

Aus der Klinik für Diagnostische
und Interventionelle Radiologie
Geschäftsführender Direktor:
Herr Prof. Dr. Andreas H. Mahnken
MBA, MME

des Fachbereichs Medizin der
Philipps-Universität Marburg

Ergebnisse nach supraaortaler
Stentangioplastie

Inaugural-Dissertation zur
Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Luca Tamburrini
Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. A. Mahnken

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. A. Rastan

Ergebnisse nach supraaortaler Stentangioplastie: Eine retrospektive Analyse

L. Tamburrini

Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie I, Abt.
Angiologie, Mainz, Deutschland,

Prof. Dr. A.H. Mahnken, MBA, MME

Universitätsklinikum Marburg, diagnostische und
interventionelle Radiologie, Marburg,
Deutschland

Inhaltsverzeichnis

1. Tabellenverzeichnis.....	6
2. Abbildungsverzeichnis	8
3. Abkürzungsverzeichnis:	10
4. Einleitung:	11
4.1. Historie:	11
4.2. Pathophysiologie der Arteria Subclavia Stenose	14
4.3. Pathophysiologie des Subclavian-Steal Syndroms	15
4.4. Epidemiologie.....	16
4.5. Klassifikation	18
4.6. Symptomatik	19
4.7. Takayasu-Arteriitis	21
4.8. Thoracic-outlet-Syndrom:	22
4.9. Diagnostik	23
4.10. Therapie	25
4.10.1. Indikationsstellung:.....	25
4.10.2. Konservative Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oberer Extremitäten:.....	27
4.10.3. Die Interventionelle Therapie der Arteria Subclavia Stenose:.....	29
4.10.4. Chronic-Thrombotic-Occlusion	29
4.10.5. Drug-Coated-Balloons.....	31
4.10.6. Drug-eluting Stents:	32
4.10.7. Chirurgische Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit oberer Extremitäten und Carotideo-Subclavia Bypass im Vergleich:.....	33
5. Fragestellung:	34
6. Methoden:.....	35
7. Ergebnisse:.....	38
7.1. Patientenkollektiv:	38
7.2. Einfluss von Stentlänge und Stentdurchmesser auf die primäre Offenheitsrate:.....	72
8. Diskussion:	73
8.1. Limitationen der Studie:.....	79
9. Zusammenfassung:	80
10. Literaturverzeichnis.....	82

11. Anhang	91
Verwendete Stents und Herstellerangaben	91
Vorträge:	93
Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen	93
Danksagung:	95

1. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Arteria Subclavia Stenosen, modifiziert nach der „Society of Interventional Radiology“	18
Tab. 2 Symptomatik des Subclavian-Steal Syndroms eingeteilt nach peripher-ischämischer und neurologischer Symptomatik.....	20
Tab. 3: Indikationsstellung für eine Intervention der Arteria Subclavia oder des Truncus brachiocephalicus bei arterieller Verschlusskrankheit der oberen Extremität. Modifiziert nach „CIRSE“-Empfehlungen	25
Tab. 4: ESC/ESVS-Leitlinien Empfehlungen zur Sekundärprävention bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Modifiziert nach Aboyans	28
Tab. 5: Demographische Daten des Studienkollektivs	39
Tab. 6: Verteilung der Tumorarten im onkologisch vorerkrankten Studienkollektiv	40
Tab. 7: Restenoseraten der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher	44
Tab. 8: Mortalität der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher	46
Tab. 9: Kreuztabelle der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher für den Endpunkt Restenose	47
Tab. 10: Test nach Fischer der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher für den Endpunkt Restenose	47
Tab. 11: Restenoseraten der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher	49
Tab. 12: Mortalität der Vergleichskollektive Hypertoniker und Nichthypertoniker	50
Tab. 13: Kreuztabelle der Vergleichskollektive Hypertoniker und Nichthypertoniker	52
Tab. 14: Test nach Fischer der Vergleichskollektive Hypertoniker und Nichthypertoniker für den Endpunkt Restenose.....	52
Tab. 15: Restenoserate der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie.....	54
Tab. 16: Mortalität der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie.....	55

Tab. 17: Kreuztabelle der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie für den Endpunkt Restenose	57
Tab. 18: Test nach Fischer der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie für den Endpunkt Restenose	57
Tab. 19: Restenoserate der Vergleichskollektive mit und ohne onkologische Vorerkrankung.....	59
Tab. 20: Mortalität der Vergleichskollektive onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten	61
Tab. 21: Kreuztabelle der Vergleichskollektive onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten für den Endpunkt Restenose.....	62
Tab. 22: Test nach Fischer der Vergleichskollektive onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten für den Endpunkt Restenose.....	62
Tab. 23: Restenose-Raten der Vergleichskollektive mit und ohne vorbekannter koronarer Herzerkrankung.	64
Tab. 24: Anzahl der Todesfälle in den Kollektivgruppen mit und ohne koronare Herzerkrankung	65
Tab. 25: Kreuztabelle Restenosen im Patientenkollektiv mit oder ohne vorbekannter koronarer Herzerkrankung.	67
Tab. 26: Zusammenfassung der Kreuztabellen und des Tests nach Fischer für die Faktoren Rauchen, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und onkologische Vorerkrankung in Bezug auf den Endpunkt Restenose.....	67
Tab. 27: Zusammenfassung der Subgruppen mit gegenüber ohne Verschluss	68
Tab. 28: Zusammenfassung der Endpunkte kum. 10-Jahres Offenheit, 10-Jahres Mortalität mit ermittelter Hazard Ratio im Cox-Regressionsmodell und Signifikanz im Test nach Fischer nach Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie onkologische Vorerkrankung und koronare Herzerkrankung	71
Tab. 29: Lineares Regressionsmodell für Einfluss der Stentlänge und Stentdurchmesser auf die primäre Offenheit ^a	72
Tab. 30: Vergleich der primären Offenheitsraten nach ein bis zehn Jahren mit publizierten Studienkollektiven.....	75
Tab. 31: Vergleich der technischen Erfolgsrate mit Studienkollektiven	76

2. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Kaplan-Meier Kurve der primären und sekundären Offenheitsraten für das Gesamtkollektiv über 10 Jahre.....	42
Abb. 2: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben über 10 Jahre	43
Abb. 3: Kaplan-Meier Kurve der primären Offenheitsrate in den Vergleichskollektiven Raucher und Nichtraucher	45
Abb. 4: Kaplan-Meier Kurve der Überlebensfunktion in den Vergleichskollektiven Raucher und Nichtraucher	46
Abb. 5: Balkendiagramm zur Kreuztabelle der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher für den Endpunkt Restenose.....	48
Abb. 6: Kaplan-Meier Kurve der primären Offenheitsraten in den Vergleichskollektiven Hypertoniker und Nichthypertoniker.....	49
Abb. 7: Kaplan-Meier Kurve der Überlebensfunktion in den Vergleichskollektiven Hypertoniker und Nichthypertoniker.....	51
Abb. 8: Balkendiagramm zur Kreuztabelle der Vergleichskollektive Hypertoniker und Nichthypertoniker für den Endpunkt Restenose	53
Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve der primären Offenheitsrate in den Vergleichskollektiven Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie	54
Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve der Überlebensfunktion in den Vergleichskollektiven Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie	56
Abb. 11: Balkendiagramm zur Kreuztabelle der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie für den Endpunkt Restenose.....	58
Abb. 12: Kaplan-Meier Kurve der primären Offenheitsrate in den Vergleichskollektiven onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten	60
Abb. 13: Kaplan-Meier Kurve der Überlebensfunktion in den Vergleichskollektiven onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten	61
Abb. 14: Balkendiagramm zur Kreuztabelle der Vergleichskollektive onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten für den Endpunkt Restenose.....	63

Abb. 15: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen primären Offenheitsrate der Vergleichskollektive mit und ohne koronare Herzerkrankung	64
Abb. 16: Kaplan-Meier Kurve des kumulativen Überlebens der Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung über 10 Jahre	66
Abb. 17: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen primären Offenheit über 10 Jahre für die Subgruppen mit Stenose gegenüber Verschluss	69
Abb. 18: Balkendiagramm Vergleich der primären Offenheitsraten nach ein bis zehn Jahren mit Studienkollektiven	75
Abb. 19: Balkendiagramm Vergleich der technischen Erfolgsrate mit Studienkollektiven.....	77

3. Abkürzungsverzeichnis:

F	French
HPL	Hyperlipoproteinämie
KHK	Koronare Herzerkrankung
KI	Konfidenzintervall

4. Einleitung

4.1. Historie

Der angiographische Befund einer Flussumkehr in der Arteria vertebralis wurde erstmals von Contorni 1960 beschrieben [33].

Die neurologische Symptomatik, die mit dem Phänomen eines retrograden Flusses in der Arteria vertebralis einhergeht, wurde von Martin Reivich im New England Journal of Medicine 1961 in Verbindung gebracht und publiziert [96]. In seiner Publikation wurden zwei Fälle mit Symptomen einer zerebralen Ischämie in Folge einer Flussumkehr der Arteria vertebralis beschrieben. In beiden Fällen konnte angiographisch eine proximale Stenose der Arteria Subclavia als Ursache festgestellt werden.

In einem Editorial zum Artikel von Reivich wurde danach von C. Miller Fisher im selben Jahr die Beobachtung, dass die von Reivich beschriebene Anomalie eine Speisung der ipsilateralen Arteria Subclavia zu Lasten der Gegenseite bewirkte [43] als „A new vascular syndrome – the subclavian steal“ (Zitat C.M. Fischer 1961) beschrieben und somit der Begriff des „Subclavian-steal Syndroms“ geprägt.

Bis zur Etablierung interventioneller Verfahren im Bereich der Arteria Subclavia in den 1980er Jahren stellte die operative Therapie mittels Carotis-Subclavia Bypass die Behandlung der Wahl bei symptomatischen Läsionen dar [111],[123].

In einer 1972 publizierten Serie von insgesamt acht im Bereich der Arteria Subclavia operierten Patienten [32] wurde die transzervikale Bypassanlage mit Vena saphena magna als das Verfahren der Wahl herausgestellt. Als Ergebnis zeigte sich bei drei Patienten eine Erholung von der ischämischen Symptomatik, bei einem Patienten, der präoperativ eine Synkope erlitten hatte, das Ausbleiben weiterer Ereignisse 9 Monate postoperativ, bei einem weiteren Patienten wieder tastbare Pulse im Verlauf von 12 Monaten Nachbeobachtungszeit und bei drei weiteren Patienten jeweils eine Angleichung der messbaren Blutdrücke rechts wie links, wieder tastbare radiale Pulse und die Erholung von einer Amaurosis fugax nach jeweils 20, 24 und 36 Monaten. Es wurde von keinem perioperativen Todesfall oder Auftreten von größeren Komplikationen bei der Studienpopulation berichtet.

In einer weiteren Publikation von 1973 [123] wurden 20 Patienten mittels Thrombendarteriektomie der Arteria Subclavia oder transthorakaler Anlage eines Carotis-Subclavia Bypass behandelt. Hiervon hatten 17 Patienten einen Verschluss der linken Arteria Subclavia und drei einen Verschluss der rechten Arteria Subclavia. Zwei der fünf mittels Thrombendarteriektomie behandelten Patienten zeigten angiographisch Verschlüsse des behandelten Gefäßes nach jeweils einem und nach neun Jahren. Ein Patient verstarb ein Jahr nach Operation.

In der Gruppe der 15 mittels Bypass versorgten Patienten kam es zu keinem Todesfall sowie keinem zerebralischemischen Ereignis oder Wundheilungsstörungen im postoperativen Verlauf.

Die Technik der Angioplastie im femoro-poplitealen Bereich wurde erstmals durch Charles T. Dotter im 1964 im *Circulation* publiziert [38]. In seiner Arbeit beschreibt der Autor unter anderem die Problematik einer chirurgischen Versorgung von Arteria subclavia-Stenosen aufgrund der benötigten Expertise für einen solchen Eingriff sowie das hohe perioperative Risiko. Dabei sei die damalige operative Versorgung von Läsionen im femoro-poplitealen Bereich mit einem vergleichsweise hohen Risiko für Amputationen einhergegangen. Im Unterschied zu heutigen Ballon-Angioplastien führte Dotter nach Punktion der Arteria femoralis communis einen starren Teflon-Dilatationskatheter über den Führungsdraht mit einem Durchmesser von 0,1inch und dilatierte mit einem 0,2inch Katheter nach. Zum Abschluss wurde eine Kontroll-Angiographie durchgeführt und der Patient mit 40mg Heparin intramuskulär vier mal täglich für bis zu fünf Tage antikoaguliert. Insgesamt wurden 15 Prozeduren an 11 Extremitäten durchgeführt. Dabei wurde eine Verbesserung der Perfusion an sechs Extremitäten erreicht und vier Amputationen vermieden. Zwei Amputation mussten dennoch durchgeführt werden und eine um etwa drei Monate verschoben werden. Als ein Vorteil der Methode wurde die hierfür nicht unbedingt notwendige gefäßchirurgische Expertise aufgezählt.

Der Autor spricht das epidemiologische Problem der Patientenversorgung mit atherosklerotischen Erkrankungen an und gelangt zu dem Schluss, dass durch hochgradig komplexe gefäßchirurgische Rekonstruktions-Verfahren, die einer sehr spezialisierten Expertise benötigen, der Bedarf von Millionen betroffener Patienten nicht gedeckt werden kann. Es werden zwei Patientengruppen hervorgehoben, die besonders von den interventionellen Verfahren profitieren und die bis heute zum primär zu selektierenden Patientenkollektiv gehören: Solche, die generell für eine chirurgische Revaskularisation der unteren Extremität in Frage kommen mit bildmorphologisch kurzstreckiger fokaler Stenose, vor allem im Bereich der distalen Arteria femoralis superficialis im Adduktorenbereich, und solche, die einer chirurgischen Versorgung nicht zugänglich sind und durch eine Amputation gefährdet sind.

Die erste Intervention der Arteria subclavia wurde im Jahr 1980 von Mathias et al. publiziert [75].

