren dieser Therapieform. Die Literatur gibt hierbei, abhängig von der zugrunde liegenden Läsion, kumulative Offenheitsraten von 46% [Stanley et al. 1996] bzw. 20% [Treiman et al. 1994] zwei Jahre nach erfolgreicher PTA an.

Durch das im Rahmen der PTA induzierte Gefäßtrauma kommt es zunächst zur Plättchenaggregation und Thrombusbildung an der Gefäßwand. Das klassische Erklärungsmodell versteht den sich anschließenden Prozess der Restenosierung mit Proliferation glatter Muskelzellen der Media und Einwanderung in Richtung Gefäßlumen als zelluläre entzündliche Antwort. Hierbei erfolgt, ausgelöst durch das PTA-induzierte Gefäßtrauma, die Aktivierung von CD4-positiven mononukleären Zellen und Makrophagen, welche ebenfalls innerhalb der ersten 14 Tage nach PTA proliferieren (Schwartz et al. 1996, Schopohl et al. 1996, Hanke et al. 1994). Die glatten Muskelzellen gehen dabei von der kontraktilen Form in die sezernierende Form über und produzieren überschüssige Matrixkomponenten [Schopohl et al. 1996]. Gleichzeitig werden hierbei proliferativ aktive Zytokine wie Interleukin-1 beta, Interleukin-8, *Transforming Growth factor* β (TGF- β) und der *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF) exprimiert [Hancock et al. 1994].

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass auch die Myofibroblasten aus der Adventitia eine wesentliche Rolle im Prozess der Restenosierung spielen, da diese zusätzlich zur Produktion

extrazellulärer Matrix den konstriktiven Gefäßumbau durch Induktion einer Adventitiafibrose fördern [Scott et al. 1996, Waksman et al. 1997, Wilcox et al. 1996]. Die in der Adventitia gelegenen Myofibroblasten zeigen bereits zwei bis drei Tage nach PTA, und somit vor den glatten Muskelzellen der Tunica media, eine deutliche Proliferation. Etwa 7 Tage nach PTA wandern Myofibroblasten über die Lamina elastica externa hinweg, um dann an der neointimalen Proliferation beteiligt zu sein. Zirka 14 Tage nach erfolgter Angioplastie zeigten sowohl die in der Adventitia verbliebenen Myofibroblasten als auch die in der Neointima befindlichen Myofibroblasten eine fibrotische Tendenz [Scott et al. 1996, Waksman et al. 1997, Wilcox et al. 1996]. Dies kann neben einer Neointimahyperplasie auch eine Gefäßkonstriktion, ausgelöst durch die Adventitiafibrose, zur Folge haben [Wilcox et al. 1996].

Dabei scheint der Mechanismus, der zur Entstehung einer Restenose führt, von der Verwendung unterschiedlicher interventioneller Verfahren abhängig zu sein.

Wird zur Rekanalisierung des okkludierten Gefäßes die Verwendung eines Stents vorgezogen, so wird ein konstriktiver Gefäßumbau (negatives *Remodeling*) im Rahmen einer Adventitiafibrose durch die mechanische Rückstellkraft des Stents größtenteils verhindert, gleichzeitig aber eine Neointimahyperplasie durch die Stentimplantation induziert [Diamond et al. 1998]. Gleichzeitig wird durch die Stentimplantation eine Reendothelialisierung verzögert [Waksman 1999] und so das Risiko einer späten Thrombosierung vergrößert. Wird dagegen die perkutane transluminale Angioplastie als Therapieform gewählt, überwiegt der konstriktive Gefäßumbau gegenüber der Neointimahyperplasie [Diamond et al. 1998].

4.3 Wirkungsmechanismus der endovaskulären Brachytherapie (EVBT)

Es ist bekannt, dass der antiproliferative Effekt ionisierender Strahlung bereits Anfang des 20. Jahrhunderts eingesetzt wurde, um sowohl benigne proliferative Prozesse wie das Narbenkeloid, die Fibromatose, das Pterygium des Auges [De Beurmann et al. 1906] als auch maligne Prozesse zu therapieren [King et al. 1998]. Aufgrund dessen, dass auch die Restenosierung als proliferative Reaktion auf die im Rahmen einer PTA erfolgten Gefäßwandverletzung verstanden wird [Boeing et al. 2001, Schopohl et al. 1996], wurde auch hier sowohl im Tiermodell [Weinberger et al. 1996, Waksman et al. 1995, Wohlfrom et al. 2001] als auch beim Menschen [Teirstein et al. 1997, Liermann et al. 1997] die Anwendung ionisierender Strahlen im direkten Anschluss an eine perkutane transluminale Angioplastie erfolgreich angewandt. Erste methodische Untersuchungen zur Gefäßbestrahlung erfolgten

bereits 1964 am Tier mit Iridium-192 [Friedman et al. 1964]. Trotz der Verwendung unterschiedlicher Tiermodelle, der Anwendung in verschiedenen Gefäßen und der Verwendung verschiedener Isotope mit γ - oder β -Strahlung besteht eine bemerkenswerte Übereinstimmung in der effektiven Inhibierung einer neointimalen Hyperplasie nach PTA [Minar et al. 2000].

Der Mechanismus, durch den ionisierende Strahlung eine Restenosierung traumatisierter Gefäße inhibiert, ist Gegenstand intensiver Forschungsarbeit. Wirkt eine bestimmte Dosis auf biologisches Material, so kann die Desoxyribonucleidsäure (DNS) direkt ionisiert werden (direkter Effekt) oder es entstehen in Interaktion mit anderen Molekülen freie Radikale (indirekter Effekt), welche die DNS schädigen können [Van Sambeek et al. 2000]. In vitro Studien sowie Studien am Tiermodell, die zur Zeit diskutiert werden, zeigen verschiedene mögliche Modelle auf, welche auf direkten und indirekten DNS Schäden beruhen [Diamond et al. 1998]:

- Der Zelltod (klonogen, apoptotisch)
- Die Zellinaktivierung
- Die Behinderung der Zellmigration
- Die Unterdrückung des konstriktiven Gefäßumbaus
- Die Blockierung der extrazellulären Matrixsynthese

Nach endovaskulärer Brachytherapie kommt es aufgrund zweier Mechanismen zum Eintritt des Zelltodes glatter Muskelzellen. Der klonogene oder postmitotische Zelltod, der durch radiogene Schädigung der DNS hervorgerufen wird, beruht auf der Unfähigkeit, die natürliche Replikation fortzusetzen [Gajdusek et al. 1996].

Der zweite Mechanismus, die Apoptose, beruht auf einer Unterbrechung der plasmazellmembranständigen Ceramid/Sphingomyelin Signalkaskade [Fuks 1996, Verheij et al. 1996]. Wilcox et al. [1996] fanden allerdings 7 Tage nach erfolgter Bestrahlung keinen Hinweis auf nekrotische Zellen, was darauf hinweisen könnte, dass nur eine Reduktion zellulärer Proliferation induziert wird, aber kein klonogener oder apoptotischer Zelltod.

Auch Waksman et al. [1997] postulierten auf experimenteller Basis eine Hemmung der Zellproliferation durch Zellinaktivierung als wesentlichen Wirkungsfaktor der Radiatio, da Apoptoseraten an radiotherapierten Arterien denen von Kontrollgefäßen ohne Therapie entsprachen, was die Theorie einer erhöhten Apoptoserate nicht unterstützen würde. Ein

direkter, sofortiger Zelltod setzt bei den angewendeten Bestrahlungsdosen nicht ein. Dazu kann es erst beim Eintritt der Zelle in die Mitosephase kommen [Van Sambeek et al. 2000].

Weiterhin wird durch die endovaskuläre Bestrahlung die Produktion von Alpha-SM Aktin durch Myofibroblasten inhibiert und somit der konstriktive Gefäßumbau (negatives *Remodeling*) unterdrückt [Wilcox et al. 1996, Scott et al. 1996]. Zusätzlich wird die Expression des *transforming growth factors β_1* (TGF- β_1) unterdrückt und damit die Kollagensynthese reduziert [Fischer-Dzoga et al. 1990, Vodovotz et al. 1997].

Trotz einer gleichmäßigen Bestrahlung scheint die Reaktion der verschiedenen Zelltypen auf die Bestrahlung unterschiedlich zu sein. Sowohl glatte koronare Muskelzellen der Media als auch glatte Muskelzellen im Bereich von Plaques wurden bereits bei Dosen von 7,5 Gy signifikant inhibiert, während koronararterielle Endothelzellen erst bei einer Dosis von 22,5 Gy eine ähnliche Reaktion zeigten [Kotzerke et al. 2000]. Wiskirchen et al. [2001] konnten eine unterschiedliche Wirkung verschiedener Dosen auf glatte Muskelzellen der humanen Aorta nachweisen. Dosen > 8 Gy bewirkten eine deutliche Reduktion klonogener Aktivität durch einen Block in der G2/M Phase, ab einer Dosis von 16 Gy wurde das Zellwachstum vollständig unterdrückt. Hierdurch konnte eine Inhibition des Wachstums für mindestens 25 Tage erreicht werden, was dem vierwöchigen Zeitraum entspricht, der für die neointimale Proliferation von größter Bedeutung ist. Henning et al. [2004] zeigten nach Bestrahlung von glatten Muskelzellen und Endothelzellen der humanen Aorta eine Abnahme der klonogenen Aktivität beider Zelllinien, wobei die glatten Muskelzellen bereits bei einer Rhenium-188 Dosis von 8 Gy einen kompletten Wachstumsstopp zeigten, während die Endothelzellen sogar nach einer applizierten Dosis von 16 Gy weiter proliferierten.

Studien zeigen, dass die zelluläre Proliferation 24-48 Stunden nach erfolgter Gefäßverletzung einsetzt [Scott et al. 1996] und ihr Maximum in der Media nach 4 Tagen, in der Intima nach 7 Tagen erreicht [Clowes et al. 1985]. Sowohl diese kinetische Komponente als auch das Wissen um die erhöhte Sensibilität während der proliferativen Phase würde für eine erhöhte Effektivität der Radiotherapie einige Tage nach einer Angioplastie und der damit verbundenen Gefäßverletzung sprechen. Mayberg et al. [1996] zeigten die größte Inhibition neointimaler Hyperplasie durch Bestrahlung einen Tag nach erfolgter Gefäßverletzung. Waksman et al. [1995] erzielten ein ähnliches Resultat 48 Stunden nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA).

Eine Studie von Schillinger et al. [2004] zeigte jedoch auch, dass der durch die PTA induzierte entzündliche Prozess, charakterisiert durch Akutphaseproteine wie das C-reaktive Protein (CRP) oder das Serum Amyloid A, in der Brachytherapiegruppe sogar stärker auftritt

als in der nicht bestrahlten Gruppe. Die Wirksamkeit der Brachytherapie in der Restenoseprophylaxe scheint in einem universellen, antiproliferativen Effekt zu bestehen, der unabhängig von der zugrunde liegenden Gefäßarchitektur ist. So zeigte sich die endovaskuläre Iridium-192 Applikation in der Prophylaxe einer In-Stent Restenose bei nativen Koronararterien als gleich wirksam wie bei koronaren Vena-saphena-Bypassarterien [Castagna et al. 2001].

4.4 Vor- und Nachteile der Verwendung von γ - und β -Strahlern

Derzeit sind zwei Arten von Strahlungsquellen mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften für endovaskuläre Therapien in Verwendung. Bei diesen handelt es sich um im Afterloading Verfahren verwendete γ -Quellen wie Iridium-192 und β -Quellen wie Yttrium-90 oder Phosphor-32 (P-32), oder um flüssige β -Quellen wie Rhenium-188 und Rhenium-186 (Re-186) (Tab. 6).

Da die ersten Studien zur endovaskulären Bestrahlung mit Gammastrahlern durchgeführt wurden, liegen hier größere klinische Erfahrungen als bei der Verwendung von β -Strahlern vor.

Afterloading	Halbwertszeit	Maximale Energie (MeV)	Mittlere Energie (MeV)
Gamma-Strahler: Ir-192	73,8 d	0,612	0,375
Beta-Strahler: Y-90	2,7 d	2,28	0,93
Sr/Y-90	28,5 a	2,28	0,93
P-32	14,3 d	1,71	0,69
Flüssigkeits-gefüllte Ballonkatheter			
Beta-Strahler: Re-188	16,9 h	2,12	0,76
Re-186	90,6 h	1,08	0,35

Tab. 6
Physikalische Eigenschaften der für die endovaskuläre Brachytherapie klinisch relevanten Radioisotope [Silber 2001]

Bei γ -Strahlern, wie dem Iridium-192, handelt es sich um Strahlungsquellen, die Photonen emittieren und deren Energieflussdichte mit dem Quadrat des Abstandes von der Strahlungsquelle abnimmt [Lindner et al. 1993]. Von allen Strahlungsquellen wird γ -Strahlung beim Durchgang durch stoffliche Materie am wenigsten geschwächt (Ausnahme: Neutronenstrahlung).

β -Strahler dagegen, wie beispielsweise Rhenium-188 oder Phosphor-32, emittieren bei ihrem Zerfall Elektronen, deren Energieflussdichte viel schneller als bei Photonen abnimmt (Abb. 9), so dass bereits nach wenigen Millimetern im Gewebe keine Energie mehr abgegeben wird [Fox 1997].

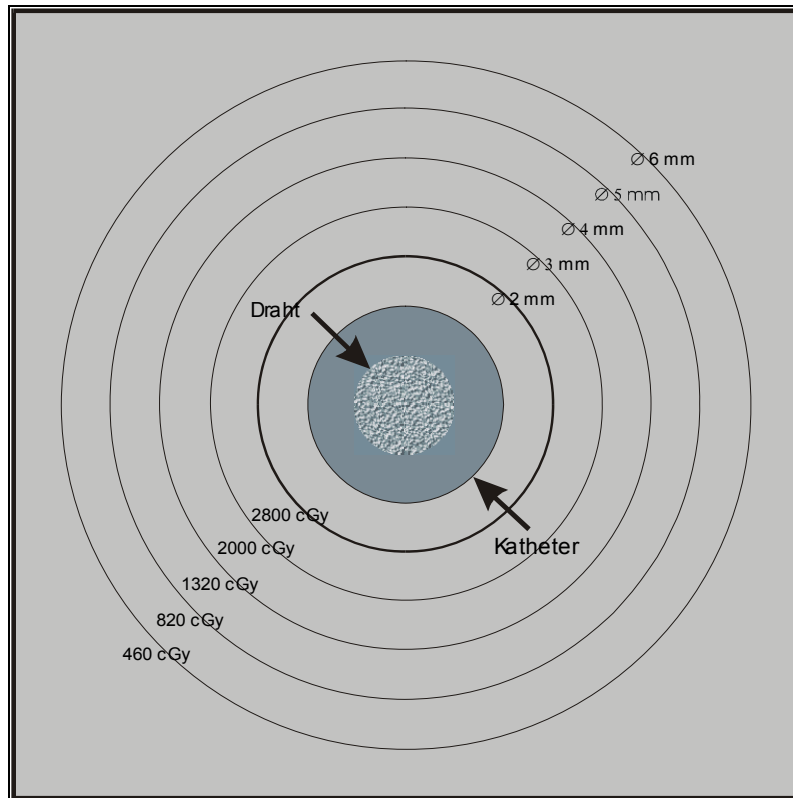


Abb. 9: Schneller radialer Dosisabfall ausgehend von einem P-32 Draht mit einem Durchmesser von 0,017 inch

Hieraus ergeben sich verschiedene Eigenschaften der beiden Strahlungsquellen, die sich wesentlich auf ihre klinische Anwendbarkeit auswirken.

Strahlungsart	Energie	Reichweite/Halbwertsschichtdicke
β -Strahlen	0,02 MeV	10 μ m
	1 MeV	7 mm
γ -Strahlen	0,02 MeV	9,0 mm
	1 MeV	9,8 cm

Tab. 7
Reichweite von β -Strahlen bzw. Halbwertsschichtdicke von γ -Strahlern in Wasser oder organischem Gewebe [Lindner et al. 1993]

Bei γ -Strahlern wird aufgrund ihrer hohen Reichweite und der im Vergleich zu β -Strahlern (Tab. 7) geringeren Abnahme der Energieflussdichte eine hohe Penetration des Gewebes erreicht [Wohlfrom et al. 2001]. Folglich wird nicht nur das Zielgewebe, sondern auch perivaskuläres Gewebe und sogar das medizinische Personal einer gewissen Energie

ausgesetzt. Daher müssen hier aufwendige Schutzmaßnahmen zum Schutz des Patienten und des Personals zum Tragen kommen. Hierbei handelt es sich beispielsweise um das Einhalten eines ausreichenden Sicherheitsabstandes zur Strahlenquelle, oder aber auch um die Verwendung geeigneter Abschirmungen aus Blei, deren Dicke sich nach Aktivität und Energie der γ -Strahlen als auch Expositionszeit des Personals richtet [Pichler et al. 1999, Jani et al 1997].