Klinisch wies der in der Kasuistik dargestellte Patient einen Unterschied des an den Armen gemessenen systemischen Blutdrucks von 185/70mmHg rechts zu 80/60mmHg links, sowie eine Gangrän an der Fingerkuppe des linken Ringfingers auf. In der Angiographie konnte ein circa 3cm langer Verschluss der Arteria subclavia links nach Abgang der Arteria thoracica interna und ein Verschluss der Arteria vertebralis dargestellt werden. Nach Punktion der Arteria axillaris links und Passage des Verschlusses durch einen J-Führungsdraht, gelang die Dilatation mit einem 7F-Dilatationskatheter. Klinisch zeigte sich bereits nach wenigen Stunden eine Besserung der Schmerzsymptomatik und nach fünf Wochen heilte die Gangrän folgenlos ab. Auch in der invasiven Druckmessung zeigte sich direkt nach Dilatation eine Normalisierung des gemessenen Druckgradienten zwischen Aorta und Arteria axillaris links.

Neben der Etablierung eines neuen interventionellen Verfahrens zur Behandlung von Verschlüssen und Stenosen der Arteria subclavia und deren technischer Beschreibung wird in der Publikation die Wichtigkeit einer geeigneten Patientenselektion angesprochen. Im angesprochenen Fall war es, aufgrund des Alters und des schlechten Allgemeinzustandes, nicht möglich, den Patienten einer operativen Versorgung der Ischämie im Bereich der oberen Extremität zuzuführen. Der Autor schreibt von einer Operationsletalität von 3 bis 7%, jedoch sollte nicht nur die Letalität, sondern im Allgemeinen die perioperative Komplikationsrate, die ein solch invasiver Eingriff mit sich bringt, wie etwa Blutungen, Wundheilungsstörungen, kognitiv-neurologische Defizite bis hin zum Apoplex mit dauerhafter Pflegebedürftigkeit, betrachtet werden, da diese das langfristige postoperative Ergebnis nachhaltig beeinflussen.

Bis zum Zeitpunkt der Publikation war die arterielle Verschlusskrankheit im Bereich der oberen Extremität vorwiegend ein Gebiet der Gefäßchirurgie mit trans- oder extrathorakalen Bypassverfahren und einem hohen Ausmaß an Invasivität [94].

In den letzten 15 Jahren ist die interventionelle Therapie von symptomatischen Subclavia-Stenosen zu einer allgemein anerkannten Behandlung und zunehmend auch zur Therapie der Wahl geworden. Dies ist nicht zuletzt durch die im Vergleich zur operativen Technik deutlich niedrigeren Komplikationsraten und den guten Erfolgsraten bei Interventionen mit Stentimplantation bedingt. Insbesondere bei atherosklerotisch bedingter Verschlusskrankheit der Arteria subclavia hat die Weiterentwicklung der interventionellen Therapie hin zur Stent-kombinierten Rekonstruktion zu einer deutlichen Verbesserung der Langzeitergebnisse geführt [12], sodass sich die primäre Stentimplantation bei der Behandlung von arteriellen Stenosen und Verschlüssen der oberen Extremität durchgesetzt hat.

4.2. Pathophysiologie der Arteria Subclavia Stenose

Die generalisierte Atherosklerose wird heutzutage als inflammatorische Erkrankung verstanden [97], die das gesamte Gefäßsystem betrifft. Für einige Marker, die im Prozess der Inflammation eine Rolle spielen, wie etwa das CRP, Fibrinogen oder das Interleukin-6 konnte ein Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gezeigt werden [41].

Zu Beginn der Entstehung einer atherosklerotischen Läsion entsteht eine endotheliale Dysfunktion, die unter anderem durch erhöhtes LDL, Zigarettenrauch oder Bluthochdruck hervorgerufen wird. Infolgedessen entwickelt sich eine kompensatorische, immunologische Antwort durch Veränderung der Oberflächeneigenschaften des Endothels. Hierzu gehört die erhöhte Adhäsion von Leukozyten und Blutplättchen und die Ausbildung von pro-koagulatorischen Eigenschaften sowie die Ausschüttung von Zytokinen und Wachstumsfaktoren. Die inflammatorischen Prozesse führen zur Proliferation von glatten Muskelzellen, was zur Verdickung der Gefäßwand führt. Durch die sukzessive Dilatation des Gefäßes entsteht bis zu einem gewissen Grad eine Kompensation der Läsion, was als „remodelling“ bezeichnet wird. Insbesondere Gefäßregionen, in denen eher ein turbulentes Flussprofil und verminderte Scherkräfte wirken, wie etwa bei Bifurkationen, sind für die Entstehung von atherosklerotischen Läsionen anfällig. Die Expressierung von Genen, deren Promotor-Region auf Scherkräfte an der Gefäßwand reagiert, wie etwa beim „intercellular adhesion molecule 1“, „platelet-derived growth factor“ oder dem „tissue factor“, kann durch die veränderten Flussverhältnisse beeinflusst werden [97].

Die Risikofaktoren, die zu einer generalisierten Atherosklerose und somit auch zu einer Stenose in der Arteria subclavia führen können, sind ähnlich zu denen für jede andere atherosklerotisch bedingte Erkrankung, wie die koronare Herzerkrankung oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität. Dies beinhaltet die Risikofaktoren Rauchen, arterielle Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen und hohes Alter. Je mehr Gefäßregionen dabei gleichzeitig betroffen sind und symptomatisch werden, desto höher das kardiovaskuläre Risiko.

Die arterielle Hypertonie Grad 1 ist gemäß den neuesten Leitlinien der deutschen Hochdruckliga [72] definiert als systolischer Blutdruck von 140 bis 159mmHg oder 90 bis 99mmHg diastolisch, Grad 2 von 160 bis 179mmHg systolisch oder 100 bis 109mmHg diastolisch und Grad 3 als ein systolischer Blutdruck von über 180mmHg oder ein diastolischer Blutdruck von über 110mmHg.

Für die Definition der Dyslipidämie hat sich gemäß den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie der LDL-C Spiegel als vorrangiger Parameter hervorgetan [37]. Dabei gilt ein LDL-C Spiegel von <70mg/dl bei manifester atherosklerotischer Erkrankung als erstebenswert.

Neben atherosklerotisch bedingten Stenosen und Verschlüssen sind ebenfalls Knickstenosen, Aortenbogenaneurysmen mit sekundärer Stenose der Aortenabgänge,

iatrogene Gefäßläsionen, wie etwa nach Katheterinterventionen und die Kompression bei einem „Thoracic-outlet-Syndrom“ als Ursachen zu nennen [95],[69].

Eher seltene Ursachen bilden die entzündlichen Gefäßerkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis, wie etwa die Takayasu-Arteriitis, die Riesenzell-Arteriitis und die Lues im Tertiärstadium.

Eine sehr seltene Ursachen bildet das kongenitale Subclavian-Steal Syndrom bei rechtsseitigem Aortenbogen und isoliertem Abgang der linksseitigen Arteria subclavia aus der linken Pulmonalarterie. Bei ko-existierender Fallot-Tetralogie kann es über einen offenen Ductus botalli zum sogenannten „congenital pulmonary steal-syndrome“ kommen [29]. Dabei versorgt die retrograde Arteria vertebralis die Pulmonalarterien, wobei der linke Arm über Kollateraläste der Arteria carotis externa versorgt wird.

Zusammengefasst ist der chronische Verschluss der Arteria subclavia meist, ebenso wie die Stenose, durch Atherosklerose bedingt, seltener durch eine Vaskulitis, durch Kompression wie etwa beim Thoracic-outlet-Syndrom, und durch dieselben kardiovaskulären Risikofaktoren begünstigt wie Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck und Hypercholesterinämie. Ein chronischer Verschluss wird definiert durch fehlenden distalen Fluss über einen Zeitraum von 3 Monaten und wird bei der arteriellen Verschlusskrankheit der oberen Extremität seltener beobachtet als die Stenose [103].

4.3. Pathophysiologie des Subclavian-Steal Syndroms

Bei fortgeschrittener proximaler Stenose der Arteria subclavia kann es zum klinischen Bild des Subclavian-Steal-Syndroms kommen.

Der Begriff des „Subclavian-Steals“ bezieht sich hierbei auf ein Flussphänomen als Folge einer ipsilateralen hämodynamisch relevanten Stenose im Bereich der proximalen Arteria subclavia. Pathophysiologisch kommt es poststenotisch zu einem Abfall des arteriellen Drucks im Bereich der Schulter- und Armstrombahn. Es kommt zum Aufbau eines Druckgradienten im Verhältnis zum arteriellen Druck im Bereich der kontralateralen Arteria vertebralis und des Circulus vitiosus Willisii. Dem Gradienten folgend ergibt sich eine Flussumkehr in retrograder Richtung im Bereich der ipsilateralen Arteria vertebralis.

Bereits eine Stenose der Arteria subclavia von über 50% führt bei den meisten Patienten zu Veränderung der Strömungsrichtung der ipsilateralen Arteria vertebralis mit Pendelfluss oder vollständiger Flussumkehr [48]. Die neurologische Symptomatik mit Schwindel, Synkope, Diplopie, Nystagmus oder sogar Tinnitus tritt insbesondere dann auf, wenn die Kollateralisation aus der kontralateralen Arteria vertebralis und der Arteria basilaris den erhöhten Bedarf, der typischerweise während der vermehrten motorischen Betätigung des betroffenen Armes anfällt, nicht kompensieren kann. Selbiges Steal-Phänomen kann auch bei Dialyse-Patienten mit ipsilateral vorhandenem Shunt auftreten.

4.4. Epidemiologie

Die Prävalenz des Subclavian-Steal Syndroms wird in den publizierten Daten auf 0,6-6,4% [42] geschätzt. Die in der Literatur erfasste Inzidenz von Arteria subclavia Stenosen variiert zwischen 3 und 4% [40]. Von den betroffenen Patienten mit festgestelltem retrograden Fluss in der Arteria vertebralis und hämodynamisch signifikanter Stenose der Arteria subclavia wird wiederum jedoch nur ein kleiner Teil neurologisch symptomatisch.

Bezüglich der Epidemiologie von Arteria subclavia Stenosen und des Subclavian-Steal Syndroms wurde von Labropoulos et al. 2010 eine große Serie an 7881 Patienten über 6 Jahre durchgeführt [66]. Hierbei wurde für die Studienpopulation eine Prävalenz von 5,4% ermittelt.

In dieser Studie wurden insbesondere Patienten mit Zeichen einer zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit, inklusive asymptomatischer Plaquebildung sowie Patienten mit bevorstehender Aorto-koronarer Bypass-Operation eingeschlossen und mittels farbkodierter Duplexsonographie untersucht. Ebenfalls wurde bei allen Patienten eine Blutdruckmessung an beiden Armen durchgeführt.

Eine signifikante Differenz des am Arm gemessenen systolischen Blutdrucks von über 20mmHg konnte in 4,2% der untersuchten Patienten festgestellt werden. Hiervon zeigten 77% duplexsonographisch ein Steal-Phänomen.

Von den 514 Patienten mit Steal-Phänomen waren lediglich 7,4% symptomatisch. 32 Patienten hatten klassische Zeichen einer zerebralen Insuffizienz im Posterior-Stromgebiet, 4 Patienten Ischämie-Symptome der oberen Extremität und 2 Patienten Zeichen einer myokardialen Ischämie.

In einer weiteren Studie bezüglich zerebraler arterieller Verschlusskrankheit [42] zeigten 17% der Patienten Stenosen, Verschlüsse der Arteria subclavia oder des Truncus brachiocephalicus. Bei 2,5% wurde eine Flussumkehr der Arteria vertebralis festgestellt und in nur 5,3% dieser Fälle zeigten sich wiederum neurologische Symptome.

Stenosen der Arteria subclavia und das Subclavian-Steal Syndrom sind Ausdruck der Manifestation einer generellen Atherosklerose und somit auch ein unabhängiger Risikofaktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und dem Tod.

Es ergibt sich eine hohe Komorbidität atherosklerotisch bedingter Erkrankungen, wie etwa im Becken-Bein-Stromgebiet, der koronaren Herzerkrankung und der zerebralen arteriellen Verschlusskrankheit.

Beispielsweise zeigte sich in einer 2007 von Aboyans publizierten Studie [2] während eines fast 10-jährigen follow-ups eine Blutdruckdifferenz von 15mmHg als unabhängiger Risikofaktor für fatale und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse (Odds-Ratio=1,57, $p<0,01$).

Epidemiologische Daten wurden in einer weiteren prospektiven, multizentrischen Studie, die ebenfalls von Aboyans et al. [1] 2010 publiziert wurde, erhoben.

Ziel der Studie war es, die Prävalenz, die Rate der Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren in einer Population von 6814 Probanden ohne Historie vorhergehender kardiovaskulärer Ereignisse zu erfassen.

Als Indikator für das Vorhandensein einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) wurde ein Knöchel-Arm-Index (ABI) von $<0,9$ angesetzt. Als Screening für das Vorhandensein einer hämodynamisch signifikanten Stenose der Arteria subclavia wurde eine Differenz des an beiden Armen gemessenen Blutdrucks von 15mmHg angesetzt.

Die erfasste Prävalenz von Subclavia-Stenosen betrug 4,5% und ist mit den vorbeschriebenen epidemiologischen Daten in der Literatur vergleichbar.

Patienten mit festgestelltem Verdacht auf Arteria subclavia-Stenose wiesen in 11,4% der Fälle ebenfalls einen ABI von $<0,9$ auf. Im Vergleich hierzu hatten nur 3,6% der Patienten ohne Nachweis einer Blutdruckdifferenz einen vergleichbaren ABI.

Als Indikatoren für das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung (KHK) wurden CT-morphologisch „Coronary artery calcification“-Scores und für die zerebrale arterielle Verschlusskrankheit (cAVK) duplexsonographisch die Intima-media Dicke bestimmt.

Die Odds-Ratios für die Assoziation zwischen Vorhandensein einer Arteria subclavia-Stenose und pAVK, cAVK und KHK in der multivariaten Statistik, repräsentiert in den Gruppen „ABI $<0,9$ “, Intima-media-Dicke und „Coronary artery Calcification“, zeigten eine hohe Koinkidenz: Für den Faktor „ABI $\leq 0,9$ “ wurde eine Odds Ratio von 2,49 (1,68 – 3,69 95% Konfidenzintervall), für „erhöhte Intima-Media Dicke“ eine Odds Ratio von 1,57 (1,2 – 2,05 95% Konfidenzintervall) und für „koronare Herzerkrankung“ eine Odds Ratio von 1,56 (1,14 – 2,14 95% Konfidenzintervall) ermittelt.

Ebenfalls bestätigte sich in der Kohorte das erhöhte Risiko für Arteria subclavia-Stenosen bei Vorhandensein der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie etwa Rauchen, Diabetes, Bluthochdruck, Übergewicht und Dyslipidämie.

4.5. Klassifikation

Die „Society of Interventional Radiology“ publizierte 2003 eine Einteilung der Arteria subclavia-Stenose [108], wonach das Ergebnis nach interventioneller Therapie schlechter wird, je höher der Klassifikationsgrad ist. Die Einteilung ist in [Tab. 1] zusammengefasst:

Tab. 1: Einteilung der Arteria Subclavia Stenosen, modifiziert nach der „Society of Interventional Radiology“ [108]

Kategorie 1	Isolierte stenosierende Läsionen mit einer maximalen Länge von 3cm und einer Plaque, die weder die rechte Arteria Carotis communis oder die Arteria vertebralis miteinbezieht
Kategorie 2	a) isolierte Stenosen mit einer Länge von mehr als 3 cm und einer Plaque, die weder die rechte Arteria Carotis communis oder die Arteria vertebralis miteinbezieht. b) zu dilatierende Stenosen bei bevorstehenden operativer Graft-Versorgung c) Bypass-Anastomosen Stenosen mit niedrigem Risiko einer zerebralen Embolisation
Kategorie 3	Kurzstreckige Verschlüsse mit einer maximalen Länge von 5cm, mit Einbeziehung des Arteria subclavia-Abgangs und des Truncus brachiocephalicus
Kategorie 4	Stenosen, die den Abgang der Arteria carotis communis und vertebralis einbeziehen sowie einer Länge von über 5cm

In der Studie von Labropoulos [66] wurde das Subclavian-Steal Syndrom anhand der duplexsonographischen Flussphänomene eingeteilt. Hierbei wurde zwischen Normalbefund ohne Flussumkehr, partiellem Steal-Phänomen mit retrogradem Fluss während der Systole und orthogradem Fluss in der Diastole und dem kompletten Steal-Phänomen mit durchgehend retrogradem Fluss während des gesamten Herzzyklus unterschieden.

4.6. Symptomatik

Aufgrund der meist reichlichen Kollateralisation im Stromgebiet des Schulter- und Armbereichs, treten Symptome bei isolierter Arteria subclavia-Stenose im Allgemeinen eher selten auf [50],[22].

In seltenen Fällen kann eine hämodynamisch relevante Stenose der Arteria subclavia bei schwerwiegenden Verläufen jedoch auch zu einer Ischämie der oberen Extremität und somit zu einer Claudicatio-Symptomatik der Hand und Embolisation mit resultierender kompletter oder inkompletter Digitalarterienischämie [63] mit daraus folgender Muskelschwäche der betreffenden Extremität, Ruheschmerz und Fingernekrosen führen. In der Erhebung von Labropoulos[66] hatten nur 1,38% der Patienten mit Differenz des systolisch gemessenen Blutdrucks an den Armen zwischen 20 und 30mmHg überhaupt Symptome. In der Gruppe mit der Differenz von mehr als 50mmHg stieg jedoch die Prävalenz klinischer Symptome auf 38,5% an.

Das Subclavian-Steal Syndrom kann durch die Flussumkehr der Arteria vertebralis eine Vielzahl neurologischer Symptome hervorrufen. Jedoch werden selbst Patienten mit festgestellter vollständiger Flussumkehr eher selten symptomatisch.

Zu den neurologischen Symptomen gehören Beschwerden, die aufgrund einer Insuffizienz im jeweiligen vertebrobasilären, posterioren oder anterioren Stromgebiet resultieren [85], wie etwa paroxysmaler Schwindel, Diplopie, Ataxie, Dysarthrie oder Synkopen. Ebenfalls wurden Fälle von transitorischen Ischämischen Attacken (TIA) bei bestehendem Steal-Phänomen publiziert [107]. Im Review von Osiro von 2012 [85] wurde jedoch darauf hingewiesen, dass die transitorische ischämische Attacke (TIA) eher Folge einer gleichzeitig bestehenden Carotis-Stenose mit daraus folgender Insuffizienz im Anterior-Gebiet und weniger auf das Subclavian-Steal Syndrom zurückzuführen ist.

Zur Häufigkeit neurologischer Symptome bei bestehendem retrogradem Fluss der Arteria vertebralis wurde von Hennerici et al. 1988 im „Neurology“ eine Erhebung von 324 Patienten durchgeführt [50]. Das Ziel dieser Erhebung war es zu bestimmen, wie häufig ein beschriebener retrograder Fluss in der Arteria vertebralis mit neurologischen Symptomen einhergeht.

Die meisten Patienten (n=209; 64%) hatten keinerlei neurologische Symptomatik, circa ein Drittel (n=99; 31%) hatte zerebrale ischämische Ereignisse erlitten, jedoch am ehesten als

Folge gleichzeitig bestehender Stenosen im Stromgebiet der Karotiden.

Die Schlussfolgerung der Autoren lautete, dass eine Flussumkehr der Arteria vertebralis eher ein Zeichen fortgeschrittener Atherosklerose ist, als ein Prädiktor für zerebrovaskuläre Ereignisse und nicht zwangsläufig mit einer neurologischen Symptomatik einhergehen muss.

Bei Patienten nach aorto-koronarer Bypasschirurgie wurde von einem „Coronary-Subclavian-Steal Syndrome“ berichtet [20]. Hiernach kann es zur Koronaren Insuffizienz mit nachfolgender Angina pectoris – Symptomatik nach LIMA-Bypassanlage und gleichzeitig bestehender Subclavia-Stenose kommen. Auch hier findet sich pathophysiologisch analog zum Flussphänomen des Subclavian-Steal Syndroms eine Flussumkehr im Bereich des Aorto-koronaren Bypasses.

Nachfolgend wurde die klassische Symptomatik des Subclavian-Steal Syndroms tabellarisch dargestellt. Dabei wurde die neurologische von der peripher-ischämischen Symptomatik getrennt [Tab. 2]:

Tab. 2: Symptomatik des Subclavian-Steal Syndroms eingeteilt nach peripher-ischämischer und neurologischer Symptomatik

Periphere Ischämische Symptomatik	Neurologische Symptomatik
Schwäche des ipsilateralen Arms	Paroxysmaler Schwindel
Arm- und Handclaudicatio	Synkope
Parästhesien des Arms und der Hand	Sehstörungen: Amaurosis fugax und Diplopie
Embolie in die Digitalarterien	Ataxie
Nekrose der Finger	Dysarthrie
Myokardiale Ischämie bei Vorhandensein eines Aorto-koronaren Bypasses	Transitorische ischämische Attacke bis Apoplex

Das Subclavian-Steal Syndrom ist meistens auf der linken Seite lokalisiert. Labropoulos[66] beobachtete eine Häufigkeit von bis zu 82,3% auf der linken Arteria Subclavia. Als mögliche Erklärung für die eher betroffene linke Seite wird ein spitzerer Abgangswinkel der linken Arteria subclavia und die damit verbundenen vermehrten Flussturbulenzen angenommen [81].

4.7. Takayasu-Arteriitis

Bei der Takayasu-Arteriitis handelt es sich um eine chronische Entzündung der großen Gefäße, insbesondere der Aorta und deren Äste sowie der Pulmonalarterien [83],[82],[112].

Es existiert eine Häufung in der Bevölkerung ost-asiatischer Länder [19].

Das Manifestationsalter wird zwischen 11 und 30 Jahren geschätzt [71].

Der Verlauf läuft in zwei Stadien ab [47]: Die Erkrankung beginnt im „pulslosen“ Stadium mit unspezifischen klinischen Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Danach entwickelt sich mit zunehmenden Stenosen und Verschlüssen, eine ischämische Symptomatik der Extremitäten und, bei Beteiligung der Arteria subclavia, auch ein Subclavian-Steal Syndrom [87],[11].

Die operative und interventionelle Behandlung ist eine wichtige Säule im multimodalen Konzept der Behandlung bei Takayasu-Arteriitis und ist vor allem bei Beteiligung der Nierenarterien mit Hypertonus, einschränkender Claudicatio der betroffenen Extremität, zerebral-ischämischen Ereignissen und bei Myokardischämie bei Mitbeteiligung der Koronararterien, indiziert [56].

Die in den Studien berichtete Notwendigkeit eines invasiven Behandlungsverfahrens variiert in den Studienpopulationen zwischen 12-50%, wobei die Restenose-Rate nach Bypassverfahren in den bisherigen Publikationen 5-31% beträgt. Die Restenose-Rate nach Intervention wird mit 12-71,4% und somit höher als bei den operativen Verfahren eingeschätzt [89]. Eine Verbesserung der Langzeit-Offenheit konnte dadurch erreicht werden, dass die Eingriffe, ob interventionell oder operativ, während des inaktiven Stadiums der Erkrankung und unter einer bereits initiierten immunsuppressiven Therapie durchgeführt wurden [98],[54],[100],[118],[114],[117],[57],[80].

4.8. Thoracic-outlet-Syndrom:

Der Begriff "Thoracic-outlet Syndrom" beinhaltet eine Vielzahl von Symptomen, die von einer möglichen Kompression der Leitungsbahnen im Bereich der oberen Thoraxapertur herrühren [34], und wurde 1956 durch Peet et al. [88] definiert. Die Inzidenz wird je nach Publikation zwischen 1 und 10 pro 100.000 Einwohner geschätzt [39]. Klinisch wird das arterielle Thoracic-outlet vom venösen Thoracic-inlet Syndrom unterschieden. Die Ätiologie der Erkrankung ist nicht gänzlich geklärt, jedoch können unter anderem Traumata und das Vorhandensein einer Halsrippe die Erkrankung hervorrufen [105]. Beim Thoracic-outlet-Syndrom der arteriellen Gefäße zeigen sich zunächst ischämische Symptome im Sinne einer Claudicatio der oberen Extremität insbesondere bei Überkopfarbeiten. In schweren Fällen können durch Bildung eines Aneurysmas des komprimierten Gefäßes periphere distale Thromboembolien entstehen und zu Nekrosen der Akren und Finger führen. Im Falle einer Kompression der Venen ist die Ausbildung von Thrombosen im Bereich der oberen Extremität möglich. Auch kann die oben genannte venöse und arterielle Symptomatik in Kombination auftreten. Einen wesentlichen Aspekt in der Diagnostik von Kompressionssyndromen der oberen Extremität stellen Provokationstests [102] mit einer geschätzten Sensitivität zwischen 52% und 90% und einer Spezifität zwischen 23% und 100% dar. Die Tests können jedoch häufig auch bei Gesunden positiv ausfallen. Als bildgebendes Verfahren wird ein Röntgen des Thorax zur Detektion einer Halsrippe oder von Klavikulafrakturen empfohlen. Ebenfalls wird eine Duplexsonographie der oberen Extremität und in Einzelfällen eine Angiographie durchgeführt. Beim venösen Thoracic-inlet Syndrom erfolgt die Diagnostik mittels Kompressionssonographie und Duplexsonographie der oberen Extremität sowie mittels Provokationsphlebographie. Soweit eine schwere Symptomatik wie eine akute Extremitätenischämie, Thromboembolie oder venöse Thrombose ausgeschlossen sind, sollte ein konservativer Therapieversuch erfolgen. Hierbei steht eine mehrmonatige Physiotherapie und physikalische Therapie im Vordergrund. Indikationen für ein invasives Verfahren sind ein erfolgloser konservativer Therapieversuch mit progredienter Beschwerdesymptomatik und Thromboembolien der oberen Extremität. Die Beseitigung der Kompression durch Entfernung der ersten Rippe und, falls vorhanden, einer Halsrippe stellt das primäre Ziel der operativen Verfahren dar und ist auch minimal-invasiv möglich [60]. Die 2014 in einem Cochrane Review publizierten Daten [91] legen nahe, dass es aufgrund fehlender randomisierter kontrollierter Studien keine Evidenz für eine Überlegenheit der chirurgischen gegenüber der konservativen Therapie gibt. Andererseits konnte bei einer prospektiven Studie von Chang et al. [30] gezeigt werden, dass eine transaxilläre Resektion der ersten Rippe nach erfolgloser konservativer Therapie zu einer deutlichen Besserung der Beschwerden führen kann.

4.9. Diagnostik

Aufgrund der Vielfalt der Symptome ist für die Diagnose des Subclavian-Steal Syndroms eine strukturierte Anamnese unabdinglich. Hierbei sollten neben der genauen Charakterisierung der Beschwerden, auch Fragen zu kardiovaskulären Risikofaktoren, Familienanamnese, Sozial- und Berufsanamnese gestellt werden.

Die Differentialdiagnosen des Subclavian-Steal Syndroms sind vielfältig. Nicht immer kann eine vorherrschende neurologische Symptomatik eindeutig zugeordnet werden. Eine neurologische Untersuchung sollte hierbei obligater Bestandteil der körperlichen Untersuchung sein.

An apparativen Untersuchungen hat sich als Screening-Methode zunächst die beidseitige Blutdruckmessung bewährt. Eine Blutdruckdifferenz von 20mmHg wurde in diversen Studien als hinreichender Marker für das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Arteria subclavia-Stenose gezeigt. Die Prävalenz des Subclavian-Steal Syndroms wird bei Patienten mit einer Differenz des an beiden Armen gemessenen systolischen Blutdrucks von mehr als 20mmHg in Studien mit 78% bis 88% angegeben [67]. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass die absolute Höhe der Blutdruckdifferenz sowohl mit der Ausprägung der Symptomatik, als auch mit dem Grad der Flussumkehr in der Arteria vertebralis korreliert [66].

Das Subclavian-Steal Syndrom wurde vom Zeitpunkt seiner Entdeckung bis zu den 1970er Jahren vorwiegend angiographisch diagnostiziert [42],[49],[52],[90],[115]. Aufgrund der Invasivität wurden insbesondere Patienten angiographiert, die bereits klinisch symptomatisch waren, wodurch die falsche Annahme entstand, dass das Subclavian-Steal Syndrom mit einer hohen Ausprägung der klinischen Beschwerdesymptomatik einhergeht. Mit der im Jahre 1970 publizierte Arbeit von Grossmann et al. [46] erhielt die Sonographie, als nicht-invasives diagnostisches Mittel, Einzug in den apparativen Untersuchungs-Algorithmus. Mit der 1992 beschriebenen MR-Angiographie [116] wurde dann eine neue nicht-invasive diagnostische Methode gefunden und die Angiographie danach als diagnostischer Goldstandard abgelöst.