Der Patient wird nach der Angiographie mit liegender Schleuse zur Bestrahlung in die Strahlentherapieabteilung gebracht; die Gesamtdauer der Intervention erhöht sich und die Kosten steigen, da die Arbeitsabläufe komplizierter und komplikationsträchtiger sind. Diese aufwendigen Schutzmaßnahmen sind bei β -Strahlern nicht notwendig [Jani et al 1997]. Waksman et al. [1995] errechneten bei Verwendung eines β -Strahlers mit einer Dosis von 14 Gy in 2 mm Tiefe eine effektive Gesamtkörperdosis für den Patienten von 0,19 Millisievert (mSv) und eine Dosis für den behandelnden Arzt von nur 0,009 mSv.

Ein weiterer Nachteil der γ -Strahler ist die notwendige längere Bestrahlungszeit gegenüber Betastrahlern, da β -Strahler wie beispielsweise Strontium-90 (Sr-90) eine höhere Dosisleistung (2-5Gy/min in 2 mm Entfernung von der Strahlungsquelle) erreichen können, während die Dosisleistung des γ -Strahler Iridium-192 fünf bis zehn mal kleiner als die von Strontium-90 ist [Jani 1999].

Aber auch β -Quellen sind keineswegs optimale Strahlungsquellen für die endovaskuläre Anwendung. Aufgrund der schnellen Abnahme der Energieflussdichte ist eine hohe initiale Dosis nötig um am Zielgewebe die gewünschte Dosis applizieren zu können. So entspricht beispielsweise die Dosis von Iridium-192 in einem Abstand von 3,5 mm von der Strahlungsquelle (2 mm davon im Gewebe) noch 37% des Ausgangswertes, gegenüber 10-20% bei β -Quellen [Jani 1999]. Dies führt zu einer hohen Dosis und somit Strahlenbelastung am Gefäßendothel und somit möglicherweise zu strahlenassoziierten Schäden des Endothels.

Ein weiteres Problem bei der Verwendung von β -Strahlern ergibt sich wiederum aus ihrer geringeren Reichweite. Bei nicht konzentrischen Gefäßen (Abb. 10) oder nicht konzentrischen Plaques kann somit möglicherweise ein Teil des Zielgewebes nicht erreicht werden und dadurch in diesem Bereich eine Neointimaproliferation und ein konstriktiver Gefäßumbau nicht verhindert werden.

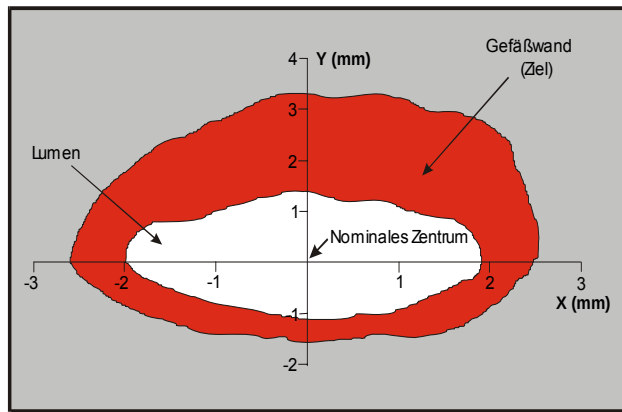


Abb. 10: Model einer nicht konzentrischen Arterie mit der Konsequenz einer inhomogenen Bestrahlung der Gefäßwand [Boeing et al. 2001].

Diese Befürchtung bewahrheitete sich allerdings nicht im Rahmen unserer Studie. Trotz sehr unterschiedlicher Verhältnisse von Lumenfläche und Gefäßfläche in der Verumgruppe sind sich die Absolutwerte der Gefäßfläche relativ ähnlich (Tab. 3), was zu der Annahme führt, dass die zu bestrahlenden Gewebevolumina sich auch weitgehend entsprechen. Die Restenose der beiden Verumpatienten kann also nicht darauf zurückgeführt werden, dass das Zielgewebe im Rahmen der Bestrahlung nicht erreicht wurde, da beide Restenosepatienten im Vergleich zu den anderen Verumpatienten ein ähnlich großes, zu bestrahlendes Gewebevolumen aufwiesen.

Auch ergibt sich bei festen Strahlungsquellen ein Problem aus der häufig fehlenden Zentrierung der Strahlungsquelle im Gefäßlumen.

Bei nicht zentrierten Strahlungsquellen sind die Dosisunterschiede an den jeweils quellennahen und quellenfernen Gefäßabschnitten bei Verwendung von β -Strahlern bei weitem größer als bei γ -Strahlern.

In nicht konzentrischen Gefäßen (Abb. 10) wurden bei nicht zentrierten Strahlungsquellen extreme Dosisinhomogenitäten gemessen, wobei Werte von 16,7 Gy an quellenfernen und 266,7 Gy am quellennahen Gefäßabschnitt gefunden wurden (bei Phosphor-32), bei Iridium-192 lagen die Werte hingegen bei 11,8 Gy und 40 Gy. Dadurch bedingt ist die Zentrierung des β -Strahlers (Abb. 11) in dem zu bestrahlenden Gefäß besonders wichtig [Boeing et al. 2001].

Einerseits können durch nicht zentrierte Strahlungsquellen strahlenassoziierte Spätschäden induziert werden, andererseits kann sich eine zu niedrige Dosis als ineffektiv zur Verhinderung einer Neointimahyperplasie erweisen. In diesem Zusammenhang ist die Verwendung einer optimalen Strahlungsquelle, durch welche eine optimale Zentrierung gewährleistet werden kann, essentiell.

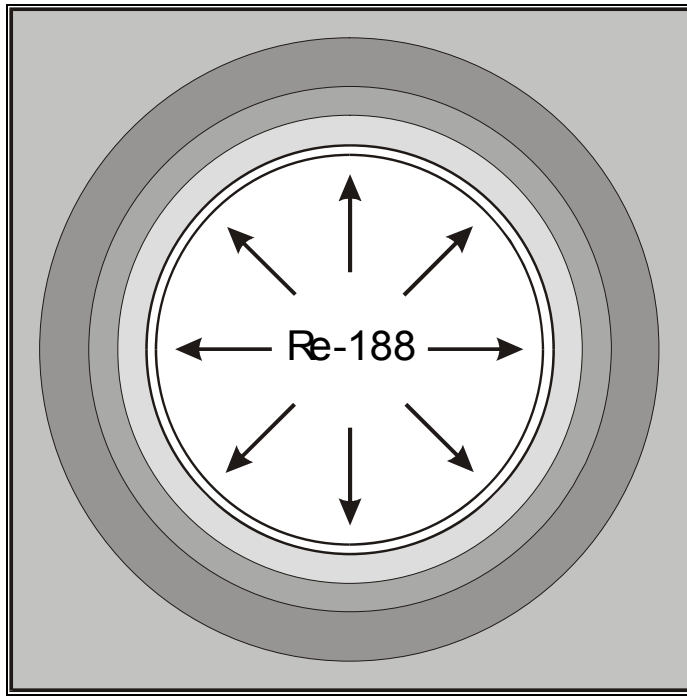


Abb. 11: Dosishomogenität durch einen selbstzentrierenden Re-188 gefüllten Angioplastieballon.

Hierdurch wird auch eine Anpassung an die Gefäßgeometrie ermöglicht.

Je nach verwendeter Strahlungsquelle erfolgt die Bestrahlung des Gefäßes mit katheterbasierten, radioaktiven Seeds oder radioaktiven Drähten, z.B. mit Iridium-192 oder Yttrium-90, oder die Radioaktivität wird als Flüssigkeit in einem PTA-Ballon (Rhenium-188) oder als radioaktive Ballonmembran (Phosphor-32) mittels eines PTA- Ballons verabreicht [Wohlgemuth et Bohndorf 2003]. Bei den drahtbasierten Systemen, bei denen die Strahlungsquelle an der Spitze des verwendeten Drahtes angebracht ist, ohne hierbei eine Zentrierungsapparatur zu verwenden, ergibt sich die Problematik einer ausreichenden Zentrierung des Drahtes im Gefäßlumen um somit einer exzentrischen Lage der Strahlungsquelle und einer inhomogenen Dosierung vorzubeugen [Boeing et al. 2001]. Es kann zur Überdosierung an der drahtnahen Gefäßwandseite und zur Underdosierung an der drahtfernen Seite kommen, was im Extremfall zu einer Neointimaprolieration und einem konstriktiven Gefäßumbau führen kann, aus der letztlich eine Einengung oder Restenosierung des entsprechenden Gefäßabschnittes resultiert [Boeing et al. 2001].

Im Unterschied hierzu tritt dieses Problem bei flüssigen Strahlungsquellen wie Rhenium-188 nicht auf (Abb. 11), da die Ballonwand des PTA Ballons direkt der Gefäßwand anliegt und somit, nach Applikation der Strahlungsquelle, eine homogene Bestrahlung der gesamten Gefäßwand ermöglicht wird. Eine Inhomogenität der lokalen Bestrahlungsdosis kann dabei nur aus einer asymmetrischen Plaque- oder Gefäßmorphologie oder der Verwendung eines metallischen Stents entstehen, da diese wie Strahlenschilder fungieren [Graves et al. 1993]

und zu einer inhomogenen Dosisverteilung führen können, so dass eine effektive Therapie erschwert wird [Jani 1999]. Rainzner et al. [2000] zeigten jedoch, dass trotz implantiertem Metallstent eine effektive Inhibition der Neointimahyperplasie bei einer β -Radiotherapie möglich ist.

Auch bieten die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Quellen, bei Strontium-90 28 Jahre und bei Rhenium-188 16,9 Stunden Vor- und Nachteile. Eine kurze Halbwertszeit macht für jede Anwendung eine neue Generierung und Kalibrierung notwendig, kann aber bei einer akzidentellen Inkorporation auch von Vorteil sein [Jani 1999].

Gerade bei flüssigen Strahlungsquellen, wie beispielsweise dem in unserer Studie verwendeten Rhenium-188, besteht die potentielle Gefahr einer Ballonruptur und damit einer akzidentellen Inkorporation. Auch wenn im Regelfall zur Füllung des Ballons 1-3 atm ausreichen, und die Wahrscheinlichkeit einer Ruptur sogar unter hohem Druck bei $< 1/10000$ liegt [Knapp et al. 1999], muss trotzdem eine solche Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Der im Rahmen unserer Studie verwendete Ballondruck hat den Wert von 3 atm nicht überschritten. Ein Unterschied des Füllungsdrucks ist zwar mit einem variierenden Ballondurchmesser und -volumen verbunden, Berechnungen haben jedoch ergeben, dass hierbei die Oberflächendosis nur einer geringen Variation von 1%/atm Druckänderung unterliegt [Kotzerke et al. 1998a].

Bei den drei handelsüblichen Formen des Rhenium-188, dem von uns verwendeten Rhenium-188 *Perrhenat*, dem Rhenium-188 *Mercaptoacetyltriglycine* (MAG3) und dem Rhenium-188 *Diethylenetriamine pentaacetic acid* (DPTA), zeigte die Biodistribution nach akzidenteller Inkorporation keine skelettale Aufnahme [Knapp et al. 2001] und nur eine geringe Konzentration in Lunge, Leber oder Muskelgewebe [Lin et al. 2000]. Dagegen war die Konzentration von Rhenium-188 *Perrhenat* im Gastrointestinaltrakt (0,127 mGy/MBq) und in der Thyroidea (0,163 mGy/MBq) hoch, während die anderen Rheniumzusammensetzungen niedrige Konzentrationen aufwiesen [Lin et al. 2000]. Durch eine vorangehende Gabe von Perchlorat oder Iod kann allerdings die thyroideale Aufnahme von Rhenium-188 *Perrhenat* blockiert werden, so dass hier keine untragbare Gefährdung für den Patienten besteht [Kotzerke et al. 1998b, Knapp et al. 1999, Hausleiter et al. 2001], da durch die Verwendung von Perchlorat die geschätzte Exposition bei Inkorporation von Rhenium-188 von 0,42 mSv/MBq auf 0,16 mSv/MBq gesenkt werden kann und somit die verabreichte Ganzkörperdosis bei 83 mSv liegt [Kotzerke et al. 1998b, Wohlfarth et al. 2001]. Dadurch

liegt diese im Bereich der für die radiologische Intervention notwendigen Röntgenstrahlungsdosis.

Alle drei Formen des Rheniums werden über die Blase ausgeschieden, wobei jedoch die Halbwertszeit im Blut bei Rhenium-188 Perrhenat bei ca. 7 Stunden, die von Rhenium-188 MAG3 bei 2 Stunden liegt [Knapp et al. 1999]. Andere Quellen [Lin et al. 2000] sprechen hier sogar von Exkretionswerten innerhalb einer Stunde von 82% für Rhenium-188 MAG3 und 28% für Rhenium-188 Perrhenat. Durch Anlegen eines Blasenkatheters und der zusätzlichen Applikation von Diuretika kann die Ausscheidung aber beschleunigt werden, so dass in Zusammenhang mit Perchlorat auch Rhenium-188 Perrhenat ohne übermäßige Gewebegefährdung eingesetzt werden kann.

Somit stellt die Verwendung eines mit Rhenium-188 gefüllten Ballons eine einfache, sichere und atraumatische Methode der Applikation dar, die sich auch in der klinischen Praxis bewährt hat. Dabei besteht weder die weiter oben beschriebene Zentrierungsproblematik noch ein überhöhtes Risiko in Zusammenhang mit der Applikation eines flüssigen Strahlungsmediums.

4.5 Klinische Studien

Der Großteil der heute vorliegenden Studien zur endovaskulären Brachytherapie beschäftigt sich mit der Therapie der Koronargefäße, während erst wenige Studien im femoropoplitealen Stromgebiet durchgeführt wurden [Wolfram et al. 2001]. Während das Verhältnis der zur Bestrahlung von Koronargefäßen verwendeten Gamma-Emitter und Beta-Emitter relativ ausgeglichen ist, wurden zur Bestrahlung von femoropoplitealen Gefäßabschnitten vornehmlich Strahlungsquellen verwendet, die einen Gammazerfall aufwiesen.

4.5.1 Studien an Koronargefäßen

Die erste klinische Studie, in deren Rahmen eine intrakoronare Bestrahlung erfolgte, wurde 1997 präsentiert [Condado et al. 1997]. Hierbei wurde bei 21 Patienten in 22 Gefäßen eine PTCA durchgeführt und anschließend erfolgte die intrakoronare Bestrahlung mit dem Gamma-Strahler Iridium-192 mit einer Dosis von 20 bis 25 Gy [Condado et al. 1999]. Nach 30 bis 60 Tagen zeigte sich angiographisch in 2 Gefäßen eine Restenose, nach einer *Follow-Up* Zeit von 2 Jahren zeigte sich eine Restenoserate von 27,2% (n=6). Weiterhin konnten aneurysmatische Aufweitungen an 4 Gefäßen festgestellt werden, von denen 2 direkt in Zusammenhang mit der Prozedur standen, die verbleibenden 2 traten drei Monate nach der

Behandlung auf. Die angiographische Untersuchung nach 5 Jahren zeigte keine weiteren Veränderungen, die auf die Bestrahlung mit Iridium-192 zurückzuführen waren, weiterhin konnten nach 5 Jahren keine klinischen Anzeichen für das Vorliegen weiterer therapieassoziierter Nebenwirkungen festgestellt werden [Condado et al. 2002].