Die farbkodierte Duplexsonographie hat sich als diagnostisches Mittel der ersten Wahl bei der Untersuchung des Subclavian-Steal Syndroms etabliert [119], nicht zuletzt auch dadurch, dass neben der Darstellung der Flussumkehr und der Stenosen-Graduierung auch eine unmittelbare Mitbeurteilung der supraaortalen Gefäße, wie etwa der Carotiden, möglich ist [59]. Als Erweiterung hierzu kann eine neuro-sonographische Mitbeurteilung des Posterior-Stromgebietes über die transkranielle Dopplersonographie ermöglicht werden [70].

Ein Vorteil der Duplexsonographie ist die Möglichkeit, Flussverhältnisse unter Provokationsmanöver bildmorphologisch ohne Zeitverzögerung festhalten zu können. Beispielsweise kann ein verstecktes Subclavian-Steal Syndrom durch das Aufblasen einer

Blutdruckmanschette etwa 20mmHg über dem systolischen Blutdruckwert mit anschließendem schnellem Ablassen an der betroffenen Seite unter duplexsonographischer Darstellung der Arteria vertebralis entdeckt werden [64].

Die Qualität der Sonographie hängt stark von der Erfahrung des Untersuchenden ab; In der Literatur werden eine gute Sensitivität von bis zu 80% und ein negativ-prädiktiver Wert von mehr als 95% angegeben [58].

Sonographisch können stenosierende Prozesse im Bereich der Arteria subclavia, die sich proximal des Abgangs der Arteria vertebralis manifestieren, von den distalen Läsionen unterscheiden. Bei proximalen Stenosen oder Verschlüssen kann es zur Flussumkehr in der Arteria vertebralis kommen, wobei jenes Flussmuster wiederum vom Ausmaß der proximalen Stenosierung in der Arteria subclavia abhängt. Während ein Arteria subclavia-Verschluss oder auch eine höhergradige Stenosierung zu einem retrograden Fluss führen, kann bei mittelgradigen Arteria subclavia-Stenosen eine verminderte orthograde Strömung oder ein Pendelfluss in Richtung Arm in der Systole und Richtung Arteria basilaris in der Diastole vorliegen. In letzterem Fall kann durch ein Provokationsmanöver des ipsilateralen Arms die Strömungsrichtung umgekehrt werden.

Während rechtsseitige proximale Läsionen aufgrund des hohen Abgangs aus dem Truncus brachiocephalicus sonomorphologisch gut zu beurteilen sind, kann die Diagnostik im Abgangsbereich der linksseitigen Arteria subclavia erschwert sein. Der Nachweis einer proximalen Arteria subclavia-Stenose kann über den poststenotischen Strömungsgeschwindigkeitspuls gelingen.

Im Falle eines duplexsonographisch auffälligen Befundes sollte ergänzend eine CT- oder MR-Angiographie durchgeführt werden, um ein Subclavian-Steal Syndrom zu bestätigen. In der klinischen Praxis zeigt sich, dass trotz retrogradem Fluss der Arteria vertebralis in der Duplexsonographie nicht immer ein echtes Subclavian-Steal Syndrom, zum Beispiel bedingt durch einen Verschluss oder hämodynamisch relevanten Stenosierung der Arteria subclavia, vorliegt. Ebenfalls können in der CT- oder MR-Angiographie kongenitale anatomische Varianten und Abgänge der supraaortalen Äste besser beurteilt werden als in der Sonographie. Letztere ist auch durch die begrenzte Eindringtiefe und Artefakte, die durch starke Kalzifikationen bedingt sind, limitiert, sodass die Hämodynamik einer Stenose nicht immer eindeutig zugeordnet werden kann.

4.10. Therapie

4.10.1. Indikationsstellung

Patienten mit manifester peripherer arterieller Verschlusskrankheit haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkte [16] oder Schlaganfälle. Da es sich beim Subclavian-Steal Syndrom meistens um einen nicht symptomatischen Zufallsbefund handelt [21], kommt sowohl der konservativen Therapie und Sekundärprävention als auch der richtigen Indikationsstellung für oder gegen eine Intervention bzw. Operation eine bedeutende Rolle zu. Die 2013 publizierten „CIRSE Quality Assurance Guidelines for the Endovascular Treatment of Occlusive Lesions of the Subclavian and Innominate Arteries“ [73] stellen Empfehlungen zur Qualitätssicherung bei der Indikationsstellung, Vorbereitung, Durchführung und Nachsorge von Interventionen im Bereich der supraaortalen Gefäße bei peripherer Verschlusskrankheit der oberen Extremität dar. Eine Indikation zur interventionellen Therapie von Stenosen und Verschlüssen der Arteria subclavia oder des Truncus brachiocephalicus besteht nach den genannten Leitlinien grundsätzlich nur bei symptomatischen Patienten oder vor geplanter koronarer, peripherer oder zerebraler Bypassanlage [Tab. 3].

Tab. 3: Indikationsstellung für eine Intervention der Arteria subclavia oder des Truncus brachiocephalicus bei arterieller Verschlusskrankheit der oberen Extremität. Modifiziert nach „CIRSE“-Empfehlungen [73]

Truncus brachiocephalicus	Arteria subclavia
Neurologische Symptome	Vertebro-basiläre Ischämie/TIA
Vertebro-basiläre Ischämie/TIA	Ischämie der oberen Extremität oder Embolie in die Digitalarterien
Ischämie der oberen Extremität oder Embolie in die Digitalarterien	Angina pectoris bei Patienten mit LIMA-Bypass
Vor geplanter Bypass-OP im zerebralen Stromgebiet oder im Bereich oberer oder unterer Extremität	Claudicatio bei Patienten mit axillo-femoralem Bypass
Vor geplanter ipsilateraler Karotis-Endarteriektomie oder Stenting	Zur Erhöhung des Flusses z.B. vor LIMA-Bypass, axillo-femoralem Bypass oder Dialysefistel
Angina pectoris bei Patienten mit RIMA-Bypass	
Bein-Claudicatio bei Patienten mit axillo-femoralem Bypass	

Zu den absoluten Kontraindikationen eines interventionellen Verfahrens der oberen Extremität zählen laut den „CIRSE“-Empfehlungen kardiopulmonal instabile Patienten und das Vorhandensein eines frischen Thrombus im Bereich der Zielläsion, sowie asymptomatische Patienten. Als relative Kontraindikationen gelten: Ein Thrombus im Bereich der Zielläsion bei symptomatischen Patienten, eine nicht einstellbare Gerinnungsstörung, eine Niereninsuffizienz bei einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von unter 30ml/min/1,73m², Schwangerschaft, Kontrastmittelallergie, eine Unverträglichkeit von Aspirin oder Clopidogrel, Patienten ohne Möglichkeit einer flachen Lagerung, kritisch kranke Patienten im hohen Alter mit eingeschränkter Mobilität und Demenz.

Evidenz-basierte Empfehlungen zur Differentialtherapie bei arterieller Verschlusskrankheit der oberen Extremität finden sich ebenfalls in der gemeinsamen Publikation der ESVS und ESC von 2017 wieder [3]. Demnach wird neben der Einstellung von kardiovaskulären Risikofaktoren zur Senkung des Risikos für Herzinfarkte oder Schlaganfälle die Indikationsstellung zur Intervention oder Operation bei symptomatischen Patienten mit einem Empfehlungsgrad IIA und Evidenzlevel C angegeben. Dabei sollte die Indikation zur Operation oder Intervention abhängig vom Operationsrisiko und der Morphologie der Läsion gestellt werden. Für eine periphere Bypassanlage kommen dabei insbesondere Patienten mit einem niedrigen Operationsrisiko, Verschluss der Arteria Subclavia und interventionell nicht rekanalisierbaren Läsionen in Frage.

Die amerikanische Leitlinie zum Management extrakranieller Carotis- und Vertebralläsionen von 2011 [23] empfiehlt mit einem Empfehlungsgrad IIA die Anlage eines extra-anatomischen Bypasses bei neurologisch oder durch Claudicatio symptomatischen Patienten, bei denen keine Kontraindikationen für ein operatives Verfahren bestehen.

Die endovaskuläre Therapie wird bei symptomatischen Patienten mit einem hohen operativen Risiko empfohlen, wobei dieses nicht näher anhand eines „ASA Physical Status Classification System“ [86] -Grades beschrieben wird.

4.10.2. Konservative Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oberer Extremitäten

Das Ziel der konservativen Therapie bei peripherer Verschlusskrankheit ist die Verhinderung von kardiovaskulären Ereignissen und Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursache. Eine wichtige Säule in der konservativen Therapie ist die Thrombozytenaggregationshemmung, wodurch nachweislich eine Senkung von Myokardinfarkten und Schlaganfällen erreicht werden kann [17]. Dies spiegelt sich auch in einem hohen Evidenzgrad in den aktuellen Leitlinien der ESVS und ESC [3] wieder, wonach eine Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer bei allen symptomatischen Patienten empfohlen wird. Im direkten Vergleich zeigte die „Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events“ (CAPRIE)-Studie [28] einen Vorteil von Clopidogrel in einer Dosis von 75mg gegenüber Aspirin 100mg täglich. In den ESC/ESVS-Leitlinien [3] wird die Bevorzugung von Clopidogrel gegenüber Aspirin bei der Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer mit einem Empfehlungsgrad IIB und einem Evidenzgrad B empfohlen. In der „Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management and Avoidance“ (CHARISMA)-Studie [25] zeigte die Kombinationstherapie mit Aspirin und Clopidogrel in der Subgruppe der Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit keinen signifikanten Vorteil gegenüber Aspirin und Placebo. Mit Einführung der neuen oralen Antikoagulantien eröffneten sich neue Wege für die Sekundärprävention bei manifesten atherosklerotischen Erkrankungen der Peripherie: Die 2017 publizierte „Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulant Strategies“ (COMPASS)-Studie [10] verglich bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder zerebraler arterieller Verschlusskrankheit in drei Studienarmen Rivaroxaban 2,5mg zweimal täglich in Kombination mit Aspirin 100mg, Rivaroxaban 5mg zweimal täglich in Kombination mit Aspirin 100mg und Aspirin-Monotherapie miteinander. Der Studienarm mit zweimal Rivaroxaban 2,5mg plus Aspirin 100mg zeigte eine signifikante Reduktion sowohl kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod), als auch der Gesamtmortalität. Darüber hinaus konnte in der Subgruppe mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit zusätzlich eine Reduktion ischämisch-bedingter Amputationen und von Ischämien, die einer Intervention oder peripheren Bypassanlage bedürfen, erreicht werden. Ob die Anwendung von neuen oralen Antikoagulantien bei der Sekundärprävention der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in die Leitlinien integriert werden wird, bleibt jedoch abzuwarten.

In den ESC/ESVS-Empfehlungen wurden darüber hinaus weitere Maßnahmen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos zusammengefasst [Tab. 4]. Hierzu gehören der Verzicht auf Rauchen, eine gesunde Diät mit regelmäßiger sportlicher Betätigung, der Einsatz von Statinen, ein LDL-Cholesterinwert von unter 70mg/dl, eine normoglykämische Blutzuckereinstellung, einen Ziel-Blutdruck von unter 140/90mmHg und die Bevorzugung eines RAS-Hemmers bei der Einstellung des Blutdrucks.

Tab. 4: ESC/ESVS-Leitlinien Empfehlungen zur Sekundärprävention bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Modifiziert nach Aboyans [3]

Empfehlung	Klasse	Evidenzgrad
Verzicht auf Rauchen	I	B
Gesunde Diät und regelmäßige körperliche Aktivität	I	C
Statine werden für alle Patienten mit peripherer Atherosklerose empfohlen	I	A
LDL-Cholesterin <70mg/dl oder mehr als 50% Reduktion, wenn Ausgangswert 70-135mg/dl	I	C
Bei Diabetikern normoglykämische Blutzuckereinstellung	I	C
Bei Hypertonie Zielblutdruck <140/90mmHg	I	A
Bei Hypertonie primär RAS-Hemmer	IIA	B

Um die Ergebnisse eines konservativen Vorgehens mit einer Intervention bei arterieller Verschlusskrankheit der oberen Extremität zu vergleichen, wurden in einer Studie von Schillinger et al. von 2002 [103] insgesamt 274 Fälle von entweder konservativ (n=165) mit Thrombozytenaggregationshemmern oder interventionell (n=109) behandelten Stenosen und Verschlüssen der Arteria subclavia retrospektiv über einen mittleren Zeitraum von 42 Monaten ausgewertet. Als Ergebnis zeigte sich zwar in der Gruppe der konservativ behandelten Läsionen zum Zeitpunkt der Auswertung eine erhöhte Rate an hämodynamisch relevanten Stenosen im Vergleich zur interventionellen Gruppe (78% hämodynamisch relevante Stenosen in der konservativen Gruppe gegenüber 27% bei Intervention; $p < 0,0001$); Jedoch zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Auftretens von Symptomen wie Schwindel, Synkopen, Sehstörungen oder ischämischen Symptomen wie Claudicatio der oberen Extremität, Parästhesien oder Armschwäche. Die Intervention zeigte bezüglich der Symptomatik somit keinen Vorteil gegenüber einer konservativen Therapie, da auf der einen Seite die interventionelle Wiederherstellung eines orthograden Flusses der Arteria vertebralis nicht immer zu einer Besserung der Symptomatik führte und auf der anderen Seite die anfangs symptomatischen Patienten in der konservativen Gruppe am Ende der Auswertung durch Ausbildung eines Kollateralen-Netzwerks nicht mehr symptomatisch waren. Die Autoren kommen daher zum Schluss, dass die Indikation zur Intervention von Läsionen der Arteria subclavia nur bei schwerer Symptomatik, wie etwa kritische Extremitäten-Ischämie oder wiederholte Synkopen aufgrund eines Subclavian-Steal Syndroms, zu stellen ist. Darüber hinaus sollten asymptomatische Patienten mit kombiniertem Subclavian-Steal Syndrom und ipsilateralem Verschluss der Arteria carotis interna sowie vor geplanter Arteria mammaria interna Bypass-Operation behandelt werden, was wiederum den später publizierten CIRSE-Empfehlungen [73] entspricht.

4.10.3. Die Interventionelle Therapie der Arteria subclavia-Stenose

Für die in der heutigen Zeit angewandten Angioplastie zur Behandlung von Pathologien im Bereich der Arteria subclavia und des Truncus brachiocephalicus gibt es, je nach vorliegender Morphologie und Lokalisation der Stenose oder des Verschlusses, mehrere interventionelle Ansätze. Der Zugang wird entweder retrograd über die Arteria femoralis communis, retrograd über die Arteria brachialis oder eine Kombination gewählt. Die retrograde Punktion der Arteria brachialis hat den Nachteil einer höheren lokalen Komplikationsrate. Beim retrograden Zugang über die Arteria femoralis communis ist die Verwendung von langen Schleusen und Führungskathetern erforderlich.