Eine der größten randomisierten Studien im koronaren Gefäßsystem, die multizentrische, doppelblinde GAMMA1-Studie mit Iridium-192 [Leon et al. 2001], zeigte an 252 Patienten mit einer In-Stent Restenose 6 Monate nach Bestrahlung eine In-Stent Restenoserate von 21,6% in der Verumgruppe und 50,5% in der Placebogruppe. Bei einer Länge der behandelten Läsion von < 30 mm zeigte sich sogar eine Restenoserate von 18% in der Verumgruppe gegenüber 45,1% in der Placebogruppe, während bei längeren Läsionen (30-45 mm) angiographisch eine Restenoserate der Verumgruppe von 35,3% versus 75% bei der Placebogruppe festzustellen war. Gleichzeitig fand sich eine signifikante Reduktion der Notwendigkeit einer erneuten Revaskularisierung des Zielgefäßes (TVR) von 46% (Placebo) auf 31% in der Verumgruppe. Dabei war allerdings sowohl eine erhöhte späte Thrombosierungsrate von 5,3% in der Verumgruppe gegenüber 0,8% in der Placebogruppe als auch eine erhöhte Rate an Myokardinfarkten in der Gruppe der mit Iridium-192 bestrahlten Patienten (9,9%) gegenüber der Placebogruppe (4,1%) zu verzeichnen. Zu einer späten Thrombosierung in der Verumgruppe kam es aber nur in Zusammenhang mit einem Absetzen der Therapie mit Ticlopidin oder Clopidogrel.

Insgesamt nahmen die Patienten über einen Zeitraum von 8 Wochen eine antithrombotische Medikation ein.

Eine weitere bedeutende Studie, das Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial (WRIST), an der 130 Patienten teilnahmen, zeigte nach 6 Monaten eine Reduktion der In-Stent Restenoserate von 67%, wobei sich eine Restenose in 19% der mit Iridium-192 bestrahlten Verumgruppe und in 58% der Placebogruppe fand. Nach 12 Monaten lag die TVR in der Iridium-192 Gruppe bei 26,2% und in der Placebogruppe bei 67,6%, wobei sich gleichzeitig eine späte Thrombosierungsrate von 9,2% in der Verumgruppe gegenüber nur 3,5% in der Placebogruppe fand [Waksman et al. 2000a].

Während im Rahmen der WRIST Studie eine antithrombotische Therapie mit Clopidogrel über 30 Tage erfolgte (250 mg/d), wurde diese bei der WRIST PLUS Studie [Waksman et al. 2001a], deren Ein- und Ausschlusskriterien und Studienprotokoll dem der WRIST Studie entsprachen, auf eine sechsmonatige Einnahme von Clopidogrel (75mg/d) erweitert. Als Kontrollgruppen dienten im Rahmen der WRIST PLUS Studie das bestrahlte Patientengut der WRIST Studie als auch das der LONG WRIST Gruppe [Waksman et al. 2003] (aktive

Kontrollgruppe); auch hier wurden täglich 250 mg Clopidogrel über einen Zeitraum von 30 Tagen eingenommen, so wie auch in den jeweiligen Placebogruppen. Von den 120 mit Iridium-192 bestrahlten Patienten der WRIST PLUS Gruppe zeigten 23,3% nach einer *Follow-Up* Zeit von 6 Monaten schwerwiegende koronare Nebenwirkungen (MACE), wie Myokardinfarkt oder Tod, während in der aktiven Placebogruppe der WRIST und LONG WRIST Gruppe eine Rate von 32% zu verzeichnen war. In der über 6 Monate mit Clopidogrel behandelten Gruppe fand sich eine späte, totale Occlusionsrate (LTO) von 5,8% und eine späte Thromboserate von 2,5% gegenüber 13,6% und 9,6% in der aktiven Kontrollgruppe. In der Placebogruppe der WRIST und LONG WRIST Gruppe dagegen fand sich eine ähnlich hohe Rate an LTO und späten Thrombosen wie in der WRIST PLUS Gruppe (1,6% und 0,8%). Die Restenoseraten der aktiven Kontrollgruppe und der WRIST PLUS Gruppe unterschieden sich mit 27% gegenüber 26% kaum, dagegen lag die Restenoserate der Placebogruppe mit 61% deutlich höher.

Die WRIST 12 Studie [Waksman et al. 2002a] ergab bei Erweiterung der antikoagulativen Therapie mit Clopidogrel und Aspirin auf 12 Monate sogar eine Reduktion der MACE von 23,3% in der WRIST PLUS auf 21%, während die Rate der späten Thrombose mit 3,3% etwa der WRIST PLUS Studie mit 4,2% entsprach.

In einer Metaanalyse [Sapirstein et al. 2001] der 442 Patienten der placebokontrollierten SCRIPPS [Teirstein et al. 1997], der WRIST, und der GAMMA 1 Studien, fand sich eine Reduktion der koronaren Restenoserate nach PTA von 60,8% auf 14,6% nach erfolgter Bestrahlung. Die späte Thrombosierungsrate nach zusätzlicher Stentimplantation betrug 6,2% (in der Bestrahlungsgruppe) und 0,7% in der Kontrollgruppe. Die MACE-Rate reduzierte sich innerhalb der ersten 12 Monate von 70% in der Placebogruppe auf 24% in der Verumgruppe. Zwei weitere große Studien an den Koronargefäßen, bei denen anstelle des Gammastrahlers Iridium-192 die β -Strahler Phosphor-32 bzw. Strontium-90/Yttrium-90 zur Verwendung kamen, sind die INHIBIT Studie [Waksman et al. 2002b] und die START Studie [Suntharalingam et al. 2002].

Die randomisierte INHIBIT Studie, in die 332 Patienten mit koronaren In-Stent Restenosen eingeschlossen wurden und bei welcher der Betastrahler Phosphor-32 eingesetzt wurde, erbrachte nach 9 Monaten eine Reduktion der Revaskularisierungsrate des Zielgefäßes von 31% in der Placebogruppe auf 20% in der Verumgruppe. Die START Studie, bei der ein mit Strontium-90/Yttrium-90 gefüllter Angioplastieballon verwendet wurde, zeigte bei 472 Patienten nach 9 Monaten eine ähnliche Reduktion der Revaskularisierungsrate des Zielgefäßes von 24% auf 16%, und nach 8 Monaten eine Reduktion der binären

Restenoserate, welche als Lumeneinengung $\geq 50\%$ definiert ist [Silber 2001], von 45,2% in der Placebogruppe auf 28,8% in der Verumgruppe.

Im Rahmen der BETA-WRIST Studie [Waksman et al. 2000b] wurde zur Bestrahlung koronarer Gefäße von insgesamt 50 Patienten der β -Strahler Yttrium-90 verwendet. Hierbei kam ein mit dem β -Strahler gefüllter Angioplastieballon zur Anwendung. In einer Entfernung von 1mm von der Oberfläche des Ballons wurde eine Dosis von 20,6 Gy erreicht. Nach einer *Follow-Up* Zeit von 6 Monaten fand sich eine binäre Restenoserate von 22%, bei einer späten Revaskularisierungsrate des Zielgefäßes von 34%. Beide Werte entsprechen etwa denen der WRIST Studie (19%/33,8%) [Waksman et al. 2000a].

Die PREVENT Studie [Raizner et al. 2000], in welcher der β -Strahler Phosphor-32 verwendet wurde, zeigte eine Reduktion der Restenoserate von 79% (8% in der Verumgruppe versus 39% in der Placebogruppe), eine Reduktion der späten Revaskularisierungsrate von 74% und eine Reduktion des späten Lumenverlustes von 80%. Trotz der Verwendung unterschiedlicher Dosen (16 Gy, 20 Gy, 24 Gy) in einer Tiefe von 1 mm in der Gefäßwand, fand sich eine ähnliche Reduktion der Restenoserate in den drei Bestrahlungsgruppen.

Hang et al. [2003a] konnten unter Verwendung eines mit Rhenium-188 gefüllten Ballons bei einer Dosis von 20 Gray in einer Gewebetiefe von 0,5 mm eine Restenoserate von 20% erreichen, während die Kontrollgruppe eine Restenoserate von 57% aufzeigte.

RENO, eine Metaanalyse aus 46 europäischen Städten in denen im Zeitraum zwischen April 1999 und September 2000 insgesamt 1098 Patienten mit dem Beta-Cath System (Strontium-90/Yttrium-90) behandelt wurden, zeigte ein Auftreten von MACE nach 6 Monaten von 18,7% und eine non-occlusive Restenoserate von 18,8% bei einer Restenoserate mit totaler Occlusion von 5,7% [Coen et al. 2003].

Tab. 8 Studien zur Anwendung der endovaskulären Brachytherapie an den Koronarien

Studie	Strahlungsquelle	Restenoserate Verum	Restenoserate Placebo
Condado et al.	Ir 192	27,2%	
GAMMA 1	Ir 192	21,6%	50,5%
WRIST	Ir 192	19,0%	58,0%
WRIST PLUS	Ir 192	26,0%	61,0%
Metaanalyse WRIST, SCRIPPS, GAMMA 1	Ir 192	14,6%	60,8%
INHIBIT	Ph 32	14,0%	37,0%
START	Sr 90/Y 90	28,8%	45,2%
BETA WRIST	Y90	22,0%	
PREVENT	Ph 32	8,0%	39,0%
Hang et al.	Re 188	20,0%	57,0%

4.5.2 Studien im femoropolitealen Gefäßverlauf

Trotz der geringen Studienzahl zur endovaskulären Bestrahlung im femoropolitealen Stromgebiet finden sich auch hier, wie schon im koronaren Stromgebiet, ermutigende Ergebnisse (Tab. 9).

Liermann et al. [1994] und Böttcher et al. [1994] zeigten als erste, dass die Bestrahlung im femoropolitealen Stromgebiet mit Iridium-192 eine sichere und effektive Möglichkeit zur Reduktion von In-Stent Restenosen darstellt.

Wie bereits weiter oben erwähnt, wurden zur endovaskulären Bestrahlung im femoropolitealen Stromgebiet hauptsächlich Gammastrahler wie Iridium-192 verwendet.

Die zwei größten Studien in diesem Bereich sind die PARIS Studie (Peripheral Artery Radiation Investigational Study) und die VIENNA 2 Studie.

Im Rahmen der PARIS Studie [Waksman et al. 2001b] wurden 35 Patienten nach erfolgreicher perkutaner Angioplastie mit dem Gamma-Strahler Iridium-192 bestrahlt. Hierbei wurde mit Hilfe des ballonzentrierten Iridium-192 Drahtes in einer Entfernung von $2\text{ mm} + \frac{1}{2}$ des Gefäßdurchmessers eine Dosis von 14 Gy appliziert. Die angiographische feststellbare binäre Restenoserate nach 6 Monaten lag bei 17,2%. Der ABI in Ruhe und unter Belastung verbesserte sich nach der Intervention und zeigte nach einer *Follow-Up* Zeit von 12 Monaten keine Verschlechterung.

Der zweiten großen Studie, der VIENNA II Studie ging die VIENNA Studie mit 10 Patienten voran. Diese 10 Patienten wurden nach erfolgreicher PTA mit dem Gamma-Strahler Iridium-

192 und einer Dosis von 12 Gy bestrahlt. Nach 12 Monaten war eine Restenoserate von 40% zu verzeichnen [Minar et al. 1998].

An der VIENNA II Studie [Minar et al. 2000], einer randomisierten Studie, bei der katheterbasiert ein nicht zentrierter Iridium-192 Draht zur endovaskulären Bestrahlung im femoropoplitealen Stromgebiet verwendet wurde, nahmen 113 Patienten teil. Hierbei wurde in einer Entfernung von 3 mm von der Achse des Iridium-192 Drahtes eine Dosis von 12 Gy appliziert. Nach einer *Follow-Up* Zeit von 6 Monaten fand sich eine Restenoserate von 53,7% in der Placebogruppe gegenüber 28,3% in der Verumgruppe. Nach 12 Monaten fand sich eine kumulative Offenheitsrate von 63,6% in der bestrahlten Gruppe gegenüber von 35,3% in der alleinig mit PTA behandelten Gruppe.

Eine weitere klinische Studie [Pichler et al. 1999] an 24 Patienten mit langstreckigen Stenosen (> 5 cm) der Arteria femoralis superficialis zeigte 15 Monate nach erfolgter PTA und anschließender EVBT mit dem Gammastrahler Iridium-192 eine kumulative Offenheitsrate von 60%.

Im Jahr 2001 wurde eine Studie veröffentlicht [Wolfram et al. 2001], in der 23 Patienten (33 Arterien) mit einer durchschnittlichen Stenosenlänge von 17 cm nach Implantation eines *Easy Wallstents* mit einem ballonzentrierten Iridium-192 Draht bestrahlt wurden. Hierbei wurde eine Dosis von 14 Gy 2 mm außerhalb des Gefäßradius appliziert. Alle Patienten nahmen während eines Monats eine antikoagulative Medikation in Form von Clopidogrel und Acetylsalicylsäure ein. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten fand sich in 12% (4 Fälle) eine Restenosierung durch Neointimahyperplasie, während bei 21% (7 Fälle) eine plötzliche späte Thrombosierung auftrat. Die Autoren führen diese hohe Rate an Thrombosierungen auf die zu gering gewählte Dosis antikoagulativer Medikamente und die gleichzeitig verzögerte Reendothelialisierung zurück.

Tab. 9 Studien zur Anwendung der endovaskulären Brachytherapie an femoropoplitealen Gefäßen

Studie	Strahlungsquelle	Restenoserate Verum	Restenoserate Placebo
PARIS	Ir 192	17,2%	
VIENNA	Ir 192	40,0%	
VIENNA II	Ir 192	28,3%	53,7%

4.5.3 Studien mit negativen Ergebnissen

Im Gegensatz zu den vielen positiven Ergebnissen, die bisher beschrieben wurden, liegen allerdings auch Studien vor, deren Ergebnisse denen der zuvor beschriebenen Studien widersprechen und abweichende Ergebnisse präsentieren. In den Studien von Coussement et al. [2002] und Hoher et al. [2000], die in koronaren Gefäßen mit Rhenium-186 gefüllten bzw. mit Rhenium-188 gefüllten Ballons arbeiteten, fanden sich ähnlich hohe Restenoseraten von 41% bzw. 46%. Weiterhin fand sich bei Coussement et al. [2002] eine Revaskularisierungsrate des Zielgefäßes von 42%. Zurückgeführt wird dies auf eine zu kurze antikoagulogative Medikation und eine zu geringe Länge des mit Rhenium-188 gefüllten PTA Ballons. In der vorliegenden eigenen Studie wurde eine verlängerte Antikoagulation über mindestens 12 Monate erfolgreich durchgeführt.

Eine weitere Studie aus China von Hang et al. [2003b] zeigte keine relevante Verbesserung der Restenoserate nach intracoronarer Brachytherapie. Die Restenoserate lag nach Bestrahlung mit Rhenium-188 mit einer Dosis von 14 Gray in einer Gewebetiefe von 0,5 mm bei 49% gegenüber 56% in der Placebogruppe. Sowohl Hang et al. [2003b] als auch Coussement et al. [2002] sehen einen Grund für die hohe Restenoserate in einer als Ziel gewählten Bestrahlungstiefe von 0,5 mm anstelle von 1 mm und daraus folgend einer zu geringen Adventitiadosis. In der vorliegenden eigenen Studie wurde eine deutlich höhere Dosis von durchschnittlich 28,7 Gy in 0,81 mm Entfernung zur Strahlenquelle angewandt.

4.5.4 Ergebnisse im Kontext der Literatur

Trotz der teilweise durch zu niedrige Bestrahlungsdosis oder zu geringe Antikoagulation bedingten negativen Studienergebnissen im Bereich der Koronarien, zeigen sowohl die oben dargestellten Studien, als auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie eine deutliche Reduktion der Restenoseraten. Diese tritt sowohl in koronaren Gefäßabschnitten, als auch im femoropoplitealen Stromgebiet nach Therapie mit γ - als auch mit β -Strahlern auf. Somit besteht Hoffnung, dass die intravaskulären Bestrahlung bald in die klinische Routine übernommen wird.

In der von uns durchgeführten Studie wurde prospektiv in einem randomisierten, placebokontrollierten Patientenkollektiv ein Teil der Patienten nach erfolgreicher perkutaner transluminaler Angioplastie und anschließender intravaskulärer Ultraschalluntersuchung einer endovaskulären Brachytherapie mit dem β -Strahler Rhenium-188 Perrhenat zugeführt, deren Dosis individuell im Rahmen der IVUS Untersuchung bestimmt wurde. Bei den

verbleibenden Patienten, welche als Kontrollgruppe fungierten wurde eine alleinige PTA mit anschließender IVUS durchgeführt. Unsere Ergebnisse sprechen für die Effektivität der therapeutisch angewandten endovaskulären Brachytherapie, da die Zahl der Restenosen in der Verumgruppe mit zwei Patienten (28,6%) deutlich unter der Zahl der Placebogruppe mit 5 Patienten (45,5%) liegt.

Im Vergleich zu den oben erwähnten klinischen Studien lässt sich feststellen, dass sich im Rahmen unserer Studie, eine ähnlich hohe Restenosierungsrate in der Verumgruppe fand. Der Vergleich der Placebogruppen obiger Studien mit unserer Placebogruppe zeigt eine deutlich niedrigeren Restenosierungsrate in unserer Placebogruppe, wobei in keiner der von uns behandelten Patientengruppen eine späte Thrombosierung auftrat, noch die Notwendigkeit einer Revaskularisierung des Zielgefäßes bestand.

Die in unserer Verumgruppe nach einer *Follow-Up* Zeit von durchschnittlich 14,6 Monaten festgestellte Restenoserate von 28,6% und von 45,5% in der Placebogruppe ähnelt derer von Studien an Koronargefäßen. Diese lag bei Studien die γ -Quellen verwendeten zwischen 14,6% [Sapirstein et al. 2001] und 27,2% [Condado et al. 1999] in der Verumgruppe und 50,5% [Leon et al. 2001] und 60,8% [Sapirstein et al. 2001] in der Placebogruppe. Bei Studien, in denen die EVBT der Koronargefäße mit β -Quellen erfolgte, lag die Restenoserate zwischen 8% [Raizner et al. 2000] und 28,8% [Suntharalingam et al. 2002] in der Verumgruppe und 37% [Waksman et al. 2002b] und 45,2% [Suntharalingam et al. 2002] in der Placebogruppe.

Die häufig im Rahmen anderer koronarer Studien durchgeführte Revaskularisierung des Zielgefäßes in der Verumgruppe musste bei keinem unserer Verumfälle erfolgen, während dies in 26,2% [Waksman et al. 2000a] bis 31% [Leon et al. 2001] der mit γ -Strahlen therapierten Koronargefäße und 15,9% [Suntharalingam et al. 2002] bis 34% [Waksman et al. 2000b] der mit β -Strahlen behandelten Koronargefäße erfolgte. Dies liegt möglicherweise an der durch den PTA-Ballon erreichten Dosisinhomogenität, aber auch an der im Vergleich zu anderen Studien zeitlich ausgedehnten antikoagulativen Therapie (ø14,6 Monate) mit Clopidogrel und ASS. Weiterhin ursächlich könnte die Behandlung des femoropoplitealen Stromgebietes im Vergleich zum koronaren Stromgebiet sein.

Bei einem unserer Verumpatienten trat zwar eine kalzifizierte Wiederverengung auf, jedoch entsprach die hierbei aufgetretene Stenosierung nicht den von uns festgesetzten Studienkriterien, da weder das Kriterium des ABI noch das der PSV im Sinne einer Restenosierung erfüllt wurden. Dies führen wir auf die Tatsache zurück, dass durch die

Verwendung eines PTA-Ballons von 4 cm Länge ein beidseitiger Sicherheitsabstand von mindestens 5 mm zur stenosierten Strecke (maximal 30 mm) bestand.

Auch die studienübergreifend erwähnte Komplikation der späten Thrombosierungsrate, die in bis zu 10 % der Verumfälle beschrieben wird [Raizner et al. 2000, Leon et al. 2001, Waksman et al. 2000a] und offenbar auf eine verzögerte Reendothelialisierung zurückzuführen ist, fand sich bei uns während der gesamten *Follow-Up* Zeit nicht. Wir führen auch dies auf eine, im Vergleich zu anderen Studien zeitlich ausgedehntere antikoagulative Therapie (ø14,6 Monate) mit Clopidogrel und ASS zurück.

Die zur Bestrahlung der von uns behandelten femoropoplitealen Läsionen Typ TASC A im Rahmen der IVUS ermittelten Dosen lagen bei einem Intima-Media Abstand von 0,81 mm bei 28,7 Gy, bei einem Intima-Media Abstand von 2 mm bei 9,2 Gy und entsprachen somit den Empfehlungen der AAPM von 1999.

4.6 Brachytherapiebedingte Komplikationen

Die durch die endovaskuläre Brachytherapie nachweisbare Verbesserung der Inhibition der nach perkutaner transluminaler Angioplastie oder Stentimplantation häufig eintretenden Restenose, muss allerdings auch im Licht der mit der endovaskulären Brachytherapie auftretenden Komplikationen beurteilt werden (Tab. 10).

Gerade in den ersten Studien zur Restenoseprophylaxe durch EVBT zeigte sich studienübergreifend in 3% bis 10% das Phänomen der späten Thrombosierung, definiert als Auftreten einer Thrombose 30 oder mehr Tage nach erfolgter Brachytherapie [Raizner et al. 2000, Leon et al. 2001], während die Thromboserate bei der Kontrollgruppe zwischen 0,7% und 0,8% lag [Teirstein et al. 2000, Leon et al. 2001, Waksman et al. 2000c]. Die Thrombosierung manifestierte sich größtenteils 1 bis 9 Monate nach der Bestrahlung von Koronargefäßen in Form eines akuten Gefäßverschlusses und dem daraus resultierenden Ereignis eines akuten Myokardinfarktes. Grund für diese hohe Thromboserate ist der durch eine späte Reendothelialisierung bestehende Kontakt zwischen thrombogenen Subendothel und Blut, welcher das Risiko einer Thrombozytenadhäsion erhöht und damit die Wahrscheinlichkeit einer Thrombose [Wexberg et al. 2001].

Tab. 10 Mögliche Nebenwirkungen und Komplikationen der EVBT

Späte Thrombosierung des behandelten Gefäßabschnittes
Randstenosierung im bestrahlten Gefäßabschnitt ("Candy wrapper")
Nekrotisierende Vaskulitis angrenzender Arteriolen
Aneurysmatische Gefäßaufweitungen
Verzögerte Ausheilung von Gefäßdissektionen
Restenosierung durch späten Lumenverlust (late lumen loss)
Reduktion der Gefäßantwort auf Nitroglycerin

Studien am Tiermodell haben gezeigt, dass die Reendothelialisierung nach Stentimplantation bis zu 4 Wochen benötigt, nach erfolgter Brachytherapie aber bis zu 3 Monaten [Farb et al. 2000]. Weiterhin wird durch die Bestrahlung die Produktion des antithrombotischen Mediators Prostacyclin reduziert und die chemotaktischen (zielgerichtete Zellbewegung entlang eines Gradienten aus Chemotaxinen [Debru 1993]) und mitogenen, d.h. die Zellproliferation induzierende Eigenschaften endothelialer Zellen erhöht [Boyd et al. 1998, Eldor et al. 1989]. Gleichzeitig ist die Aktivierungsrate von Thrombozyten und Leukozyten bis zu 30 Tagen nach Bestrahlung erhöht [Salame et al. 2000]. Der Großteil der auftretenden Thrombosierungen fand sich bei Patienten, bei denen gleichzeitig zur Bestrahlung ein Stent implantiert wurde, oder bei Patienten, welche die antithrombotische Medikation einige Monate vor der Thrombosierung abgesetzt hatten [Sapirstein et al. 2001]. Eine Metaanalyse der SCRIPPS, der WRIST und der GAMMA 1 zeigte bei Patienten nach EVBT mit neu implantierten Stent (Abb. 12) eine späte Thromboserate von 6,7%, während sich bei der Gruppe, bei der nur eine EVBT erfolgte, eine Rate von 1,2% fand [Sapirstein et al. 2001].

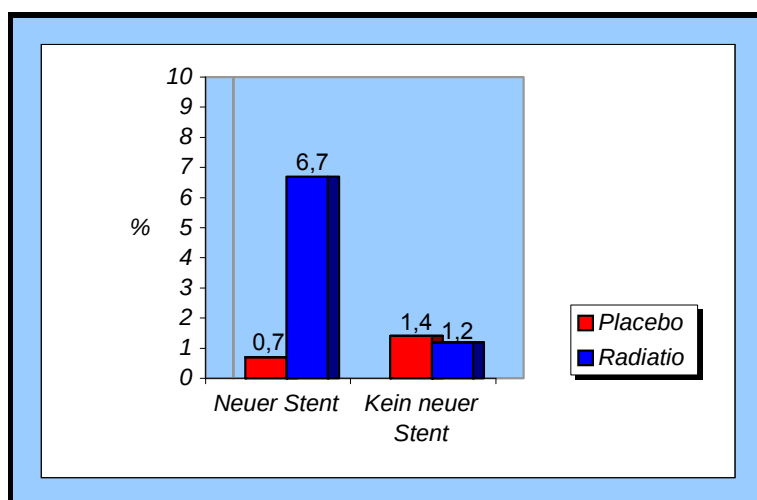


Abb. 12:
Gesammelte Daten der Studien
SCRIPPS, WRIST und GAMMA 1:
Späte Thromboserate bei Placebo-
und Verumpatienten mit/ohne
gleichzeitiger Implantation eines
neuen Stents.

Aufgrund dieser und anderer Studien [Hansrani et al. 2002] wurde die Empfehlung herausgegeben, auf die zeitnahe Implantation von Stents und EVBT zu verzichten. Weiterhin wurde empfohlen, die antikoagulative Therapie nach EVBT auf 6 Monate zu verlängern und auf 12 Monate nach Stentimplantation auszudehnen [Wexberg et al. 2001, Teirstein et al. 2001].

In der START Studie [Suntharalingam et al. 2002] reduzierte sich so die Rate der späten Thrombosierung auf 0,5%, in der WRIST PLUS Studie [Waksman et al. 2001a] und der INHIBIT Studie [Waksman et al. 2002b] auf unter 3%. Die antikoagulative Medikation führt zu einer scheinbar weitgehenden Verhinderung der Thrombusbildung, wobei es nach einem zu frühen Absetzen der Medikation leicht zu Thrombosierung kommen kann [Wexberg et al. 2001].

In der von uns behandelten Patientengruppe kam es weder in der Verumgruppe noch in der Placebogruppe zu einer späten Thrombosierung. Dies führen wir auf die permanente Einnahme von ASS und Clopidogrel über einen Zeitraum von 14,6 Monaten zurück.

Ein weiteres immer wieder vorkommendes Problem stellt die Randstenosierung („*Candy wrapper*“) dar, die in mehreren Studien beschrieben wird [Raizner et al. 2000, Wolfram et al. 2001, Lansky et al. 1999] und etwa 30% bis 50% aller Restenosen entspricht [Teirstein et al. 2001]. Eine mögliche Erklärung für das Auftreten dieses Phänomens ist ein Dosisabfall in zunehmender Entfernung zur Bestrahlungsquelle, welcher zu einer neointimalen Proliferation führt. Mehrere Studien zeigen eine erhöhte neointimale Proliferation nach singulärer Bestrahlung mit geringer Dosis von bis zu 10 Gy [Weinberger et al. 1996, Schwartz et al. 1992]. Dieser Prozess soll auf eine beschleunigte Zellregeneration nach zytotoxischer Belastung zurückzuführen sein, welche zu einer erhöhten Zellteilungsrate der die Bestrahlung überlebenden Zellen führt [Dorr et al. 1994, Weinberger et al. 1996].

Eine weitere Erklärungsmöglichkeit stellt die vergleichsweise geringere Dosis, teilweise bis zu 50 prozentige Reduktion [Teirstein et al. 2001] an den Enden der Bestrahlungsquelle dar. Erfolgt die Bestrahlung durch eine linear angeordnete Strahlungsquelle, entspricht die Dosis an einem bestimmten Punkt entlang der axialen Länge der Strahlungsquelle der Summe der Dosen dieses Punktes als auch der angrenzenden Punkte. Dieser Summationseffekt fällt an den jeweiligen Extremen der Strahlungsquelle weg. Wenn diese „subtherapeutische“ Bestrahlung im Bereich verletzter Gefäße stattfindet, kommt es auch hier zu Randstenosierung, was besonders bei radioaktiven Stents auffällig war [Albiero et al. 2000, Serruys et al. 2000]. In den ersten 2-3 mm vom Rand des Stents war diese durch

Neointimaproliferation bedingt, in 4-10 mm Entfernung vor allem durch konstriktiven Gefäßumbau [Morino et al. 2001].

Aber auch durch eine Fehlplatzierung der Strahlungsquelle, ausgelöst durch Umlagerung, Gefäß- und Herzpulsation oder unwillkürliche Bewegungen, kann es zu einer Unterdosierung im Bereich des durch PTA verletzten Gefäßendothels kommen („geographic miss“) und so eine neointimale Proliferation gefördert werden [Sabate et al. 2000, Sianos et al. 2001].

Raizner et al. [2000] zeigten angiographisch eine Restenoserate von 8% im therapierten Gefäßabschnitt, aber von insgesamt 22%, wenn auch die angrenzenden Bereiche angiographisch untersucht wurden. Dies könnte möglicherweise durch eine Überlappung der Strahlungsquelle von 4 mm bis 10 mm über die Enden des traumatisierten Gefäßendothels hinaus verhindert werden [Teirstein et al. 2001]. Wiedermann et al. [1994] konnten nach EVBT bei Schweinen eine persistierende Reduktion der Gefäßantwort auf Nitroglycerin feststellen, was zusätzlich zur Neointimaproliferation und Thrombosierung zu einer Lumenreduktion führte [Wiedermann et al. 1994].

Fajardo et al. [2002] zeigten am Tiermodell nach Bestrahlung mit Phosphor-32 bei einer Dosis zwischen 6 Gy und 40 Gy (35 Gy in 0,5 mm Abstand zur Intima) in 100% der bestrahlten iliakalen Gefäße und in 51% der bestrahlten Koronargefäße eine akute nekrotisierende Vaskulitis der bis zu 2,05 mm entfernten Arteriolen. Nach 6 Monaten zeigte sich in 46% der Fälle eine voranschreitende Heilung der Vaskulitis, welche oft mit einer Lumenverringerng assoziiert war. In keinem Gefäß der Placebogruppe konnte eine akute nekrotisierende Vaskulitis nachgewiesen werden.

Durch die bereits beschriebene Dosisinhomogenität, durch fehlende oder unzureichende Zentrierung der verwendeten Strahlungsquelle und der daraus resultierenden lokalen hohen Bestrahlungsintensität kann es zu unerwünschten Folgen wie aneurysmatischen Gefäßerweiterungen oder gar Gefäßrupturen kommen, auch wenn diese im Nachbeobachtungszeitraum der meisten Studien nicht gefunden wurden.

Einzelne Studien zeigen aber dennoch diese Problematik in Form von koronaren Aneurysmen auf [Condado et al. 1997]. Die Vienna II Studie [Minar et al. 2000] fand bei 5 Verumpatienten und einem Placebopatienten eine Aufweitung der Arteria femoralis superficialis auf maximal 9 mm im bestrahlten Segment, wobei sich keine klinischen Komplikationen ergaben. Auch wurde über eine mögliche verzögerte Ausheilung von PTA-induzierten Gefäßdissektionen berichtet [Lansky et al. 1999].

Bei Teirstein et al. [2000] fand sich weiterhin bei den mit Iridium-192 bestrahlten Patienten, bei denen keine weitere Revaskularisierung erfolgt war, eine progrediente langsame

Reduktion der Lumenweite von durchschnittlich 2,49 mm nach 6 Monaten auf 2,12 mm nach 3 Jahren, was bei den Placebopatienten nicht der Fall war. Dies könnte darauf hinweisen, dass die EVBT das Problem der Restenosierung nicht beseitigt, sondern die Problematik nur hinauszögert [Minar et al. 2000]. Auch in der von uns durchgeführten Studie zeigte sich in der Verumgruppe ein late lumen loss, wobei sich dieser jedoch geringer darstellte, als in unserer Placebogruppe.

4.7 Die Aussagekraft der hier vorgelegten Studie eingrenzende Aspekte

Die hier vorgelegte Studie befasste sich mit der Prophylaxe einer Restenosierung nach PTA durch endovaskuläre Brachytherapie mit Rhenium-188. Trotz der deutlich reduzierten Restenoserate und der geringen Zahl der in Zusammenhang mit der Bestrahlung aufgetretenen Komplikationen ist die Aussagekraft der erbrachten Daten eingeschränkt. Bedingt durch die kleine Patientenzahl lassen sich keine statistisch signifikanten Resultate bzw. Unterschiede zwischen Verum - und Placebogruppe feststellen. Weiterhin lässt die kurze Nachbehandlungszeit offen, wie sich die Anatomie der behandelten Gefäße mit zunehmendem zeitlichem Abstand zur Therapie ändert und schwerwiegende Komplikationen auftreten.