Obwohl häufig der femorale Zugang bei Interventionen im Bereich der Arteria subclavia favorisiert wird, kann bei Kinking der Iliacal-Gefäße oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vom Beckentyp ein Zugang über die Arteria brachialis oder radialis notwendig sein. Ein Nachteil des femoralen Zugangs ist ebenfalls der Verlust der Schubeffizienz („pushability“) über die längere Distanz zur Läsion.

Ein kombinierter Zugang sowohl über die Arteria femoralis communis, als auch über die Arteria brachialis, kann die Passage durch einen nur schwer zu rekanalisierenden Verschluss erleichtern.

Nach dem Einlegen einer Schleuse wird die Zielregion mittels digitaler Subtraktionsangiographie dargestellt und die Läsion mit einem Führungsdraht passiert. Heutzutage hat sich die primäre Stentimplantation aufgrund besserer technischer Erfolgsraten und Langzeitergebnissen durchgesetzt [31]. Bei ostialen Läsionen wird die Verwendung von Ballon-montierten Stents aufgrund der besseren Positionierung empfohlen - hierbei sollte der Stent nicht mehr als 2mm in die Aorta ragen.

Bei langen Stenosen oder Verschlüssen hat sich die Verwendung von selbstexpandierbaren Stents bewährt.

4.10.4. Chronic-Thrombotic-Occlusion

Wie bei der Stenose kann ein proximaler Verschluss der Arteria subclavia zum Subclavian-Steal Syndrom oder auch zum Coronary-Steal Syndrom bei Patienten nach Anlage eines „Internal mammary coronary Bypasses“ führen [66].

Die Rekanalisation bei symptomatischen chronischen Verschlüssen im Bereich der Arteria subclavia war bis zur Etablierung der endovaskulären Verfahrens eine Domäne der operativen Versorgung.

Bei der endovaskulären Versorgung chronischer Verschlüsse ist die primäre Stentimplantation das Verfahren der Wahl, um das Embolierisiko zu reduzieren und die primäre Offenheitsrate zu verbessern [24].

Bei der interventionellen Rekanalisation kann der Zugang über den ipsilateralen Arm, über den femoralen Zugang oder als Kombination von beiden gewählt werden und ist von der Erfahrung und Technik des Untersuchers abhängig, sowie von der Größe der benötigten Schleuse.

Ein Zugang über den Arm hat den Vorteil einer kürzeren Strecke zur Läsion und damit mehr Kontrolle über Führungskatheter und Draht während der Rekanalisation.

Eine Rekanalisation über den femoralen Zugang ist unter der Verwendung einer langen Schleuse zur Stabilisierung jedoch auch gut möglich.

Nach der angiographischen Darstellung des Verschlusses wird versucht die Läsion durch einen Führungsdraht mit einer gebogenen Spitze zu rekanalisieren und einen Ballonkatheter in die Läsion zu positionieren. Die Passage des Ballonkatheters kann insbesondere bei stark verkalkten, chronischen Verschlüssen erschwert sein. Eine Möglichkeit zur Erleichterung der Passage ist das Wechseln auf einen steiferen und stabileren Draht.

Im Falle eines weiterhin nicht passierbaren Verschlusses kann der Führungsdraht weiter bis in die Arteria femoralis vorgeschoben und mit einem „Lasso“ durch eine femorale Schleuse gezogen werden. Durch den Zug des Drahtes am femoralen und brachialen Zugang wird das Vorschieben eines Ballonkatheters nochmal erleichtert. Das beschriebene Manöver wird als „Pull-through“-Technik bezeichnet.

Die Größe der Ballons und Stents wird bereits in der vorher durchgeführten Diagnostik mit CT-Angiographie oder MR-Angiographie und intraprozedural durch die digitale Subtraktionsangiographie abgeschätzt, dabei variiert der Durchmesser der Arteria subclavia und des Truncus brachiocephalicus meist zwischen 7 und 12mm.

Für die Auswahl des geeigneten Stents werden in der Literatur im proximalen, prävertebralen Anteil der Arteria subclavia Ballon-expandierbare Stents empfohlen, da eine exaktere Positionierung bei guter Radialkraft und Anmodellierung des proximalen Stent-Anteils an die Aortenwand möglich ist. Im Bereich nach dem Abgang der Arteria vertebralis und insbesondere bei längeren Verschlüssen werden selbstexpandierbare Nitinol-Stents bevorzugt. Ein Über-Stenten der Arteria mammaria interna oder der Arteria vertebralis sollte hierbei vermieden werden.

In der Literatur zeigt sich für die Rekanalisation von Verschlüssen im Bereich der Arteria subclavia und des Truncus brachiocephalicus eine niedrigere technische Erfolgsrate von etwa 50%, wobei die Fallzahlen für die chronischen Verschlüsse in den meisten Studienpopulationen wesentlich geringer sind als für die Stenosen **[36],[9]**.

In einer 2018 publizierten Serie von Rekanalisationen an 16 Patienten **[27]** zeigte sich eine technische Erfolgsrate von 93,8% und primäre Offenheitsrate von 93,3% nach zwei Jahren.

Die „CIRSE“-Empfehlungen **[73]** fassen die Daten zu den Langzeitergebnissen nach interventioneller Therapie von Stenosen im Bereich von Arteria subclavia und Truncus brachiocephalicus bis 2015 zusammen:

Für die Angioplastie ohne Stentimplantation im Bereich der Arteria subclavia wurden primäre Langzeit-Offenheitsraten von 68% nach vier Jahren **[103]** und 67,5% nach zehn Jahren, **[51]** sowie eine sekundäre Offenheitsrate von 75,5% nach zehn Jahren berichtet. Unter Verwendung von Stents wurden Langzeit-Offenheitsraten von 59% nach vier Jahren, 89,7% und eine sekundäre Offenheitsrate von 96,9% nach zehn Jahren erfasst.

4.10.5. Drug-Coated-Balloons

Paclitaxel-beschichtete Ballons kombinieren den mechanischen Effekt der Angioplastie mit der Inhibition von neointimaler Hyperplasie durch die lokale Applikation des antiproliferativen Medikaments an die Gefäßwand.

Bei den Interventionen im femoro-poplitealen Bereich konnte zuletzt durch die Einführung der drug-coated Balloons eine Verbesserung der Langzeit-Offenheit erreicht werden, wie 2008 in der THUNDER-Studie gezeigt wurde [113].

In der ILLUMENATE-Studie [65] wurden das Sicherheits- und Effektivitätsprofil nach Anwendung des Stellarex-Balloons (©Spectranetics Corporation 2017, Colorado Springs, U.S.A.) im femoralen Bereich ermittelt und mit der konventionellen Angioplastie im Zeitraum zwischen 2013 und 2015 sowie einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten verglichen. Insgesamt 300 Patienten wurden randomisiert und entweder in der Drug-coated Balloon oder der konventionellen Angioplastie Gruppe zugeordnet.

In der drug-coated Balloon Gruppe zeigte sich eine durch Kaplan-Meier Statistik ermittelte primäre Offenheitsrate nach 12 Monaten von 82,3% verglichen mit 70,9% in der konventionellen Angioplastie Gruppe ($p=0,002$).

In einer Meta-Analyse mit 11 Studien und 1609 mittels drug-coated Balloon im femoro-poplitealen Bereich behandelten Patienten [62] konnte eine Reduktion des late-lumen loss (durchschnittlich $-0,89\text{mm}$, 95% Konfidenzintervall $-1,14$ bis $-0,64\text{mm}$), des Risikos für Restenosen (RR $0,47$, 95% KI $0,37 - 0,61$) und der Reinterventionsrate (RR $0,33$, 95% KI $0,222 - 0,49$; $p<0,001$) erreicht werden.

Der Nutzen von drug-coated Balloons im Bereich der supraaortalen Äste ist bisher noch unklar. In einem Fallbericht von 2017 [7] wurde eine 68 jährige Patientin mit Arm-Claudicatio, Schwindel, Synkopen, duplexsonographischem Nachweis einer retrograden Vertebralis-Perfusion und angiographischem Nachweis einer ostialen Läsion der Arteria subclavia bei Subclavian-Steal Syndrom und sehr torquierter Anatomie mit einem 7x40mm IN.PACT Admiral drug-coated Balloon (©Medtronic, Inc. 2014, Minneapolis U.S.A.) behandelt. Die angiographische Kontrolle nach 6 Monaten zeigte eine offene Arteria subclavia ohne nachweisbare Restenose. Weitere Ergebnisse zum Einsatz von drug-coated Balloons im Bereich der Arteria subclavia und des Truncus brachiocephalicus stehen noch aus. Zum aktuellen Zeitpunkt (März 2019) sind keine Studien diesbezüglich unterwegs.

Die Verwendung von Paclitaxel-beschichteten Ballons ist nicht unumstritten, wie eine aktuelle Publikation von Katsanos et al. [62] zeigt: Die Metaanalyse von randomisiert-kontrollierten Studien, die die Ergebnisse nach Angioplastien mit beschichteten Ballons in der femoro-poplitealen Region untersuchten, zeigte bei der Behandlung mit Paclitaxel-beschichteten Ballons eine nach 2 und 5 Jahren erhöhte Mortalität und eine Erhöhung des absoluten Risikos für Todesereignisse durch die Paclitaxel-Exposition von $0,4\pm 0,1\%$ pro Milligramm Paclitaxel und Jahr (Dosis-Zeit Produkt). In der daraus hervorgehenden Debatte [55] werden u.a. eine genauere Aufklärung der Patienten vor Eingriffen mit beschichteten Ballons und weitere Langzeit-Studien gefordert.

4.10.6. Drug-eluting Stents

Für Läsionen im femoro-poplitealen Segment wurden 2016 Langzeit-Daten [35] zu den Ergebnissen nach 5 Jahren für den Zilver PTX, ein Paclitaxel-beschichteter Stent, publiziert. Hierbei wurden 238 Patienten in den Studienarm mit konventioneller Angioplastie und 241 Patienten in den drug-eluting Stent-Studienarm randomisiert. Für den drug-eluting Stent zeigte sich eine primäre Offenheitsrate von 83,1% und für die konventionelle Intervention 67,6% bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$. Auch zeigte sich für die Gesamtpopulation im Hinblick auf das Ereignis „Restenose“ eine Hazard-Ratio von 0,49 (0,36 – 0,66 95% Konfidenzintervall) für die Verwendung eines drug-eluting Stents im Vergleich zur konventionellen Intervention. Die Autoren schlossen aus den Daten, dass durch die Verwendung eines drug-eluting Stents die Langzeitergebnisse nach Interventionen im femoro-poplitealen Segment verbessert werden können.

Für Interventionen mit drug-eluting Stents im Bereich der Arteria subclavia und Truncus brachiocephalicus finden sich derzeit, bis auf Fallberichte, keine Studiendaten.

In einem 2018 publizierten Fallbericht [84] wurde von einem In-Stent Reverschluss nach Implantation eines bare-metal Stents berichtet, der nach Rekanalisation mit einem drug-eluting Stent versorgt wurde. In der Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren traten keine Restenosen oder Reverschlüsse auf.

Randomisiert-kontrollierte Studien für die Verwendung von drug-eluting Stents im Bereich der Arteria subclavia und des Truncus brachiocephalicus bleiben jedoch noch abzuwarten und sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht unterwegs.

4.10.7. Chirurgische Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit oberer Extremitäten und Carotis-Subclavia Bypass im Vergleich

Heute stehen bei der chirurgischen Therapie von Verschlusskrankheiten im Bereich von Arteria subclavia und Truncus brachiocephalicus die Arteria subclavia-Transposition in die Arteria carotis communis und die Anlage eines meistens alloplastischen Bypasses von der Arteria carotis communis auf die Arteria subclavia zur Verfügung. Insbesondere bei langstreckigen Stenosen und komplexem Verschlussmuster bietet sich die Anlage eines extraanatomischen Bypasses an, wobei sich Evidenz für eine Überlegenheit bei Verwendung alloplastischen Materials gegenüber einer autologen Vene findet [128]. Die Präparation bis zum Abgang der Arteria subclavia ist hierbei nicht notwendig, da die distale Anastomose im Bereich des Abgangs der Arteria vertebralis end-zu-end gesetzt werden kann. Dagegen ist die Transposition der Arteria subclavia aufgrund der notwendigen ausgedehnten Präparation und korrekten Reimplantation in die Arteria carotis communis technisch anspruchsvoller. Die in der Literatur publizierten Daten legen nahe, dass die Transposition der Arteria subclavia den extra-anatomischen Bypassverfahren überlegen ist. Dies wird durch eine geringere Lumen-Inkongruenz bei direkter Anastomose der Arteria subclavia in die Arteria carotis communis und durch die Vermeidung einer Intima-Hyperplasie, wie sie bei Verwendung von alloplastischem Material auftritt, erklärt [78]. Eine Studie, die die Ergebnisse nach Anlage eines extra-anatomischen PTFE-Bypasses untersuchte, zeigte im dazu verglichenen Patienten-Kollektiv nach Subclavia-Transposition keine Restenosen in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren [5]. Dagegen zeigte sich nach Implantation eines Carotis-Subclavia Bypasses eine primäre Offenheitsrate von 93% nach 10 Jahren.

Die primären Offenheitsraten von Carotis-Subclavia Bypassen wird mit 94% und 88% nach jeweils fünf und zehn Jahren angegeben [18], geht jedoch mit einer Rate von Schlaganfällen und Tod von 16% einher.

Die transthorakale Bypassanlage zeigt in publizierten Studiendaten eine wesentlich höhere Komplikationsrate von 23-25% und eine Mortalität von bis zu 8% [101] im Vergleich zur extraanatomischen Bypassanlage mit einer Komplikationsrate von 8-15% [15],[44].

Die Einführung von extraanatomischen Bypassen konnte die Mortalität wesentlich auf 0-3% reduzieren bei ähnlich guten Langzeit-Offenheits Raten [18],[94].