Ein weiteres Problem stellt die Methodik dar. In der von uns durchgeführten Studie erfolgte keine Bestrahlung des an das traumatisierte Segment angrenzenden Gefäßbereiches von bis zu 10 mm, wie sie heute bereits empfohlen wird [Teirstein et al. 2001]. Somit könnte ein Dosisabfall an den Enden des von uns verwendeten PTA-Ballons für eine ineffektive Inhibition der Gewebeproliferation verantwortlich sein, welche in einem Fall zu einem „Candy wrapper“ Phänomen führte. Durch die Verwendung eines PTA-Ballons von 4 cm Länge konnte jedoch im Verhältnis zur maximalen Stenosenlänge von 30 mm ein beidseitiger Sicherheitsabstand von zumindest 5 mm erzielt werden. Hierdurch könnte die insgesamt geringe Anzahl an Restenosen erklärt werden. Durch Einhalten eines noch größeren Sicherheitsabstandes lässt sich die Zahl der Restenosen möglicherweise noch weiter reduzieren.

Die im Rahmen unserer Studie im direkten Anschluß an die PTA erfolgte Bestrahlung hätte möglicherweise zu einer effektiveren Restenoseprophylaxe führen können, wenn sie erst 24 bzw. 48 Stunden nach PTA erfolgt wäre, so wie von Mayberg et al. [1995] und Waksman et al. [1995] beschrieben. Dies hätte jedoch einer erneuten angiographischen Intervention bedurft.

Weiterhin konnten nicht alle teilnehmenden Patienten der Verum- und Placebogruppe im Rahmen der Kontrolluntersuchungen nachangiographiert werden, da dahingehend keine

Einwilligung seitens der Ethikkommission bestand. Durch die klinische Verlaufskontrolle, die Verwendung der Duplexsonographie und Dopplersonographie und die Berechnung der Ankle-Brachial Indices kann jedoch ein genügendes Maß an Sicherheit in der Erkennung möglicher Restenosen gewährleistet werden.

5. Zusammenfassung der Ergebnisse und Schlussfolgerung

Ziel der in Zusammenarbeit mit der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Ulm und des Klinikums Augsburg durchgeführten, prospektiven placebokontrollierten Studie, welche sich vom 30.10.2001 bis zum 02.10.2003 erstreckte, war es, die Effektivität eines mit dem flüssigen β -Strahler Rhenium-188 gefüllten PTA-Ballons in der Prophylaxe einer Restenose im femoropoplitealen Stromgebiet zu untersuchen, sowie im Rahmen von IVUS-Messungen der Plaquemorphologie die individuell notwendige Rhenium-188 Dosis zu bestimmen. Weiterhin sollte eine aktuelle Literaturübersicht erstellt werden.

Im Rahmen der angiographischen Darstellung des verengten Gefäßabschnittes im femoropoplitealen Stromgebiet von 17 Patienten (18 Gefäße) mit einem Durchschnittsalter von $75,2 \pm 7,99$ Jahren wurde die Stenosenlänge ($\emptyset$ Toto:14,1 mm; $\emptyset$ Verum:14,1 mm; $\emptyset$ Placebo:14,0 mm), der Stenosegrad vor PTA ($\emptyset$ T:88,2 %; $\emptyset$ V:84,7 %; $\emptyset$ P:90,5 %), und nach PTA ($\emptyset$ T:19 %; $\emptyset$ V:21 %; $\emptyset$ P:18 %) gemessen. Anschließend wurde im dilatierten Gefäßabschnitt mittels intravaskulärer Ultraschalluntersuchung der Media-Adventitia Abstand ($\emptyset$ T: 1,92 mm; $\emptyset$ V:1,90 mm; $\emptyset$ P:1,94 mm), der Intima-Media Abstand ($\emptyset$ T:0,81 mm; $\emptyset$ V:0,81 mm; $\emptyset$ P:0,80 mm), die Lumenfläche ($\emptyset$ T:15,0 mm²; $\emptyset$ V:15,5 mm²; $\emptyset$ P:14,7 mm²) und die Gefäßfläche ($\emptyset$ T:39,8 mm²; $\emptyset$ V:39,9 mm²; $\emptyset$ P:39,8 mm²) dargestellt und vermessen. Anhand der Gefäßmorphologie wurde in der Verumgruppe die zu verwendende Dosis und Bestrahlungsdauer berechnet und der zuvor dilatierte Gefäßabschnitt bestrahlt. Im Rahmen der Bestrahlungszeit von durchschnittlich 14,03 Minuten (7,12 min bis 26,23 min) und einer durchschnittlichen Rhenium-188 Aktivität von 3683,6 MBq/ml (1524,26 MBq/ml – 5643,09 MBq/ml) wurde eine Mindestdosis von 10 Gy am Ort des maximalen Media-Adventitia Abstandes ($\emptyset$ 1,90 mm; 1,8 mm bis 2,2 mm) nicht unterschritten, bzw. eine Maximaldosis von 40 Gy am Ort des minimalen Intima-Media Abstandes ($\emptyset$ 0,81 mm; 0,6 mm bis 1,2 mm) nicht überschritten.

In der sich anschließenden Nachbeobachtungszeit wurde die Verum- und die nicht bestrahlte Placebogruppe unter Einnahme einer kontinuierlichen Gerinnungsmedikation (75 mg Plavix®/Iscover® und ASS 100) dreimal untersucht, um hierbei das Auftreten einer Restenosierung des behandelten Gefäßabschnittes zu erfassen.

Nach einer *Follow-Up* Periode von durchschnittlich 14,6 Monaten zeigte sich in der Verumgruppe eine Restenoserate von 28,6% (2 Fälle), in der Placebogruppe dagegen eine Restenoserate von 45,5% (5 Fälle).

Die Dissektionsrate der Verumgruppe war sowohl in der Angiographie post PTA als auch im IVUS (42,9% vs. 71,4%) geringer als in der Kontrollgruppe mit 63,6% in der Angiographie und 81,8% im IVUS. Bei Fällen ohne eine vorhandene Restenose im Verlauf wiesen 63,6% in der Angiographie post PTA und 81,8% in der IVUS eine Dissektion auf, während bei den Fällen mit Restenosierung nur 42,8% in der Angiographie und 71,4% in der IVUS eine Dissektion aufwiesen. Somit schützt die geringere Dissektionsrate nicht vor einer Restenose. Nach der *Follow-Up* Periode zeigte die Verumgruppe eine durchschnittliche Reduktion der Gefäßweite um 1,10 mm ($24,64\% \pm 16,55\%$; Median 27,50%), während die Placebogruppe eine Reduktion um 1,37 mm ($25,28\% \pm 21,25\%$; Median: 29,87%) zeigte. Die Reichweite der prozentualen Reduktion lag zwischen 0% und 41,38% in der Verumgruppe und 0% und 59,09% in der Placebogruppe.

Der im Rahmen der Nachuntersuchungen erhobene durchschnittliche ABI-Wert, welcher dopplersonographisch gemessen wurde, lag in der Verumgruppe bei 0,95 (0,71 - 1,17; Median: 0,96), in der Placebogruppe bei 0,85 (0,56 - 1,47; Median: 0,81), der durchschnittliche PSV-Quotient lag hierbei in der Verumgruppe zwischen 1,20 und 2,16 (Durchschnitt: 1,62; Median: 1,59), in der Placebogruppe dagegen zwischen 0,50 und 3,08 (Durchschnitt: 1,63; Median: 1,50).

Durch eine zeitlich ausgedehnte antikoagulative Therapie von durchschnittlich 14,6 Monaten mit ASS und Plavix[®]/Iscover[®] trat weder in der Verumgruppe noch in der Placebogruppe ein Fall einer späten Thrombosierung auf.

Die endovaskuläre Brachytherapie mit einem Rhenium-188 gefüllten PTA-Ballon zeigte sich im Rahmen unserer Studie als praktikable, sowohl für Patienten, als auch den behandelnden Arzt sichere Alternative zu den bisher vornehmlich zur Anwendung kommenden Techniken der endovaskulären Bestrahlung. Zu keinem Zeitpunkt wurde das behandelnde Personal einer erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt. Weiterhin trat in keinem der bestrahlten Fälle Rhenium-188 aus dem PTA-Ballon aus. Bei unseren Verumpatienten traten weder im Zuge der Behandlung noch im Verlaufe der Nachuntersuchungszeit Komplikationen auf.

Trotz der insgesamt positiven Ergebnisse sollten sich, aufgrund der in unserer Studie kleinen Patientenzahl, Studien mit einem größeren Patientengut anschließen.

6 Literaturverzeichnis

Albiero R, Nishida T, Adamian M, Amato A, Vaghetti M, Corvaja N, Di Mario C, Colombo A.
Edge restenosis after implantation of high activity (32)P radioactive beta-emitting stents.
Circulation 2000; 101:2454-2457.

Baer M.

Endoluminale Bestrahlung der Koronararterien – Ökonomische Aspekte vor klinischer Sicherheit.

Dtsch. Med. Wschr. 2001;126: 439

Bertuch H, Pilger E, Leitner H, Hackl A, Lammer J, Stark G, Honigl K.

[Arterial occlusions following therapeutic radiation therapy].

Vasa 1988; 17:267-272.

Boeing N, Geoghegan S, Ebert MA.

Endovascular brachytherapy: dosimetry and dose-area analysis of various radiation sources.

Australas Phys Eng Sci Med 2001; 24:63-70.

Bottcher HD, Schopohl B, Liermann D, Kollath J, Adamietz IA.

Endovascular irradiation--a new method to avoid recurrent stenosis after stent implantation in peripheral arteries: technique and preliminary results.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29:183-186.

Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, Knight JA, Byng JW, Yaffe MJ, Tritchler DL.

Mammographic densities and breast cancer risk.

Breast Disease 1998; 10(3-4):113-26.

Capek P, McLean GK, Berkowitz HD.

Femoropopliteal angioplasty. Factors influencing long-term success.

Circulation 1991; 83:I70-80.

Castagna MT, Mintz GS, Waksman R, Ahmed JM, Maehara A, Ajani AE, Bui AB, Satler LF, Suddath WO, Kent KM, Pichard AD, Weissman NJ.

Comparative efficacy of gamma-irradiation for treatment of in-stent restenosis in saphenous vein graft versus native coronary artery in-stent restenosis: An intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 104:3020-3022.

Casterella PJ, Teirstein PS.

Prevention of coronary restenosis.

Cardiol Rev 1999; 7:219-231.

Clowes AW, Clowes MM.

Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. II. Inhibition of smooth muscle growth by heparin.

Lab Invest 1985; 52:611-616.

Coen V, Serruys P, Sauerwein W, Orecchia R, Von Rottkay P, Coucke P, Ehnert M, Urban P, Bonan R, Levendag P.

Reno, a European postmarket surveillance registry, confirms effectiveness of coronary brachytherapy in routine clinical practice.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55:1019-1026.

Condado JA, Waksman R, Gurdiel O, Espinosa R, Gonzalez J, Burger B, Villoria G, Acquatella H, Crocker IR, Seung KB, Liprie SF.

Long-term angiographic and clinical outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty and intracoronary radiation therapy in humans.

Circulation 1997; 96:727-732.

Condado JA, Waksman R, Calderas C, Saucedo J, Lansky A.

Two-year follow-up after intracoronary gamma radiation therapy.

Cardiovasc Radiat Med 1999; 1:30-35.

Condado JA, Waksman R, Saucedo JF, Bhargava B, Lansky AJ, Calderas C, Gurdiel O, Gonzalez J, Fadoul M, Parra B, Iturria I, Amezaga B.

Five-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary iridium-192 radiation therapy.

Cardiovasc Radiat Med 2002; 3:74-81.

Coussement PK, Stella P, Vanbilloen H, Verbruggen A, van Rijk P, Hoekstra A, Van Limbergen E, de Jaegere P, De Scheerder I.

Intracoronary beta-radiation of de novo coronary lesions using a (186)Re liquid-filled balloon system: six-month results from a clinical feasibility study.

Catheter Cardiovasc Interv 2002; 55:28-36.

De Beurmann N, Noise W, Gougerot S.

Traitement des chéloïdes par l'ablation suivie de la radiothérapie. Bull Soc Fr Derm Syph 1906; 17:414-416.

Debru C.

A particular form of chemotaxis: necrotaxis. A historical view

Blood Cells 1993; 19(1):5-19.

Diamond DA, Vesely TM.

The role of radiation therapy in the management of vascular restenosis. Part I. Biologic basis.

J Vasc Interv Radiol 1998; 9:199-208.

Diehm C, Weiss T (eds.).

Arterielle Verschlusskrankheit. PAVK-Case-Management. Neu-Isenburg:

LinguaMed-Verlag, 1996.

Diehm C, Weiss T (eds.).

PAVK-Fibel. 2.Aufl. Neu-Isenburg:

LinguaMed-Verlag, 1997.

Dillavou E, Kahn MB.

Peripheral vascular disease. Diagnosing and treating the 3 most common peripheral vasculopathies.

Geriatrics 2003; 58:37-42; quiz 43.

Dormandy JA, Rutherford RB.

Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC).

J Vasc Surg. 2000 Jan; 31(1 Pt 2):S1-S296.

Dorr W, Emmendorfer H, Haide E, Kummermehr J.

Proliferation equivalent of 'accelerated repopulation' in mouse oral mucosa.

Int J Radiat Biol 1994; 66:157-167.

Ebert D.

[Overview of the most frequent clinical manifestations of peripheral arterial occlusive disease in the elderly, its diagnosis and stage-related therapy].

Z Arztl Fortbild Qualitatssich 1997; 91:525-531.

Eldor A, Fuks Z, Matzner Y, Witte LD, Vlodavsky I.

Perturbation of endothelial functions by ionizing irradiation: effects on prostaglandins, chemoattractants and mitogens.

Semin Thromb Hemost 1989; 15:215-225.

Fajardo L-G LF, Prionas SD, Kaluza GL, Raizner AE.

Acute vasculitis after endovascular brachytherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:714-719.

Farb A, Tang AL, Shroff S, Sweet W, Virmani R.

Neointimal responses 3 months after (32)P beta-emitting stent placement.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 48:889-898.

Fischer-Dzoga K, Dimitrievich GS, Schaffner T.

Effect of hyperlipidemic serum and irradiation on wound healing in primary quiescent cultures of vascular cells.

Exp Mol Pathol 1990; 52:1-12.

Fox RA.

Dosimetry of beta emitting radionuclides for use in balloon angioplasty.

Australas Phys Eng Sci Med 1997; 20:139-146.

Friedman M, Felton L, Byres S.

The antiatherogenic effect of Iridium-192 upon the cholesterol fed rabbit.

J Clin Invest 1964; 43:185-192.

Fuks Z.

Mechanisms of radiation-induced cell kill in endothelial cells. In: 1st annual conference on interventional endovascular brachytherapy. May 30, 1996.

Gajdusek CM, Tian H, London S, Zhou D, Rasey J, Mayberg MR.

Gamma radiation effect on vascular smooth muscle cells in culture.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36:821-828.

Graves VB, Strother CM, Rappe AH.

Treatment of experimental canine carotid aneurysms with platinum coils.

AJNR Am J Neuroradiol 1993; 14:787-793.

Guhlke S, Beets AL, Oetjen K, Mirzadeh S, Biersack HJ, Knapp FF, Jr.

Simple new method for effective concentration of ¹⁸⁸Re solutions from alumina-based ¹⁸⁸W-¹⁸⁸Re generator.

J Nucl Med 2000; 41:1271-1278.

Hancock WW, Adams DH, Wyner LR, Sayegh MH, Karnovsky MJ.

CD4⁺ mononuclear cells induce cytokine expression, vascular smooth muscle cell proliferation, and arterial occlusion after endothelial injury.

Am J Pathol 1994;145(5):1008-14.

Hafeez N.

Prevention of coronary restenosis with radiation therapy: a review.

Clin Cardiol 2002; 25:313-322.

Hang CL, Fu M, Hsieh BT, Leung SW, Wu CJ, Yip HK, Ting G.

Intracoronary beta-irradiation with liquid rhenium-188: results of the Taiwan radiation in prevention of post-pure balloon angioplasty restenosis study.

Chest. 2003a; 124(4):1284-93.

Hang CL, Fu M, Hsieh BT, Leung SW, Wu CJ, Ting G.

Intracoronary beta-irradiation with liquid rhenium-188 to prevent restenosis following pure balloon angioplasty: results from the TRIPPER-1 study.

Chang Gung Med J 2003b; 26:98-106.

Hanke H, Hassenstein S, Ulmer A, Kamenz J, Oberhoff M, Haase KK, Baumbach A, Gown AM, Karsch KR.

Accumulation of macrophages in the arterial vessel wall following experimental balloon angioplasty.

Eur Heart J 1994; 15:691-698.

Hansrani M, Overbeck K, Smout J, Stansby G.

Intravascular brachytherapy for peripheral vascular disease.

Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003504.

Hausleiter J, Li A, Makkar R, Berman D, Robinson A, Litvack F, Eigler N, Whiting J.

Leakage of a liquid 188Re-filled balloon system during intracoronary brachytherapy. A case report.

Cardiovasc Radiat Med 2000; 2:7-10.

Herrmann T.

[Recommendations of the Radiation Protection Commission on endovascular radiation therapy].

Strahlenther Onkol 2001; 177:501-503.

Henning E, Dittmann H, Wiskirchen J, Bantleon R, Kehlbach R, Claussen CD, Duda SH.

Dose Dependent Effects of the Combined Beta-Gamma-Emitter ¹⁸⁸Rhenium on the Growth of Human Vessel Wall Cells

Fortschr Röntgenstr 2004; 176:404-408.

Higgins JP, Higgins JA.

Peripheral arterial disease--Part I: Diagnosis, epidemiology and risk factors.

J Okla State Med Assoc 2002; 95:765-769; quiz 770-761.

Hirsch AT.

Arterial occlusive disease of the extremities.

In: Braunwald E, Creager MA (eds.). Heart disease/ Vascular disease. St. Louis:

Mosby-Year Book, 1996: 3.2-3.30.

Hoher M, Wohrle J, Wohlfrom M, Hanke H, Voisard R, Osterhues HH, Kochs M, Reske SN,

Hombach V, Kotzerke J.

Intracoronary beta-irradiation with a liquid (188)re-filled balloon: six-month results from a clinical safety and feasibility study.

Circulation 2000; 101:2355-2360.

Jaff MR.

Lower extremity arterial disease. Diagnostic aspects.

Cardiol Clin 2002; 20:491-500, v.

Jani SK, Massullo V, Steuterman S, Tripuraneni P, Teirstein PS.

Physics and safety aspects of a coronary irradiation pilot study to inhibit restenosis using manually loaded 192Ir ribbons.

Semin Interv Cardiol 1997; 2:119-123.

Jani SK.

Gamma vs beta irradiation: which is superior?

Cardiovasc Radiat Med 1999; 1:102-106.

Jaster M, Fuster V, Rosenthal P, Pauschinger M, Tran QV, Janssen D, Hinkelbein W, Schwimmbeck P, Schultheiss HP, Rauch U.

Catheter based intracoronary brachytherapy leads to increased platelet activation.
Heart 2004; 90(2):160-4.

Jorgensen B, Tonnesen KH, Holstein P.

Late hemodynamic failure following percutaneous transluminal angioplasty for long and multifocal femoropopliteal stenoses.

Cardiovasc Intervent Radiol 1991; 14:290-292.

Kappert A (eds.).

Lehrbuch und Atlas der Angiologie. 12. Aufl.

Bern, Stuttgart, Toronto:

Verlag Hans Huber, 1989.

King SB, 3rd, Williams DO, Chougule P, Klein JL, Waksman R, Hilstead R, Macdonald J, Anderberg K, Crocker IR.

Endovascular beta-radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: results of the beta energy restenosis trial (BERT).

Circulation 1998; 97:2025-2030.

Knapp FF, Jr., Gohlke S, Beets AL, Lin WY, Stabin M, Amols H, Weinberger J. Endovascular beta irradiation for prevention of restenosis using solution radioisotopes: pharmacologic and dosimetric properties of rhenium-188 compounds.

Cardiovasc Radiat Med 1999; 1:86-97.

Knapp FF, Jr., Spencer RH, Kropp J.

Intravascular radiation therapy with radioactive liquid-filled balloons for inhibition of restenosis after angioplasty: a new opportunity for nuclear medicine?

J Nucl Med 2001; 42:1384-1387.

Kotzerke J, Rentschler M, Glatting G, Schneider E, Stabin M, Knapp FF, Jr., Reske SN.
[Dosimetry fundamentals of endovascular therapy using Re-188 for the prevention of
restenosis after angioplasty].
Nuklearmedizin 1998a; 37:68-72.

Kotzerke J, Fenchel S, Guhlmann A, Stabin M, Rentschler M, Knapp FF, Jr., Reske SN.
Pharmacokinetics of ⁹⁹Tcm-pertechnetate and ¹⁸⁸Re-perrhenate after oral administration of
perchlorate: option for subsequent care after the use of liquid ¹⁸⁸Re in a balloon catheter.
Nucl Med Commun 1998b; 19:795-801.

Kotzerke J, Gertler R, Buchmann I, Baur R, Hombach V, Norbert Reske S, Voisard R.
Different radiosensitivity of smooth muscle cells and endothelial cells in vitro as
demonstrated by irradiation from a Re-188 filled balloon catheter.
Atherosclerosis 2000; 152:35-42.

*Kutryk MJ, Foley DP, van den Brand M, Hamburger JN, van der Giessen WJ, deFeyter PJ,
Bruining N, Sabate M, Serruys PW.*
Local intracoronary administration of antisense oligonucleotide against c-myc for the
prevention of in-stent restenosis: results of the randomized investigation by the Thoraxcenter
of antisense DNA using local delivery and IVUS after coronary stenting (ITALICS) trial.
J Am Coll Cardiol 2002; 16;39(2):281-7.

*Lansky AJ, Popma JJ, Massullo V, Jani S, Russo RJ, Schatz RA, Steuterman S, Guarneri EM,
Wu H, Mehran R, Mintz GS, Leon MB, Teirstein PS.*
Quantitative angiographic analysis of stent restenosis in the Scripps Coronary Radiation to
Inhibit Intimal Proliferation Post Stenting (SCRIPPS) Trial.
Am J Cardiol 1999; 84:410-414.

Lassila R, Lepantalo M, Lindfors O.
Peripheral arterial disease--natural outcome.
Acta Med Scand 1986; 220:295-301.

Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, Tripuraneni P, Lansky AJ, Jani S, Wong SC, Fish D, Ellis S, Holmes DR, Kerieakes D, Kuntz RE.

Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting.

N Engl J Med 2001; 344:250-256.

Liermann D, Bottcher HD, Kollath J, Schopohl B, Strassmann G, Strecker EP, Breddin KH.

Prophylactic endovascular radiotherapy to prevent intimal hyperplasia after stent implantation in femoropopliteal arteries.

Cardiovasc Intervent Radiol 1994; 17:12-16.

Liermann DD, Bauernsachs R, Schopohl B, Bottcher HD.

Five year follow-up after brachytherapy for restenosis in peripheral arteries.

Semin Interv Cardiol 1997; 2:133-137.

Lin WY, Tsai SC, Hsieh BT, Lee TW, Ting G, Wang SJ.

Evaluation of three rhenium-188 candidates for intravascular radiation therapy with liquid-filled balloons to prevent restenosis.

J Nucl Cardiol 2000; 7:37-42.

Lindner H, Koksche G, Simon G (eds.).

Physik für Ingenieure. 14. Aufl. Leipzig, Köln:

Fachbuchverlag Leipzig, 1993.

Mayberg MR, Luo Z, London S, Gajdusek C, Rasey JS.

Radiation inhibition of intimal hyperplasia after arterial injury.

Radiat Res 1995; 142:212-220.

Minar E, Pokrajac B, Ahmadi R, Maca T, Seitz W, Stumpflen A, Potter R, Ehringer H.

Brachytherapy for prophylaxis of restenosis after long-segment femoropopliteal angioplasty: pilot study.

Radiology 1998; 208:173-179.

Minar E, Pokrajac B, Maca T, Ahmadi R, Fellner C, Mittlbock M, Seitz W, Wolfram R, Potter R.

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

Circulation 2000; 102:2694-2699.

Morino Y, Bonneau HN, Fitzgerald PJ.

Vascular brachytherapy: what have we learned from intravascular ultrasound?

J Invasive Cardiol 2001; 13:409-416.

Murray RR, Jr., Hewes RC, White RI, Jr., Mitchell SE, Auster M, Chang R, Kadir S, Kinnison ML, Kaufman SL.

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

Radiology 1987; 162:473-476.

Nath R, Amols H, Coffey C, Duggan D, Jani S, Li Z, Schell M, Soares C, Whiting J, Cole PE, Crocker I, Schwartz R.

Intravascular brachytherapy physics: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group no. 60. American Association of Physicists in Medicine.

Med Phys 1999; 26:119-152.

Pichler LJ, Hawliczek R, Somloi A, Mayrhofer R, Schmidt WF, Hruby W.

[Endovascular brachytherapy for the prevention of recurrence after PTA].

Radiologe 1999; 39:118-124.

Raizner AE, Oesterle SN, Waksman R, Serruys PW, Colombo A, Lim YL, Yeung AC, van der Giessen WJ, Vandertie L, Chiu JK, White LR, Fitzgerald PJ, Kaluza GL, Ali NM.

Inhibition of restenosis with beta-emitting radiotherapy: Report of the Proliferation Reduction with Vascular Energy Trial (PREVENT).

Circulation 2000; 102:951-958.

Ranke C, Creutzig A, Alexander K.

Duplex scanning of the peripheral arteries: correlation of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction.

Ultrasound Med Biol 1992; 18:433-440.

Sabate M, Costa MA, Kozuma K, Kay IP, van der Giessen WJ, Coen VL, Ligthart JM, Serrano P, Levendag PC, Serruys PW.

Geographic miss: a cause of treatment failure in radio-oncology applied to intracoronary radiation therapy.

Circulation 2000; 101:2467-2471.

Salame MY, Verheye S, Mulkey SP, Chronos NA, King SB, 3rd, Crocker IR, Robinson KA.

The effect of endovascular irradiation on platelet recruitment at sites of balloon angioplasty in pig coronary arteries.

Circulation 2000; 101:1087-1090.

Sapirstein W, Zuckerman B, Dillard J.

FDA approval of coronary-artery brachytherapy.

N Engl J Med 2001; 344:297-299.

Schaefer HE.

Ätiologie und Pathogenese arterieller Verschlusskrankheiten. In: Alexander K (eds.).

Gefäßkrankheiten. München, Wien, Baltimore:

Urban und Schwarzenberg, 1994: 25-46.

Schillinger M, Mlekusch W, Wolfram RM, Budinsky AC, Exner M, Rumpold H, Wagner O, Pokrajac B, Potter R, Minar E.

Endovascular brachytherapy: effect on acute inflammatory response after percutaneous femoropopliteal arterial interventions.

Radiology 2004; 230(2):556-60

Schopohl B, Leirmann D, Pohlitz LJ, Heyd R, Strassmann G, Bauersachs R, Schulte-Huermann D, Rahl CG, Manegold KH, Kollath J, Bottcher HD.

192IR endovascular brachytherapy for avoidance of intimal hyperplasia after percutaneous transluminal angioplasty and stent implantation in peripheral vessels: 6 years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:835-840.

Schulte KL (eds.).

Lehrbuch und Atlas der Angiologie. 13. Aufl. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber, 1998.

Schwartz RS, Koval TM, Edwards WD, Camrud AR, Bailey KR, Browne K, Vlietstra RE, Holmes DR, Jr.

Effect of external beam irradiation on neointimal hyperplasia after experimental coronary artery injury.

J Am Coll Cardiol 1992; 19:1106-1113.

Schwartz SM, Reidy MA, de Blois D.

Factors important in arterial narrowing.

J Hypertens Suppl 1996; 14:S71-81.

Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, Dunn B, Martin FH, Simonet L, Wilcox JN.

Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries.

Circulation 1996; 93:2178-2187.

Serruys PW, Kay IP.

I like the candy, I hate the wrapper: the (32)P radioactive stent.

Circulation 2000; 101:3-7.

Serruys PW, Kutryk MJB, Bruining N.

Antisense oligonucleotide against c-myc administered with the Transportos delivery catheter for the prevention of in-stent restenosis. Results of the randomized ITALICS trial.

Circulation 1998; 98:I-363

Sianos G, Kay IP, Costa MA, Regar E, Kozuma K, de Feyter PJ, Boersma E, Disco C, Serruys PW.

Geographical miss during catheter-based intracoronary beta-radiation: incidence and implications in the BRIE study. *Beta-Radiation In Europe.*

J Am Coll Cardiol 2001; 38:415-420.

Silber S.

Intrakoronare Bestrahlung zur Verhinderung einer Restenose nach PTCA.

Der Nuklearmediziner 2001; 5:251-258.

Silva da A, Hild R, Nobbe F, Schoop W, Widmer LK.

Periphere arterielle Verschlusskrankheit auf der Basis der chronischen Arteriosclerosis obliterans. In: Rieger H, Schoop W (eds.). *Klinische Angiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1998: 413-470.

Stabin M

Dosimetry calculations – Excel worksheet

Persönliche Mitteilung vom 27 Jan. 2000 an Herrn Dipl. Phys. J. Kopp.

2000

Stanley B, Teague B, Raptis S, Taylor DJ, Berce M.

Efficacy of balloon angioplasty of the superficial femoral artery and popliteal artery in the relief of leg ischemia.

J Vasc Surg 1996; 23:679-685.

Suntharalingam M, Laskey W, Lansky AJ, Waksman R, White L, Teirstien P, Massullo V, Rutherford B, Elman A, Kuntz RE, Popma JJ, Bonan R.

Clinical and angiographic outcomes after use of ⁹⁰Strontium/⁹⁰Yttrium beta radiation for the treatment of in-stent restenosis: results from the Stents and Radiation Therapy 40 (START 40) registry.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:1075-1082.

Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Mintz GS, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Morris NB, Leon MB, Tripuraneni P.

Catheter-based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting.

N Engl J Med 1997; 336:1697-1703.

Teirstein PS, Massullo V, Jani S, Popma JJ, Russo RJ, Schatz RA, Guarneri EM, Steuterman S, Sirkin K, Cloutier DA, Leon MB, Tripuraneni P.

Three-year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation : results of a randomized clinical trial.

Circulation 2000; 101:360-365.

Teirstein PS, Kuntz RE.

New frontiers in interventional cardiology: intravascular radiation to prevent restenosis.

Circulation 2001; 104:2620-2626.

Treiman GS, Ichikawa L, Treiman RL, Cohen JL, Cossman DV, Wagner WH, Levin PM, Foran RF.

Treatment of recurrent femoral or popliteal artery stenosis after percutaneous transluminal angioplasty.

J Vasc Surg 1994; 20:577-585; discussion 585-577.

Van Sambeek MR, Hagenaaars T, Van Tongeren RB, Van Dijk LC, Hendriks JM, Coen VL.

Peripheral vascular brachytherapy: an introduction.

J Cardiovasc Surg (Torino) 2000; 41:891-895.

Verheij M, Bose R, Lin XH, Yao B, Jarvis WD, Grant S, Birrer MJ, Szabo E, Zon LI, Kyriakis JM, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Kolesnick RN.

Requirement for ceramide-initiated SAPK/JNK signalling in stress-induced apoptosis.

Nature 1996; 380:75-79.

Vodovotz Y, Robinson K, Cook LJA, Wink DA, Mitchell JB, Waksman R.

Effects of radiation on the expression of transforming growth factor- β 1 in restenotic lesions following balloon angioplasty and injury in swine. In: Waksman R, Leon MB (eds.). *Advances in cardiovascular radiation therapy*.

Washington: February 1997; 19.

Vroegindeweij D, Vos LD, Tielbeek AV, Buth J, vd Bosch HC.

Balloon angioplasty combined with primary stenting versus balloon angioplasty alone in femoropopliteal obstructions: A comparative randomized study.

Cardiovasc Intervent Radiol 1997; 20:420-425.

Waksman R, Robinson KA, Crocker IR, Gravanis MB, Cipolla GD, King SB, 3rd.

Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine. A possible role for radiation therapy in restenosis prevention.

Circulation 1995; 91:1533-1539.

Waksman R, Rodriguez JC, Robinson KA, Cipolla GD, Crocker IR, Scott NA, King SB, 3rd, Wilcox JN.