Im direkten Vergleich zur endovaskulären Therapie bei isolierten atherosklerotischen Läsionen der Arteria subclavia zeigte eine Studie mit 121 Patienten [4], an denen eine Angioplastie durchgeführt wurde, primäre Offenheitsraten für 1, 3 und 5 Jahren von 93%, 78% und 70% im Vergleich zu 51 Patienten nach extraanatomischer PTFE-Bypassanlage mit Raten von 100%, 98% und 96%.

5. Fragestellung

Läsionen der Arteria subclavia und das Subclavian-Steal Syndrom sind durch eine Atherosklerose bedingt und häufig mit weiteren atherosklerotisch bedingten Verschlusskrankungen assoziiert, wodurch betroffene Patienten ein hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod haben. Die häufigen Komorbiditäten mit weiteren, unter anderem auch wiederum durch Atherosklerose hervorgerufene Erkrankungen und Risikofaktoren können die Ergebnisse nach Intervention und das Überleben stark beeinflussen.

Unsere Studie an 34 mittels Stent-Angioplastie im Bereich der Arteria subclavia und Truncus brachiocephalicus behandelten Patienten sollte folgende Fragen beantworten:

Wie sind die Langzeitergebnisse der Stentangioplastie im Bereich der Arteria subclavia und welche Faktoren beeinflussen das Ergebnis?

6. Methoden

Die retrospektive Studie umfasst 34 konsekutive Patienten, die im Zeitraum von 2002 bis 2012 mittels Stent-Angioplastie der Arteria subclavia und Truncus brachiocephalicus versorgt wurden.

Die Patienten wurden anhand der kliniksinternen Arbeitslisten der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Marburg über die Patientenidentifikationsnummer identifiziert, wobei die Suche durch den angegebenen Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.10.2012 und die Prozedur „Subcl. Stent“ gefiltert wurde. Die gesamten epidemiologischen und klinischen Daten wurden aus Patientenakten, PACS, sowie einem standardisierten Fragebogen für die weiterbehandelnden Ärzte erhoben und explorativ ausgewertet. Es wurden neben den Vorerkrankungen auch die kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes, Hyperlipoproteinämie, Hypertonie und Niereninsuffizienz erhoben, des Weiteren auch Vor-Operationen und ob eine aktive onkologische Erkrankung vorliegt.

Ebenfalls wurde die Symptomatik erfasst, die zur Intervention geführt hatte, wie etwa Amaurosis fugax, Synkopen, zerebralischämische Ereignisse, vertebro-basiläre Symptomatik, ischämische Symptome, sowie thrombo-embolische Ereignisse und Nekrosen.

Die bildgebenden Verfahren, die zur Diagnose führten, wie etwa die farbkodierte Duplexsonographie, CT-, MR-Angiographie oder digitale Subtraktionsangiographie, wurden dokumentiert. Anhand der genannten Verfahren wurde die Morphologie der Stenose oder des Verschlusses erfasst.

Aus den Interventionsberichten wurden die Details der Eingriffe für die Datenbank erfasst. Dies umfasste den genauen Interventionszeitpunkt, den Punktionszugang, die genaue Bezeichnung der Schleuse, der Katheter, der Ballons, sowie der genutzten Stents und die empfohlene Medikation. Die Merkmale und Risikofaktoren der Studienpopulation wurden dann durch deskriptive Statistik analysiert.

Zur Erfassung des Langzeitverlaufs wurden die aus den Patientenakten und kliniksinternen EDV-System ersichtlichen Verlaufsuntersuchungen mittels Duplexsonographie und klinischer Untersuchung und in Einzelfällen Re-Angiographie, ausgewertet.

Zur Dokumentation der Nachkontrollen im ambulanten Verlauf wurde ein Fragebogen erstellt, in dem sowohl eine ischämische Symptomatik, wie etwa Ruheschmerzen der Extremität, eine Muskelschwäche oder trophische Störungen und Symptome einer posterioren zerebralen Ischämie, wie Schwindel, Synkopen, sensible Gesichtsausfälle erfragt wurden. Als einfachstes Screening zur Detektion einer möglichen Re-Stenose wurden die aktuellen an beiden Armen gemessenen systolischen Blutdruckwerte im Seitenvergleich angegeben. Weitere Bestandteile des Fragebogens waren Fragen nach der letzten klinischen Untersuchung des Zugangsgebietes, wie der Arteria femoralis communis oder der Arteria radialis, um mögliche lokale Komplikationen wie Hämatome zu

erfassen, nach der aktuellen Antikoagulation bzw. Thrombozytenaggregationshemmung und den Ergebnissen der letzten ambulanten Doppleruntersuchung, unabhängig vom Ort der Durchführung.

Als Endpunkte zur Klassifizierung des unmittelbaren Ergebnisses nach der Intervention wurden der technische und klinische Erfolg definiert:

Der technische Erfolg ist als Residualstenose von <30% nach Dilatation in der angiographischen Kontrolle definiert bei regelrechter intraluminaler Lage des Stents. Der technische Erfolg war nicht gegeben, falls sich zum einen eine Residualstenose von >30% in der nachfolgenden digitalen Subtraktionsangiographie zeigte und auch falls die Prozedur abgebrochen werden musste und es nach Verfahrenswechsel zu einer operativen Versorgung kam.

Der klinische Erfolg bezeichnet, ob es in der ersten klinischen postinterventionellen Kontrolle auch nach Provokationsmanöver zu einer Besserung der klinischen Symptomatik sowie zur Normalisierung des Flussprofils im behandelten Gefäß bei der duplexsonographischen Kontrolle kam und sich in der Farbdoppler-Sonographie ein orthograde Fluss der Arteria vertebralis ipsilateral einstellte.

Die Komplikationen wurden als intra- und postprozedurale Komplikationsrate zusammengefasst. Hierzu gehörten zerebralschämischen Ereignisse, Embolisationen, Blutungen und Dissektionen.

Die Restenose-Rate wurde anhand der Restenosen im Beobachtungszeitraum von 2002 bis 2012 ermittelt. Hierzu gehörte auch die genaue Erfassung der klinischen Symptomatik und welche Bildgebung die Diagnose sicherte. Kam es zu einer Re-Intervention, so wurde auch hier die genaue Prozedur mit den verwendeten Materialien dokumentiert.

Die statistische Auswertung und deskriptive Statistik erfolgte mit SPSS Version 23 (IBM® SPSS® Statistics Version 23, ©IBM Corporation 1989, 2015, U.S.A.).

Die Gesamtheit der Studienpopulation wurde deskriptiv anhand epidemiologischer Merkmale Alter, Geschlecht und aller onkologischen und nicht-onkologischen Begleiterkrankungen, inklusive der relevanten kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie zusammengefasst und ausgewertet. Onkologische Erkrankungen wurden anhand der Tumorart weiter differenziert und in die deskriptive Statistik aufgenommen. Bei der deskriptiven Auswertung der Symptomatik wurden neurologische und ischämische Symptome wie Claudicatio, Ruheschmerz und Nekrose unterschieden. Die Einzelheiten der Intervention wie Punktionsort, Morphologie der Läsion (Stenose oder Verschluss), sowie Merkmale der verwendeten Materialien wie Länge und Art der Stents, wurden ebenfalls in die deskriptive Statistik mit aufgenommen.

Die Langzeitergebnisse und primären Endpunkte der gesamten Studienpopulation wurden anhand von Überlebensstabellen und Kaplan-Meier Statistik ausgewertet und dargestellt.

Die Gesamtmortalität wurde anhand der genauen Todeszeitpunkte und anhand des Abstandes in Tagen von der Prozedur ermittelt und mittels Kaplan-Statistik abgebildet.

Der Einfluss der Faktoren Rauchen, Diabetes, onkologischer Status, Hyperlipoproteinämie, Hypertonie und koronare Herzerkrankung auf die Endpunkte

primäre Offenheitsrate und die Mortalität wurden mittels Log-rank Test und Kreuztabellen mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ untersucht und durch die Kaplan-Meier Überlebenskurven vergleichend graphisch dargestellt.

Durch Auswertung mittels Cox-Regressionsmodell wurden die Hazard-Ratios für die Ereignisse „Restenose“ und „Tod“ für jeden einzelnen Risikofaktor, inklusive onkologischer Vorerkrankung und koronarer Herzerkrankung, bestimmt.

Ebenfalls wurden die Stenosen mit den Verschlüssen in der Studienpopulation unter dem Aspekt der primären Langzeit-Offenheitsrate mittels Kaplan-Meier Statistik und Log-rank Test miteinander verglichen.

Die Auswertung des Einflusses der Stenosen- oder Verschlusslänge auf die Langzeitergebnisse erfolgte die Berechnung mit linearem Regressionsmodell.

Durch Recherche in medizinischen Publikations-Datenbanken wie Pubmed (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) wurden im Hinblick auf Populationsgröße und Zielparameter vergleichbare Studienkollektive ausgesucht und die primären Endpunkte, wie der primärem Langzeit-Offenheitsrate von 1-10 Jahren, mit der Studie verglichen und dargestellt.

7. Ergebnisse

7.1. Patientenkollektiv

Das gesamte Kollektiv der retrospektiven, explorativen Studie umfasste 34 Patienten.

Im Kollektiv waren 56% der Patienten männlich und 44% weiblich (m:19, w:15).

Das Durchschnittsalter betrug 66,4 Jahre (Minimum 49; Maximum 92; Standardabweichung 11,39).

41,2% waren Raucher, 5,9% hatten Diabetes Typ II, 23,5% hatten eine vorbekannte koronare Herzerkrankung, 14,7% eine chronische Niereninsuffizienz, bei 29,4% war eine onkologische Erkrankung vorbekannt. Eine Hyperlipoproteinämie war bei 38,2% und eine Hypertonie bei 61,8% bekannt.

Klinisch bestand bei 61,8% ein nachgewiesenes Steal-Syndrom, bei 26,5% eine Arm-Claudicatio, bei 38,2% eine Ischämie mit Ruheschmerz und bei 8,8% eine Embolie im Arm. Bei 5,9% der Patienten war in der Vorgeschichte eine Synkope aufgetreten. 5,9% gaben vertebro-basiläre Beschwerden wie Schwindel und Gangunsicherheit in der Vorgeschichte an.

An Voruntersuchungen wurde bei 32,4% präinterventionell eine Duplexsonographie, bei 29,4% direkt eine diagnostische digitale Subtraktionsangiographie, bei 44,1% eine CT-Angiographie und bei 20,6% eine MR-Angiographie durchgeführt.

Zusammengefasst zeigten sich 19 Stenosen der Arteria subclavia links, 9 Verschlüsse der Arteria subclavia links, 4 Verschlüsse der Arteria subclavia rechts, 3 Stenosen der Arteria subclavia rechts, und ein Aneurysma der Arteria subclavia rechts, sowie 2 Stenosen des Truncus brachiocephalicus.

Tab. 5: Demographische Daten des Studienkollektivs

Variablen	
Gesamt n=	34 (100%)
Alter (MW , Jahre)	66,4 ± 11,39
Männlich n (%)	19 (55,9%)
Weiblich n (%)	15 (44,1%)
Raucher n (%)	14 (41,2%)
Hypertonie n (%)	21 (61,8%)
Niereninsuffizienz n (%)	5 (14,7%)
Diabetes mellitus II n (%)	2 (5,9%)
Hyperlipoproteinämie n (%)	13 (38,2%)
Komorbiditäten	
Koronare Gefäßerkrankung n (%)	8 (23,5%)
Onkologische Vorerkrankungen n (%)	10 (29,4%)
Gestentete Gefäße:	
A. subclavia links n (%)	26 (76,5%)
A. subclavia rechts n (%)	7 (20,6%)
Truncus brachiocephalicus n (%)	2 (5,8%)
Verschlüsse insgesamt n (%)	13 (38,2%)
Stenosen insgesamt n (%)	24 (70,6%)

In der Subgruppe mit onkologischer Vorerkrankung war bei 2 Patienten ein Mamma-Karzinom (5,9%), davon war bei einer Patientin eine post-radiogene Stenose beschrieben worden, bei einem Patienten ein Adeno-Karzinom der Lunge (2,9%), und bei den restlichen Patienten jeweils ein Melanom in Kombination mit einem Glioblastoma multiforme, ein Vorhofmyxom, ein Non-Hodgkin-Lymphom, ein Oropharynx-Karzinom, eine unklare Raumforderung des Ösophagus, ein Vulva-Karzinom und eine Vulvadysplasie bekannt.

Tab. 6: Verteilung der Tumorarten im onkologisch vorerkrankten Studienkollektiv

Tumorart	n=	Prozent
Kein Tumor	24	70,6
Adeno-Ca Lunge	1	2,9
Mamma-Ca	2	5,9
Melanom+Glioblastoma multiforme	1	2,9
Vorhof-Myxom	1	2,9
Non-Hodgkin-Lymphom	1	2,9
Oropharynx-Ca	1	2,9
Unklare RF Ösophagus	1	2,9
Vulva-Ca	1	2,9
Vulvadysplasie	1	2,9
Gesamt	34	100,0

Es wurde 22 mal die Arteria femoralis communis rechts, 5 mal die Arteria femoralis links, 5 mal die Arteria brachialis rechts und 8 mal die Arteria brachialis links punktiert. Alle Punktionen waren primär erfolgreich.

Insgesamt wurden 48 Stents implantiert. Es wurde 26 mal die Arteria subclavia links, 7 mal die Arteria subclavia rechts und zweimal der Truncus brachiocephalicus mittels Stentangioplastie behandelt. Die verwendeten Stents und Herstellerangaben sind im Appendix unter [1] aufgeführt.

Die am häufigsten verwendeten Stentgröße und Art waren 10/20mm und 10/40mm selbstexpandierbare Stents. Der längste implantierte Stent war ein 10/100mm Luminex-Stent, der nach Rekanalisation eines circa 10cm langen Verschlusses der rechten Arteria subclavia implantiert wurde. In 22 (64,7%) Fällen wurde die Stenose oder der Verschluss mit einem Ballon vordilatiert, wogegen 12 mal (35,3%) eine primäre Stentimplantation ohne Vordilatation erfolgte.

In 31 (91,2%) Fällen konnte in der abschließenden Angiographie ein gutes primäres technisches Ergebnis verzeichnet werden. Als technischer Erfolg wird eine Residualstenose von weniger als 30% definiert. In drei Fällen war der Eingriff primär nicht erfolgreich: Einmal war ein proximaler Abgangverschluss der Arteria subclavia links von 28mm Länge nicht rekanalisierbar, wodurch es zu einem Verfahrenswechsel auf eine Bypassanlage kam, in einem Fall war ein Verschluss der Arteria subclavia links nicht rekanalisierbar und wurde im weiteren Verlauf dann erfolgreich reinterventiert. In einem weiteren Fall lag der Stent subintimal, woraufhin es zum Verfahrenswechsel auf einen Subclavia-Carotis Bypass kam.

Als klinischer Erfolg wurde die Verbesserung der vertebro-basilären und ischämischen Symptome durch den Eingriff definiert und konnte in allen Fällen mit gutem primären technischen Erfolg erreicht werden (91,2%).

Als major Komplikation trat eine akute Ischämie der linken Hand bei intraprozeduralem Verschluss der Arteria vertebralis, Arteria brachialis und der Arteria Interossea auf. Klinisch bestanden Ruheschmerzen in der linken Hand und ein nicht messbarer systolischer Blutdruck am linken Arm. Die Komplikation wurde dann erfolgreich mittels Reintervention und Einlage eines Lysekatheters mit insgesamt 100.000 Einheiten Urokinase behandelt.

Es traten ansonsten keine weiteren major Komplikationen im Sinne von transfusionsbedürftigen Blutungen oder kardiovaskulären Ereignissen auf. Als minor Komplikationen traten insgesamt 3 distale Embolisationen ohne Interventionsbedarf und eine nicht transfusionsbedürftige Blutung auf. Angiographisch zeigten sich ebenfalls zwei nicht hämodynamisch relevante Dissektionen. Die major-Komplikationsrate betrug somit 2,9%.

Insgesamt waren 4 Reinterventionen notwendig, wovon eine Reintervention abgebrochen werden musste aufgrund von nicht erreichbaren technischen Erfolg und somit ein Axillo-axillärer Bypass angelegt wurde.

Zusammengefasst betrug somit die technische Erfolgsrate und die klinische Erfolgsrate 91,2%.

Im Beobachtungszeitraum von 2002 bis 2015 traten insgesamt 11 hämodynamisch relevante In-Stent Stenosen auf, die Re-Stenose Rate betrug demnach 32,4%. Nach statistischer Auswertung mit der Kaplan-Meier Statistik **[Abb. 1]** ergibt sich somit eine primäre 1-Jahres Offenheitsrate von 81,9%, eine primäre 2-Jahres Offenheitsrate von 75,7%, eine primäre 3-Jahres Offenheitsrate von 68,8% und eine primäre 10-Jahres Offenheitsrate von 64,8%. Der Kaplan-Meier Schätzer für die durchschnittliche primäre

Offenheit betrug 85,7 Monaten (67,7 – 103,7 Monate 95% Konfidenzintervall).

Bezüglich der sekundären Offenheitsrate zeigten die angelegten Bypässe eine Offenheitsrate von 100% nach 10 Jahren. Bei einer Reintervention zeigte sich am Folgetag ein Reverschluss, wodurch eine erneute Intervention notwendig wurde. Zusammengefasst beträgt die sekundäre Langzeit-Offenheitsrate für 1, 3, 5 und 10 Jahre 83,3%. Die Aussagekraft der errechneten sekundären Offenheitsrate ist jedoch bei insgesamt drei angelegten peripheren Bypässen und zwei Reinterventionen, von denen wiederum einmal am direkten Folgetag erneut interveniert werden musste, stark eingeschränkt.

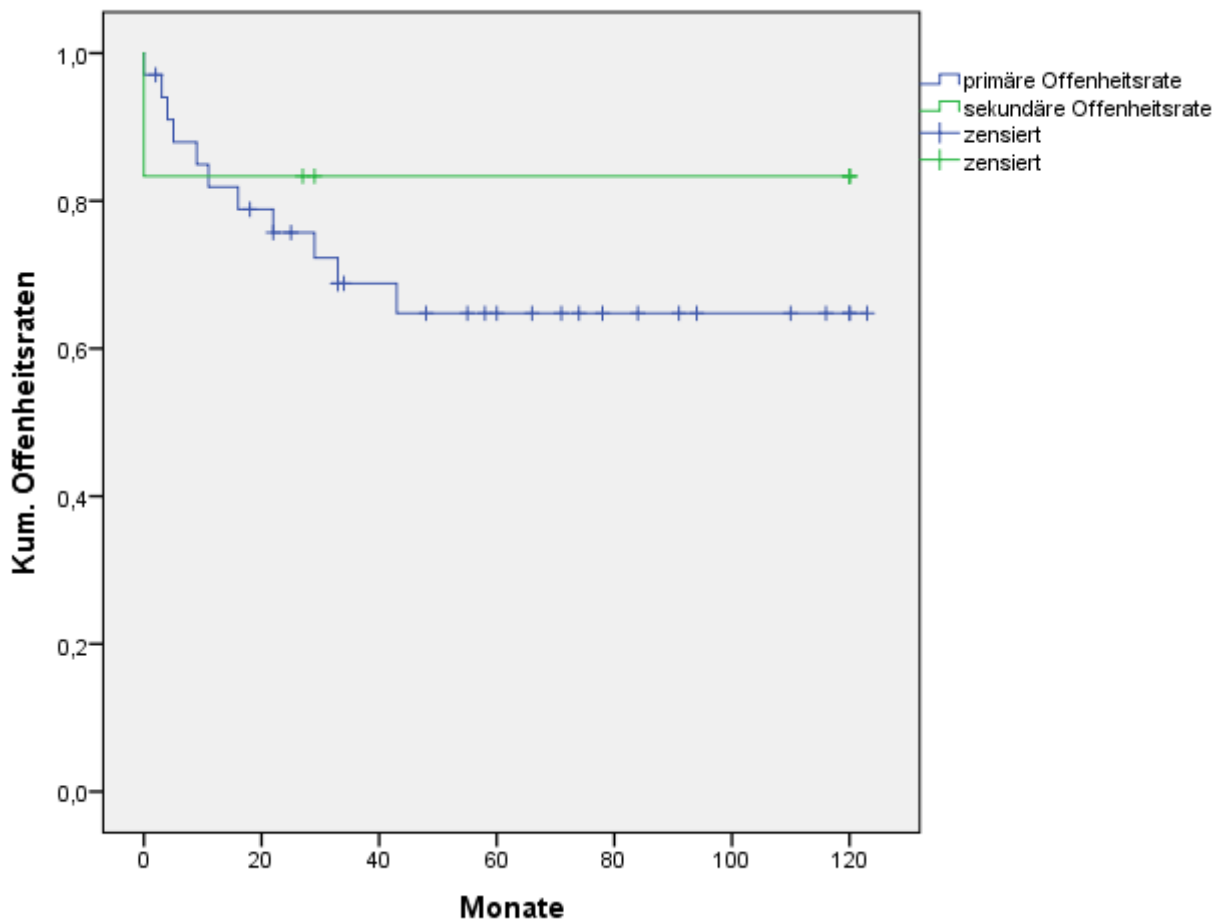


Abb. 1: Kaplan-Meier Kurve der primären und sekundären Offenheitsraten für das Gesamtkollektiv über 10 Jahre

Im gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren traten insgesamt 10 Todesfälle auf, die Gesamtmortalität betrug 29,4%. Nach Auswertung mit der Kaplan-Meier Statistik **[Abb. 2]** zeigte sich ein kumulatives Überleben von 97,1% nach einem Jahr, 88,2% nach zwei Jahren und 51,9% nach 10 Jahren. Ein Todesfall als direkte Folge des Eingriffs wurde nicht beobachtet, die 30 Tage Mortalität war somit bei 0%.

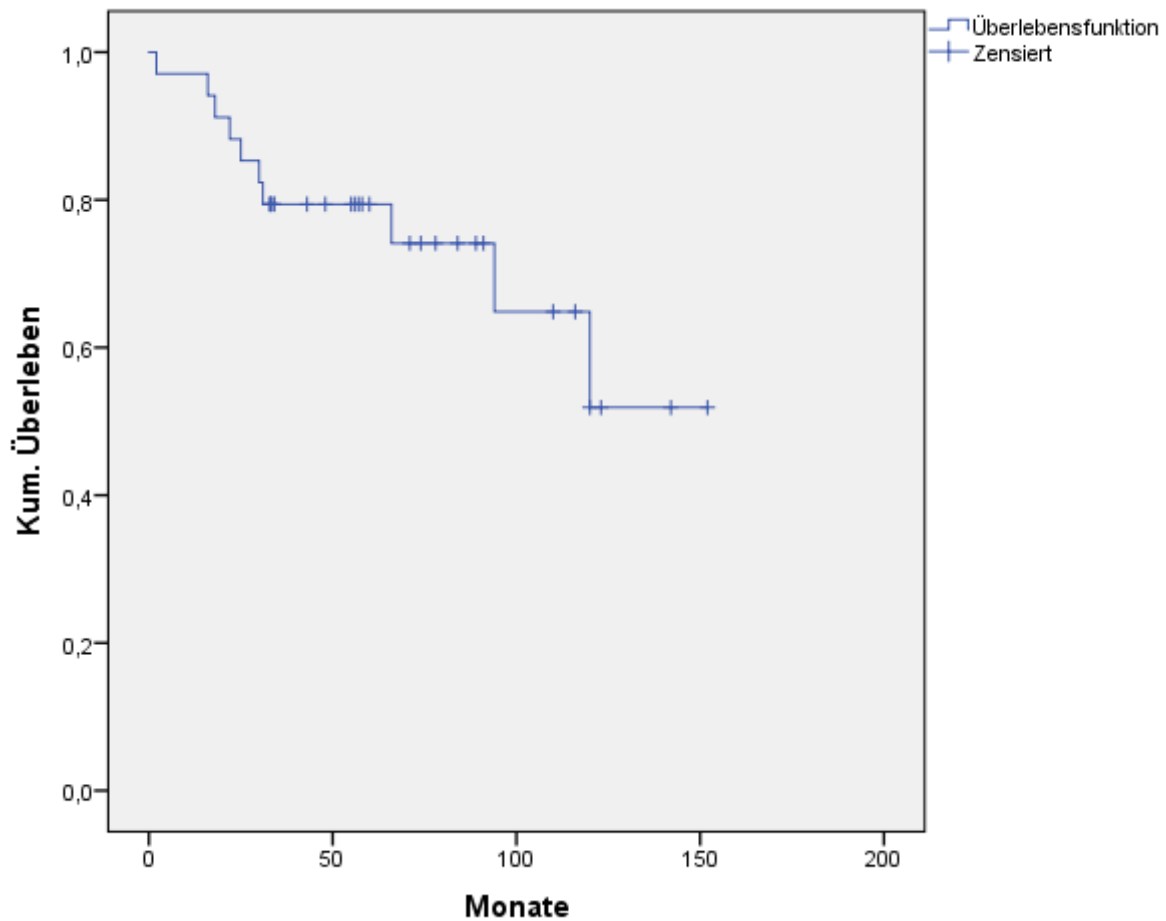


Abb. 2: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben über 10 Jahre

Um die Fragestellung zum Einfluss der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Endpunkte Langzeit-Offenheit und Mortalität zu beantworten, wurden die Datensätze mittels Kaplan-Meier Statistik miteinander verglichen.

Rauchen

In der Gruppe der Raucher wurden insgesamt weniger Restenosen beobachtet als in der Kontrollgruppe (4 Restenosen in der Rauchergruppe und 7 Restenosen in der Kontrollgruppe) [Tab. 7]. Hierbei zeigte sich im Kollektiv der Raucher eine in der Kaplan-Meier Statistik ermittelte kumulative primäre Offenheitsrate von 71,4% gegenüber 58,2% im restlichen Kollektiv [Abb. 3].

Der Kaplan-Meier Schätzer für die durchschnittliche Offenheitsdauer betrug in der Nicht-Rauchergruppe etwa 79,2 Monate [95% Konfidenzintervall 55,6 – 102,8 Monate] gegenüber etwa 90,1 Monate [95% Konfidenzintervall 62,7 – 117,4 Monate] in der Rauchergruppe.

Tab. 7: Restenoseraten der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher

Rauchen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	20	7	13	65,0%
Ja	14	4	10	71,4%
Gesamt	34	11	23	67,6%

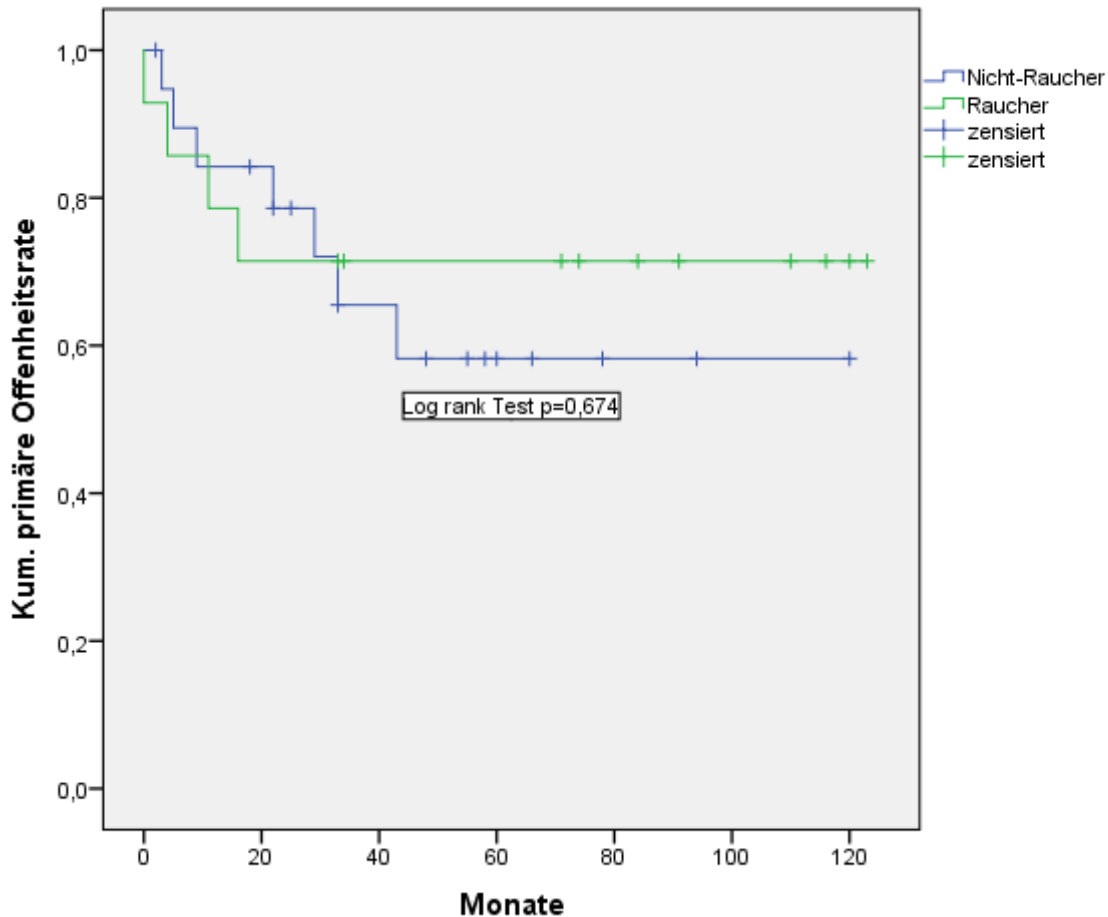


Abb. 3: Kaplan-Meier Kurve der primären Offenheitsrate in den Vergleichskollektiven Raucher und Nichtraucher

Insgesamt kam es in der Gruppe der Raucher zu 2 Todesfällen gegenüber 8 Todesfällen im restlichen Kollektiv.