Effect of intravascular irradiation on cell proliferation, apoptosis, and vascular remodeling after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries.

Circulation 1997; 96:1944-1952.

Waksman R.

Late thrombosis after radiation. Sitting on a time bomb.

Circulation 1999; 100:780-782.

Waksman R, White RL, Chan RC, Bass BG, Geirlach L, Mintz GS, Satler LF, Mehran R, Serruys PW, Lansky AJ, Fitzgerald P, Bhargava B, Kent KM, Pichard AD, Leon MB.

Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis.

Circulation 2000a; 101:2165-2171.

Waksman R, Bhargava B, White L, Chan RC, Mehran R, Lansky AJ, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Leon MB, Kent KK.

Intracoronary beta-radiation therapy inhibits recurrence of in-stent restenosis.
Circulation 2000b; 101:1895-1898.

Waksman R, Bhargava B, Leon MB.

Late thrombosis following intracoronary brachytherapy.
Catheter Cardiovasc Interv 2000c; 49:344-347.

Waksman R, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Dieble R, Bui AB, Taaffe M, Gruberg L, Mintz GS, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J.

Prolonged antiplatelet therapy to prevent late thrombosis after intracoronary gamma-radiation in patients with in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial plus 6 months of clopidogrel (WRIST PLUS).
Circulation 2001a; 103:2332-2335.

Waksman R, Laird JR, Jurkovitz CT, Lansky AJ, Gerrits F, Kosinski AS, Murrah N, Weintraub WS.

Intravascular radiation therapy after balloon angioplasty of narrowed femoropopliteal arteries to prevent restenosis: results of the PARIS feasibility clinical trial.
J Vasc Interv Radiol 2001b; 12:915-921.

Waksman R, Ajani AE, Pinnow E, Cheneau E, Leborgne L, Dieble R, Bui AB, Satler LF, Pichard AD, Kent KK, Lindsay J.

Twelve versus six months of clopidogrel to reduce major cardiac events in patients undergoing gamma-radiation therapy for in-stent restenosis: Washington Radiation for In-Stent restenosis Trial (WRIST) 12 versus WRIST PLUS.
Circulation 2002a; 106:776-778.

Waksman R, Raizner AE, Yeung AC, Lansky AJ, Vandertie L.

Use of localised intracoronary beta radiation in treatment of in-stent restenosis: the INHIBIT randomised controlled trial.
Lancet 2002b; 359:551-557.

Waksman R, Cheneau E, Ajani AE, White RL, Pinnow E, Torguson R, Deible R, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Teirstein PS, Lindsay J.

Intracoronary radiation therapy improves the clinical and angiographic outcomes of diffuse in-stent restenotic lesions: results of the Washington Radiation for In-Stent Restenosis Trial for Long Lesions (Long WRIST) Studies.
Circulation 2003; 107:1744-1749.

Weinberger J, Amols H, Ennis RD, Schwartz A, Wiedermann JG, Marboe C.

Intracoronary irradiation: dose response for the prevention of restenosis in swine.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36:767-775.

Wexberg P, Gottsauner-Wolf M, Sulzbacher I, Birner P, Laggner A, Glogar D.

Fatal late coronary thrombosis after implantation of a radioactive stent: postmortem angiographic and histologic findings--case report.
Radiology 2001; 220:142-144.

Widmer LK, Silva da A, Widmer MT.

Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. In: Alexander K (eds.). Gefäßkrankheiten. München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg, 1994: 16-24.

Wiedermann JG, Leavy JA, Amols H, Schwartz A, Homma S, Marboe C, Weinberger J.

Effects of high-dose intracoronary irradiation on vasomotor function and smooth muscle histopathology.
Am J Physiol 1994; 267:H125-132.

Wilcox JN, Waksman R, King SB, Scott NA.

The role of the adventitia in the arterial response to angioplasty: the effect of intravascular radiation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36:789-796.

Wiskirchen J, Dittmann H, Kehlbach R, Vogel-Claussen J, Gebert R, Dohmen BM, Schober W, Bares R, Rodemann HP, Claussen CD, Duda SH.

Rhenium-188 for inhibition of human aortic smooth muscle cell proliferation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49:809-815.

Wohlfrom M, Kotzerke J, Kamenz J, Eble M, Hess B, Wohrle J, Reske SN, Hombach V, Hanke H, Hoher M.

Endovascular irradiation with the liquid beta-emitter Rhenium-188 to reduce restenosis after experimental wall injury.
Cardiovasc Res 2001; 49:169-176.

Wohlgemuth WA, Bohndorf K.

[Endovascular brachytherapy to prevent restenosis after angioplasty].
Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2003; 175:246-252.

Wolfram RM, Pokrajac B, Ahmadi R, Fellner C, Gyongyosi M, Haumer M, Bucek R, Potter R, Minar E.

Endovascular brachytherapy for prophylaxis against restenosis after long-segment femoropopliteal placement of stents: initial results.
Radiology 2001; 220:724-729.

7. Anlagen

7.1 Anlage 1

1. Untersuchung nach PTA (unmittelbar nach PTA)

Datum:.....

Klinik (Besserung / Verschlechterung / Gehstrecke)

Sono Leistenkontrolle	Hämatom	JA	NEIN
	Aneurysma	JA	NEIN
	a.-v. Fistel	JA	NEIN
Gerinnungsmedikation rezeptiert		JA	NEIN

Dopplerdrücke post interventionem

	R	L
tib ant		
fib		
tib post		

A. brachialis

FKDS-Befund der PTA Stelle, genauer Ort:

V.max. (Stenose):

V. max. (vorgeschaltete, normale Arterie):

Gefäßlumen Stenose:

Gefäßdicke Stenose:

Plaquedicke Stenose:

Lumen vorgeschaltete, normale Arterie:

Gehstrecke / Laufband (wenn nicht möglich, Grund):

Bemerkungen

Quality of life Bogen ausgefüllt JA NEIN

Anmerkungen

- PSV Stenose / PSV Normal größer 2,4 → V. a. Restenose >50%
- Bitte alle erhobenen Bilder (Sonographie u. a.) im Original hier mit abheften
- Laufband nur bis Fontaine 2b
- Falls ABI 0.15 unter maximal nach PTA → V. a. Restenose >50%

2. Untersuchung nach PTA (3 Monate)

Datum:.....

Klinik (Besserung / Verschlechterung / Bypass / Reintervention / Amputation / Verschuß / Gehstrecke)

Gerinnungsmedikation rezeptiert

JA

NEIN

Dopplerdrücke post interventionem

	R	L
tib ant		
fib		
tib post		

A. brachialis

FKDS-Befund der PTA Stelle

Genauer Ort:

V.max. (Stenose):

V. max. (vorgeschaltete, normale Arterie):

Lumen Stenose:

Lumen vorgeschaltete, normale Arterie:

Gehstrecke / Laufband (falls möglich:

Bemerkungen

Quality of life Bogen ausgefüllt

JA

NEIN

Anmerkungen

- PSV Stenose / PSV Normal größer 2,4 → V. a. Restenose >50%
- Bitte alle erhobenen Bilder (Sonographie u. a.) im Original hier mit abheften
- Laufband nur bis Fontaine 2b; fakultativ
- Falls ABI 0.15 unter maximal nach PTA → V. a. Restenose >50%

3. Untersuchung nach PTA (12 Monate)

Datum:.....

Klinik (Besserung / Verschlechterung / Bypass / Reintervention / Amputation / Verschuß / Gehstrecke)

Gerinnungsmedikation rezeptiert

JA

NEIN

Dopplerdrücke post interventionem

	R	L
tib ant		
fib		
tib post		

A. brachialis

FKDS-Befund der PTA Stelle

Genauer Ort:

V.max. (Stenose):

V. max. (vorgeschnittene, normale Arterie):

Lumen Stenose:

Lumen vorgeschnittene, normale Arterie:

Gehstrecke / Laufband (falls möglich:

Bemerkungen

Quality of life Bogen ausgefüllt

JA

NEIN

Anmerkungen

- PSV Stenose / PSV Normal größer 2,4 → V. a. Restenose >50%
- Bitte alle erhobenen Bilder (Sonographie u. a.) im Original hier mit abheften
- Laufband nur bis Fontaine 2b; fakultativ
- Falls ABI 0.15 unter maximal nach PTA → V. a. Restenose >50%

7.2 Anlage 2 - Patientenbezogene individuelle Daten Verumgruppe

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6	Fall 7
Angiographische Daten							
Grad pAVK	pAVK IV	pAVK lib	pAVK 4	pAVK lib	pAVK lib	pAVK lib	pAVK III
Stenoselokalisierung	links	links	rechts	rechts	rechts	rechts	rechts
Stenoselänge	10	12	10	20	6	26	15
Stenosegrad vor PTA	70	96	77	90	95	95	70
Stenosegrad nach PTA	27	25	14	25	14	30	14
IVUS Daten (nach PTA)							
max. Lumenweite (mm)	4,3	4,9	4,8	5,7	4,1	3,8	4,9
min. Lumenweite (mm)	3,5	3,6	4	4	3,9	3,1	3,4
Lumenfläche (mm ²)	13,1	15,6	17,5	18,9	12,5	11,3	19,5
Gefäßfläche (mm ²)	39,3	31,4	40,7	41,7	42,2	36,5	47,8
Media-Adventitia Abstand im IVUS (mm)	1,9	1,8	1,8	1,8	1,8	2,0	2,2
Intima-Media Abstand im IVUS (mm)	0,7	0,6	0,6	0,6	0,9	1,2	1,1
1. Nachuntersuchung mittels Ultraschall							
Lumenweite	4,9	4,2	miss	4	4	3,8	2,9
PSV Quotient	1,67	1,38	1,28	1,73	1,57	1,20	1,89
ABI	1,14	0,77	1,06	RR>250	0,88	0,96	1,17
Gehstrecke (Meter)	0	>500	0	400	400	200	400
2. Nachuntersuchung mittels Ultraschall							
Lumenweite	4,7	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben	3,1	nicht erhoben	2,4
PSV Quotient	1,90	nicht erhoben	nicht erhoben	2,00	2,00	1,33	2,00
ABI	0,97	0,85	nicht erhoben	0,97	0,83	0,96	0,97
Gehstrecke	142	>500	100	400	unbegrenzt	300	200
3. Nachuntersuchung mittels Ultraschall							
Lumenweite	nicht erhoben	4,2	4,4	3,3	2,9	2,4	1,7
PSV Quotient	nicht erhoben	1,50	1,60	2,16	1,41	1,36	1,26
ABI	1	0,85	0,92	0,9	0,71	0,97	1,07
Gehstrecke	bettlägrig	>600	200	400	1000	400	50

7.3 Anlage 3 - Patientenbezogene individuelle Daten Placebogruppe

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6
Angiographische Daten						
Grad pAVK	IV bds.	IIb links	III li., IIa re.	IV li., I re.	IIa li., IV re.	III bds.
Stenoselokalisierung	rechts	links	links	links	rechts	links
Stenoselänge	10	15	12	12	7	10
Stenosegrad vor PTA	74	99	95	90	70	99
Stenosegrad nach PTA	23	19	13	21	0	18
IVUS Daten (nach PTA)						
max. Lumenweite (mm)	5	5,5	4,9	3,7	5,6	4,7
min. Lumenweite (mm)	4,1	4	3,6	3,5	4,9	4
Lumenfläche (mm ²)	13,9	19,4	17,1	10,2	18,4	19
Gefäßfläche (mm ²)	56,2	39,7	39,9	30,5	39,9	47,6
Media-Adventitia Abstand im IVUS (mm)	2,4	1,4	2,0	1,7	1,9	2,5
Intima-Media Abstand im IVUS (mm)	1,3	0,4	1,0	1,1	0,5	0,7
1. Nachuntersuchung mittels Ultraschall						
Lumenweite	3,2	4,5	4,2	4	4,2	2,8
PSV Quotient	1,27	1,15	1,53	1,50	1,50	1,42
ABI	1,47	1,00	1,04	0,81	0,89	0,88
Gehstrecke (Meter)	0	250	137	0	unbegrenzt	>100
2. Nachuntersuchung mittels Ultraschall						
Lumenweite	3	4,3	3,3	4,5	4,2	2,6
PSV Quotient	1,20	1,40	2,50	1,90	2,00	1,95
ABI	1,33	0,97	0,75	0,90	0,89	0,68
Gehstrecke	unbegrenzt	unbegrenzt	unbegrenzt	>600	unbegrenzt	90
3. Nachuntersuchung mittels Ultraschall						
Lumenweite	3,20	3,4	nicht erhoben	3,7	2,6	nicht meßbar
PSV Quotient	1,29	1,16	nicht erhoben	3,08	1,51	nicht meßbar
ABI	1,31	1,33	0,92	0,80	0,90	0,63
Gehstrecke	unbegrenzt	1000	0	1000	unbegrenzt	100

	Fall 7	Fall 8	Fall 9	Fall 10	Fall 11
Angiographische Daten					
Grad pAVK	III bds.	IV re., IIb li.	IIb bds.	IV li., III re.	IIb bds.
Stenoselokalisierung	rechts	rechts	links	rechts	rechts
Stenoselänge	8	12	23	15	30
Stenosegrad vor PTA	94	95	94	95	90
Stenosegrad nach PTA	3	28	30	10	30
IVUS Daten (nach PTA)					
max. Lumenweite (mm)	4,0	4,5	4,3	5,2	4,4
min. Lumenweite (mm)	3,8	2,5	3,3	3,8	2,8
Lumenfläche (mm ²)	11,6	9,9	13,5	13,6	14,7
Gefäßfläche (mm ²)	39,6	29,2	36,9	38,2	39,7
Media-Adventitia Abstand im IVUS (mm)	2,0	1,9	2,0	1,7	1,8
Intima-Media Abstand im IVUS (mm)	1,0	0,8	0,5	0,9	0,6
1. Nachuntersuchung mittels Ultraschall					
Lumenweite	3,7	3,4	2,6	nicht erhoben	3,6
PSV Quotient	1,10	3,00	1,57	nicht erhoben	1,67
ABI	0,71	0,69	0,70	0,65	0,78
Gehstrecke (Meter)	>103	nicht erhoben	nicht erhoben	unbegrenzt	unbegrenzt
2. Nachuntersuchung mittels Ultraschall					
Lumenweite	3,0	2,6	2,6	2,7	2,6
PSV Quotient	1,23	3,00	1,40	2,08	0,50
ABI	0,69	0,59	0,59	0,65	0,56
Gehstrecke	90	100	unbegrenzt	unbegrenzt	600
3. Nachuntersuchung mittels Ultraschall					
Lumenweite	2,3	2,2	2,7	2,8	1,8
PSV Quotient	1,15	1,84	1,50	1,77	0,75
ABI	nicht meßbar	0,73	0,82	0,78	0,94
Gehstrecke	100	300	unbegrenzt	unbegrenzt	unbegrenzt

7.4 Anlage 4 – Individuelle Bestrahlungsdaten Verumgruppe

	Fall 1	Fall 2	Fall 3	Fall 4	Fall 5	Fall 6	Fall 7
Bestragungstag	05.11.2001	14.11.2002	23.12.2001	12.11.2001	20.02.2002	10.12.2001	13.11.2001
Aktivität zum BestrahlungsZP (MBq/ml)	5643,09	1524,26	3834,83	4869,41	2690,77	4396,91	2825,83
Dosiskalkulation - Abstände							
Intima-Media Abstand im IVUS (mm)	0,7	0,6	0,6	0,6	0,9	1,2	1,1
Media-Adventitia Abstand im IVUS (mm)	1,9	1,8	1,8	1,8	1,8	2	2,2
Dosiskalkulation - Dosis							
Dosis (Gy) bei min. Ballon - Media Abstand	31,7	31,7	31,7	31,7	23,7	21,6	28,8
Dosis (Gy) bei max. Ballon - Media Abstand	10	10	10	10	10	10	10
Dosis (Gy) an Intima	56,6	51,4	51,4	50,5	51,4	62,3	75,5
Dosis (Gy) bei Standart Abstand (2mm)	9,1	8,3	8,3	8,3	8,3	10	12,1
Bestrahlungszeit (min:sec)	07:48	26:14:00	10:26	07:07	14:52	11:01	20:47

Klinikum Augsburg **Medizinische Physik und Strahlenschutz**

Dosimetrie zur Intravasalen Bestrahlung **Version 1.0**

Patienteninformation

Name	
Vorname	
Geb.-Datum	01. 10.1906
Behandlungstag	03. 06.2003

Patienten-Etikett

Strahler

Katheter	OPTA Ip 4040S (4mm Durchmesser) ▲ OPTA Ip 5040S (5mm Durchmesser) OPTA Ip 6040S (6mm Durchmesser) ▼
Aktivität zum Meßzeitpunkt [MBq]	10380
Meßzeitpunkt	11:05
Gesamtvolumen [ml]	1,6
Bestrahlungszeitpunkt	14:30

Aktivitätskonzentration zum Bestrahlungszeitpunkt [MBq/ml]

5643,09

Dosiskalkulation

	Min. Media/Adventitia-Abstand	Max. Media/Intima-Abstand	Intima	Standard Abstand	weiterer Abstand
Abstand Ballon-Adventitia [mm]	0,7	1,9	0,2	2	0,5
Lokalisation					
Bestrahlungszeit für 10 Gy bei max. Distanz [min]		7,8			
Bestrahlungszeit für 40 Gy bei min. Distanz [min]	9,9				
Dosis [Gy]	31,7	10,0	56,6	9,1	38,4

Bestrahlungszeit [min]	7,80 min
=	7 min 48 sek

Physiker: _____

Nuklearmediziner: _____

Radiologe: _____

Klinikum Augsburg

Medizinische Physik und Strahlenschutz

Dosimetrie zur Intravasalen Bestrahlung
Version 1.0

Patienteninformation

Name	
Vorname	
Geb.-Datum	17. 05.1943
Behandlungstag	14. 11.2002
Bemerkung	

Patienten-Etikett

Strahler

Katheter	OPTA Ip 4040S (4mm Durchmesser) ▲ OPTA Ip 5040S (5mm Durchmesser) OPTA Ip 6040S (6mm Durchmesser) ▼
Aktivität zum Meßzeitpunkt [MBq]	2302
Meßzeitpunkt	12:10
Gesamtvolumen [ml]	1,5
Bestrahlungszeitpunkt	12:20

Aktivitätskonzentration zum
Bestrahlungszeitpunkt [MBq/ml]

1524,26

Dosiskalkulation

	Min. Media/Adventitia-Abstand	Max. Media/Intima-Abstand	Intima	Standard Abstand	weiterer Abstand
Abstand Ballon-Adventitia [mm]	0,6	1,8	0,2	2	0,5
Lokalisation					
Bestrahlungszeit für 10 Gy bei max. Distanz [min]		26,2			
Bestrahlungszeit für 40 Gy bei min. Distanz [min]	33,1				
Dosis [Gy]	31,7	10,0	51,4	8,3	34,9

Bestrahlungszeit [min]	26,23 min
=	26 min 14 sek

Physiker: _____

Nuklearmediziner: _____

Radiologe: _____

Klinikum Augsburg**Medizinische Physik und Strahlenschutz****Dosimetrie zur Intravasalen Bestrahlung**

Version 1.0

Patienteninformation

Name		
Vorname		
Geb.-Datum		08. 09.1926
Behandlungstag		14. 01.2002

- S

*08.09.1926

Augsburg

Strahler

Katheter	OPTA Ip 4040S (4mm Durchmesser) ▲ OPTA Ip 5040S (5mm Durchmesser) OPTA Ip 5040S (5mm Durchmesser) OPTA Ip 6040S (6mm Durchmesser) ▼
Aktivität zum Meßzeitpunkt [MBq]	6475
Meßzeitpunkt	15:05
Gesamtvolumen [ml]	1.66
Bestrahlungszeitpunkt	15:30

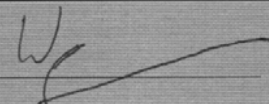
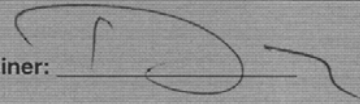
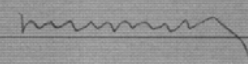
**Aktivitätskonzentration zum
Bestrahlungszeitpunkt [MBq/ml]**

3834.83

Dosiskalkulation

	Min. Media/Adventitia-Abstand	Max. Media/Intima-Abstand	Intima	Standard Abstand	weiterer Abstand
Abstand Ballon-Adventitia [mm]	0.6	1.8	0.2	2	1
Lokalisation					
Bestrahlungszeit für 10 Gy bei max. Distanz [min]		10.4			
Bestrahlungszeit für 40 Gy bei min. Distanz [min]	13.2				
Dosis [Gy]	31.7	10.0	51.4	8.3	21.6

Bestrahlungszeit [min]	10.43 min
=	10 min
	26 sek

Physiker: Nuklearmediziner: Radiologe: 

Klinikum Augsburg

Medizinische Physik und Strahlenschutz

Dosimetrie zur Intravasalen Bestrahlung
Version 1.0

Patienteninformation

Name	
Vorname	
Geb.-Datum	09. 09.1936
Behandlungstag	16. 11.2001
Bemerkung	Kontamination des Raumes

- S

*09.09.1936

12.11.01 S ZK 1CH-09.7 2923

Strahler

Katheter	OPTA Ip 4040S (4mm Durchmesser) ▲ OPTA Ip 5040S (5mm Durchmesser) OPTA Ip 6040S (6mm Durchmesser) ▼
Aktivität zum Meßzeitpunkt [MBq]	9480
Meßzeitpunkt	14:00
Gesamtvolumen [ml]	1.77
Bestrahlungszeitpunkt	16:20

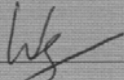
Aktivitätskonzentration zum
Bestrahlungszeitpunkt [MBq/ml]

4869.41

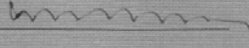
Dosiskalkulation

	Min. Media/Adventitia-Abstand	Max. Media/Intima-Abstand	Intima	Standard Abstand	weiterer Abstand
Abstand Ballon-Adventitia [mm]	0.6	1.8	0.2	2	0.5
Lokalisation					
Bestrahlungszeit für 10 Gy bei max. Distanz [min]		7.1			
Bestrahlungszeit für 40 Gy bei min. Distanz [min]	9.0				
Dosis [Gy]	31.7	10.0	50.5	8.3	34.9

Bestrahlungszeit [min]	7.12 min
=	7 min
	7 sek

Physiker: 

Nuklearmediziner: _____

Radiologe: 

Klinikum Augsburg

Medizinische Physik und Strahlenschutz

Dosimetrie zur Intravasalen Bestrahlung
Version 1.0

Patienteninformation

Name	
Vorname	
Geb.-Datum	30. 03.1930
Behandlungstag	26. 02.2002

- S

220897290

*30. 03.1930

20.02.02 S ZK 1CH-09.6 2922

Strahler

Katheter	OPTA Ip 4040S (4mm Durchmesser) ▲ OPTA Ip 5040S (5mm Durchmesser) OPTA Ip 6040S (6mm Durchmesser) ▼
Aktivität zum Meßzeitpunkt [MBq]	4371
Meßzeitpunkt	11:03
Gesamtvolumen [ml]	1.49
Bestrahlungszeitpunkt	13:10

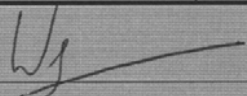
Aktivitätskonzentration zum
Bestrahlungszeitpunkt [MBq/ml]

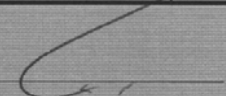
2690.77

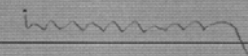
Dosiskalkulation

	Min. Media/Adventitia-Abstand	Max. Media/Intima-Abstand	Intima	Standard Abstand	weiterer Abstand
Abstand Ballon-Adventitia [mm]	0.9	1.8	0.2	2	1
Lokalisation					
Bestrahlungszeit für 10 Gy bei max. Distanz [min]		14.9			
Bestrahlungszeit für 40 Gy bei min. Distanz [min]	25.0				
Dosis [Gy]	23.7	10.0	51.4	8.3	21.6

Bestrahlungszeit [min]	14.86 min
=	14 min
	52 sek

Physiker: 

Nuklearmediziner: 

Radiologe: 

Klinikum Augsburg

Medizinische Physik und Strahlenschutz

Dosimetrie zur Intravasalen Bestrahlung
Version 1.0

Patienteninformation

Name		
Vorname		
Geb.-Datum		23. 09.1921
Behandlungstag		17. 12.2001

- S

*23. 09.1921

10.12.01 S ZK 1CH-09.6 2922

Strahler

Katheter	OPTA Ip 4040S (4mm Durchmesser) ▲ OPTA Ip 5040S (5mm Durchmesser) OPTA Ip 6040S (6mm Durchmesser) ▼
Aktivität zum Meßzeitpunkt [MBq]	7143
Meßzeitpunkt	12:00
Gesamtvolumen [ml]	1,46
Bestrahlungszeitpunkt	14:37

Aktivitätskonzentration zum
Bestrahlungszeitpunkt [MBq/ml]

4396,91

Dosiskalkulation

	Min. Media/Adventitia-Abstand	Max. Media/Intima-Abstand	Intima	Standard Abstand	weiterer Abstand
Abstand Ballon-Adventitia [mm]	1,2	2	0,2	2	1
Lokalisation					
Bestrahlungszeit für 10 Gy bei max. Distanz [min]		11,0			
Bestrahlungszeit für 40 Gy bei min. Distanz [min]	20,4				
Dosis [Gy]	21,6	10,0	62,3	10,0	26,1

Bestrahlungszeit [min]	11,02 min
=	11 min
	1 sek

Physiker: Wengenmair/Kopp

Nuklearmediziner: Gröber

Radiologe: Wohlgemuth

Klinikum Augsburg

Medizinische Physik und Strahlenschutz

Dosimetrie zur Intravasalen Bestrahlung
Version 1.0

Patienteninformation

Name		
Vorname		
Geb.-Datum		17. 08.1938
Behandlungstag		16. 11.2001
Bemerkung		

- S

*17.08.1938

13.11.01 S ZK 1CH-09.6 2922

Strahler

Katheter	OPTA Ip 4040S (4mm Durchmesser) ▲ OPTA Ip 5040S (5mm Durchmesser) OPTA Ip 6040S (6mm Durchmesser) ▼
Aktivität zum Meßzeitpunkt [MBq]	5076
Meßzeitpunkt	18:00
Gesamtvolumen [ml]	1.76
Bestrahlungszeitpunkt	18:30

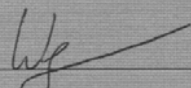
Aktivitätskonzentration zum
Bestrahlungszeitpunkt [MBq/ml]

2825.83

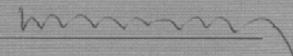
Dosiskalkulation

	Min. Media/Adventitia-Abstand	Max. Media/Intima-Abstand	Intima	Standard Abstand	weiterer Abstand
Abstand Ballon-Adventitia [mm]	1.1	2.2	0.2	2	0.5
Lokalisation					
Bestrahlungszeit für 10 Gy bei max. Distanz [min]		20.8			
Bestrahlungszeit für 40 Gy bei min. Distanz [min]	28.9				
Dosis [Gy]	28.8	10.0	75.5	12.1	51.2

Bestrahlungszeit [min]	20.78 min
=	20 min
	47 sek

Physiker: 

Nuklearmediziner: _____

Radiologe: 

8. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ABI	Ankle Brachial Index
ASS	Acetylsalicylsäure
atm	Atmosphären
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonucleid acid
DPA	Diethylenetriamine pentaacetic acid
EVBT	endovaskuläre Brachytherapie
GBq	Giga Becquerel
Gy	Gray
I.E.	Internationale Einheit
Ir-192	Iridium-192
IVUS	intravaskuläre Ultraschalluntersuchung
LTO	Late total occlusion
MACE	Major Adverse Cardiac Effects
MAG3	Mercaptoacetyltriglycine
MBq	Mega Becquerel
MeV	Megaelektronenvolt
mSv	Millisievert
P-32	Phosphor-32
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PSV	Peak Systolic Velocity
P _{sys}	systolischer Druck
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	perkutane transluminale Coronarangioplastie
QmA	QmA-Kartusche
Re-186	Rhenium-186
Re-188	Rhenium-188
Sr-90	Strontium-90
TGF-β1	Transforming growth factor beta 1

TN	Tennessee
TVR	Target Vessel Revascularisation
Y-90	Yttrium-90
ggt	Tropfen

9. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Klaus Bohndorf (Direktor der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Klinikum Augsburg) für die Überlassung des Promotionsthemas, seine ständigen Verbesserungsanregungen, den Diskussionen und seiner Hilfsbereitschaft.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. med. Walter Wohlgemuth (Oberarzt der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am Klinikum Augsburg) für seine stete Unterstützung, seine Anregungen sowie seiner Bereitschaft mich bei allen Fragen und Anliegen tatkräftig zu unterstützen.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Dr. Hermann Wengenmair (Medizinische Physik und Strahlenschutz), der maßgeblich die Formel zur Berechnung der Rheniumdosis erarbeitet hat.

Herzlich bedanke ich mich bei meinen Eltern, die durch Ihre fortwährende Unterstützung mein Medizinstudium und meine Promotionsarbeit ermöglichten.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Thomas Weissig
Wohnort: Langenbeckstraße 38
55131 Mainz
E-Mail: thomasweissig@web.de
Geburtsdatum: 18.11.1975
Geburtsort: San Isidro, Argentinien
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch, argentinisch

Schulbildung

1979 - 1980 Kindergarten - Iowa und Florida, USA
1981 - 1985 Grundschule - Nigeria, Argentinien, Irak und Deutschland
1986 - 1995 Gymnasium - Freising
1995 Abitur

Ersatzdienst

1993 - 2000 Technisches Hilfswerk, Freising

Studium

11/1996 - 04/2002 Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München
10/1999 - 02/2001 Studium der Politologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Praktisches Jahr:
04 - 08/2002 Pädiatrie: Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile:
Abteilungen für Neonatologie, Onkologie,
Pädiatrie, pädiatrische Intensivstation und
Notaufnahme
08 - 11/2002 Innere Medizin: Universidad Austral, Buenos Aires,
Argentinien: Abteilungen für Hepatologie,
Onkologie, Nephrologie
Zusätzlich: Mitarbeit in der mobilen
pädiatrischen Sozialstation
11/2002 - 03/2003 Chirurgie: Städtisches Krankenhaus, München-
Schwabing: Kinderchirurgie
05/2003 Abschluss des Medizinstudiums mit dem 3. Staatsexamen
(Gesamtnote: gut)

Praktika

01 - 02/1996	Klinikpraktikum zum Rettungssanitäter an der Abteilung für Anästhesiologie, Klinikum Dachau
09 - 10/1998	Famulatur am Institut für Radiologische Diagnostik, Uniklinikum München
03 - 04/1999	Famulatur an den Abteilungen für Innere Medizin und Pädiatrie, San Fernando General Hospital, Trinidad
03 - 04/2000	Praktikum bei Aventis Behring im Bereich Marketing und Verkauf Deutschland, Frankfurt
08 - 09/2000	Famulatur im Bereich Innere Medizin, Niedergelassene Praxis, Freising
02 - 03/2001	Famulatur an der Abteilung für Pädiatrie und der neonatologischen Intensivstation, Kinderkrankenhaus Landshut

Nebentätigkeiten

1995 - 1998	Kinder- und Jugendbetreuer in der evangelischen Kirche, Freising
1995 - 2002	Ausbildung zum Rettungssanitäter bei der Aicher Ambulanz Union und dem DRK, anschließend im aktiven Dienst des DRK Freising
1997 - 2002	Ehrenamtlicher Praxisanleiter für Nachwuchskräfte im Rettungsdienst des DRK Freising
1998 - 2002	Übersetzungen und Projektassistenz bei Schukai.de GbR
06/1999 - 02/2002	Medizinische Beratung bei Mercur Assistance, München

Berufserfahrung

Seit 11/2003	Facharztausbildung in der Prinzessin Margareth Kinderklinik, Darmstadt
Seit 08/2005	Notarztstätigkeit, Offenbach (Zusatzbezeichnung: Notfallmedizin)
Seit 08/2005	Arzt im Rückholddienst des ASB Deutschland e.V.

Fremdsprachen

Deutsch:	Muttersprache
Englisch:	sehr gut in Wort und Schrift
Spanisch:	sehr gut in Wort und Schrift

EDV-Kenntnisse

Windows XP/NT, Excel, Power Point, Outlook, Word, Internet Photo-Shop, Corel-Draw

Mainz, 10.01.2007

Thomas Weissig