Bei der Auswertung des Überlebens zeigte sich eine Mortalitäts-Rate von 14,3% in der Gruppe der Raucher verglichen mit 40,0% im Vergleichskollektiv.

Das in der Kaplan-Meier Statistik ermittelte kumulative Überleben betrug in der Gruppe der Raucher 85,7% gegenüber 20,8% beim Rest **[Abb.4]**.

Tab. 8: Mortalität der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher

Rauchen	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	20	8	12	60,0%
Ja	14	2	12	85,7%
Gesamt	34	10	24	70,6%

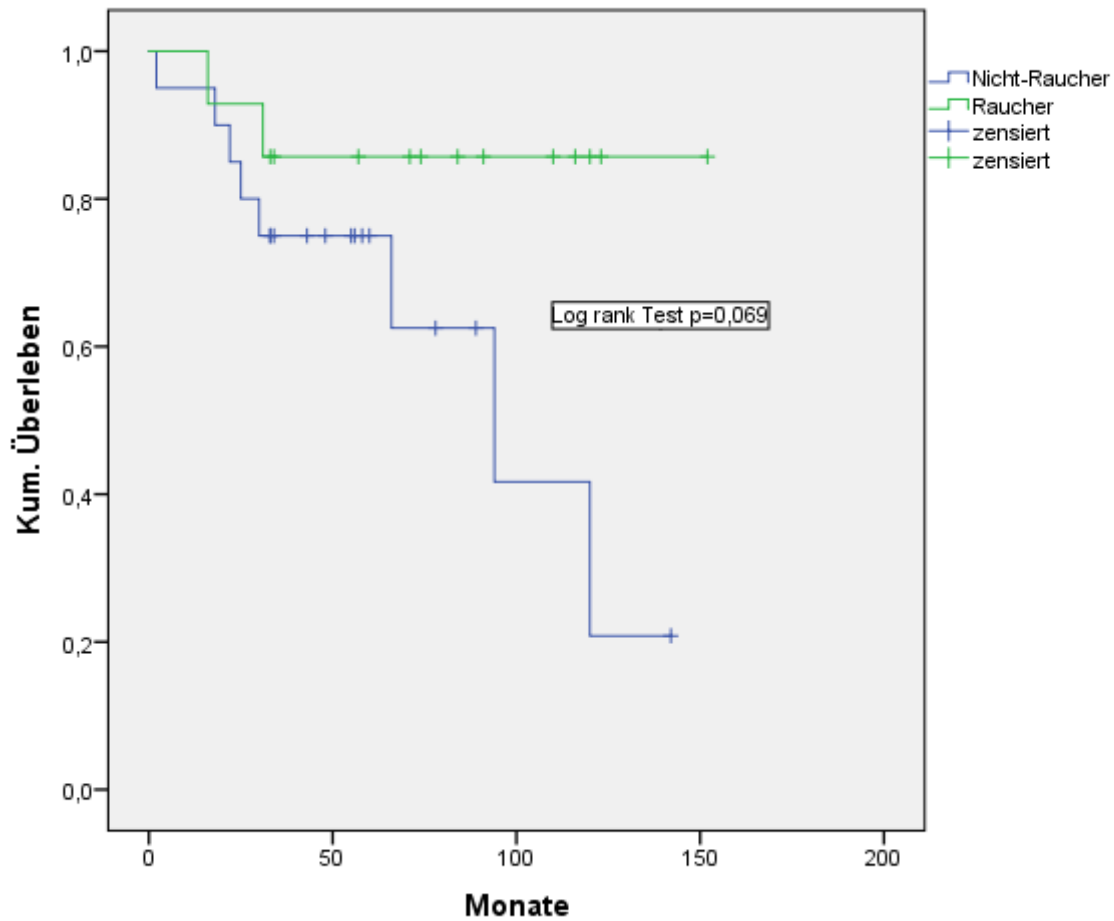


Abb. 4: Kaplan-Meier Kurve der Überlebensfunktion in den Vergleichskollektiven Raucher und Nichtraucher

In der Auswertung mittels Kreuztabelle und Test nach Fischer war das Auftreten einer Restenose im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant bei $p=1,0$. [Tab. 9].

Tab. 9: Kreuztabelle der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher für den Endpunkt Restenose

		Rauchen		Gesamt
		Nein	Ja	
Restenose	Nein	13	10	23
	Ja	7	4	11
Gesamt		20	14	34

Tab. 10: Test nach Fischer der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher für den Endpunkt Restenose

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,156 ^a	1	,693	1,000	,495
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	,983		
Likelihood-Quotient	,157	1	,692		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-linear	,151	1	,698		
Anzahl der gültigen Fälle	34				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,53.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

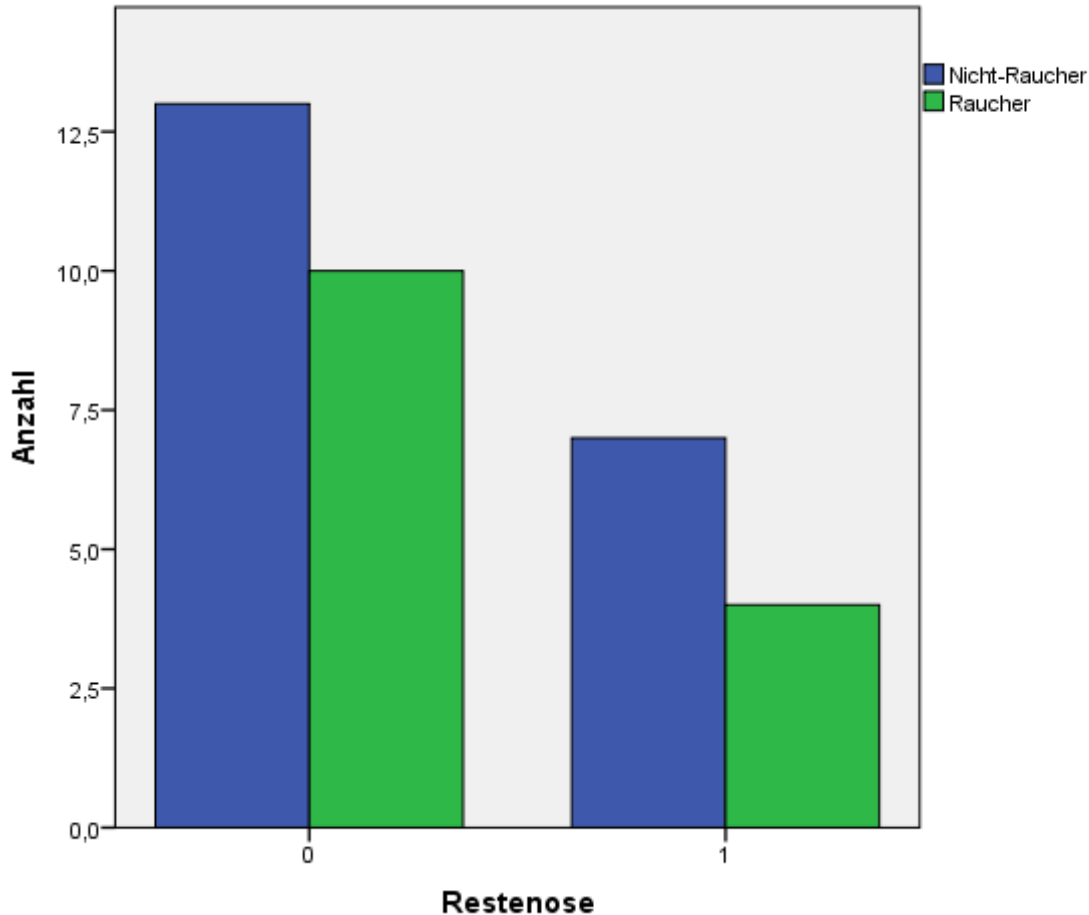


Abb. 5: Balkendiagramm zur Kreuztabelle der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher für den Endpunkt Restenose

Diabetes Typ II

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich nur zwei Fälle von Diabetes Typ 2 in der Vorgeschichte. Hiervon trat eine Restenose nach 43 Monaten auf. Bei den an Diabetes mellitus erkrankten Patienten kam es zu keinem Todesfall.

Hypertonie

Für den Risikofaktor Hypertonie zeigten sich höhere Restenose-Raten verglichen mit der Kontrollgruppe (33,3% in der Hypertonie-Gruppe vs. 30,8% in der Kontrollgruppe).

Die in der Kaplan-Meier Statistik ermittelte kumulative primäre Offenheitsrate über 10 Jahre betrug für die Gruppe der Hypertoniker 63,8% und 67,3% für die Gruppe der Nicht-Hypertoniker **[Abb. 6]**.

Der Kaplan-Meier Schätzer betrug für die durchschnittliche Offenheitsdauer 82,5 Monate (95% Konfidenzintervall 60,0 – 105,0 Monate) in der Hypertoniegruppe, in der Kontrollgruppe dagegen 88,5 Monate (95% Konfidenzintervall 60,4 – 116,6 Monate).

Tab. 11: Restenoserraten der Vergleichskollektive Raucher und Nichtraucher

Hypertonie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	13	4	9	69,2%
Ja	21	7	14	66,7%
Gesamt	34	11	23	67,6%

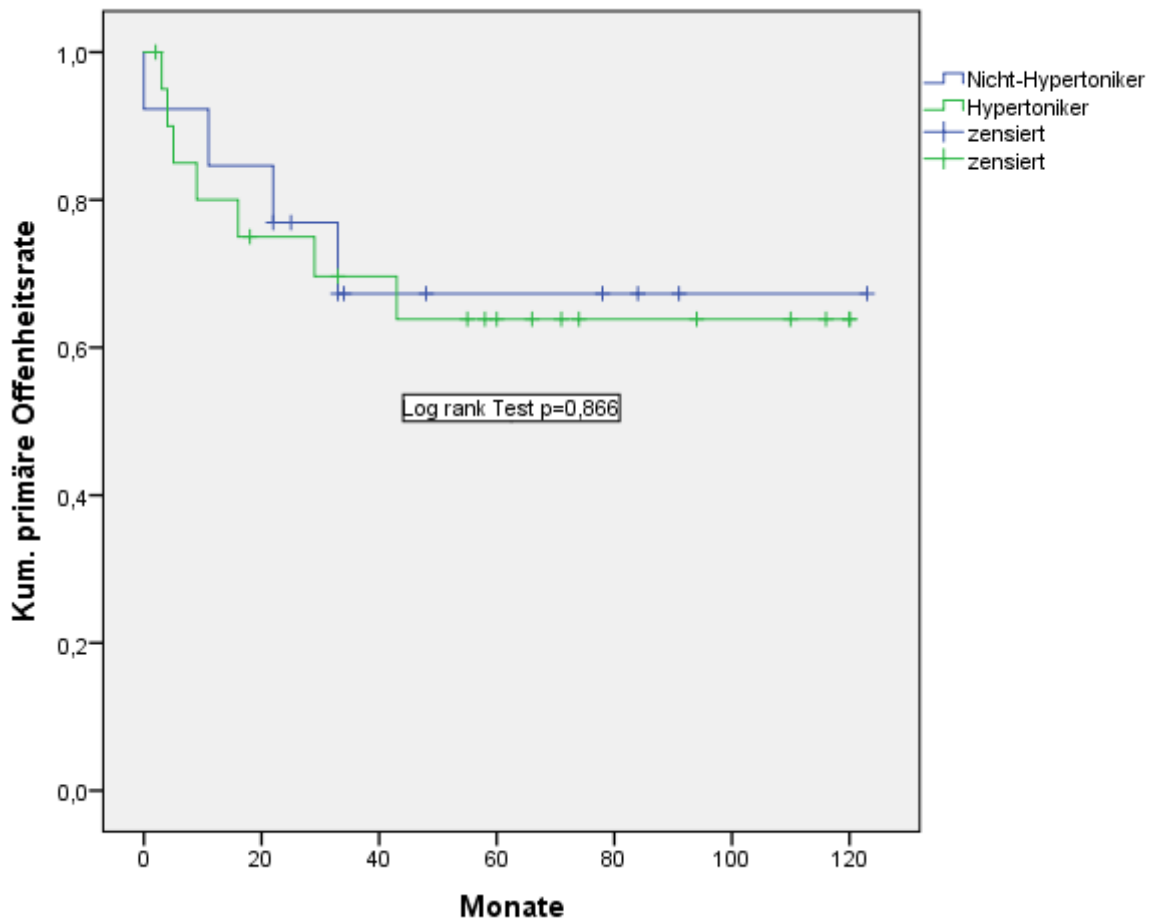


Abb. 6: Kaplan-Meier Kurve der primären Offenheitsraten in den Vergleichskollektiven Hypertoniker und Nichthypertoniker

In der Gruppe der Hypertoniker kam es zu insgesamt 8 Todesfällen, im restlichen Kollektiv zu 2 Todesfällen, die Mortalität betrug 38,1% gegenüber 15,4% in der Kontrollgruppe.

In der Kaplan-Meier Statistik wurde für die Hypertoniker ein kumulatives Überleben über 10 Jahre von 27,1% und für die Nicht-Hypertoniker von 84,6% ermittelt [Abb. 7].

Tab. 12: Mortalität der Vergleichskollektive Hypertoniker und Nichthypertoniker

Hypertonie	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	13	2	11	84,6%
Ja	21	8	13	61,9%
Gesamt	34	10	24	70,6%

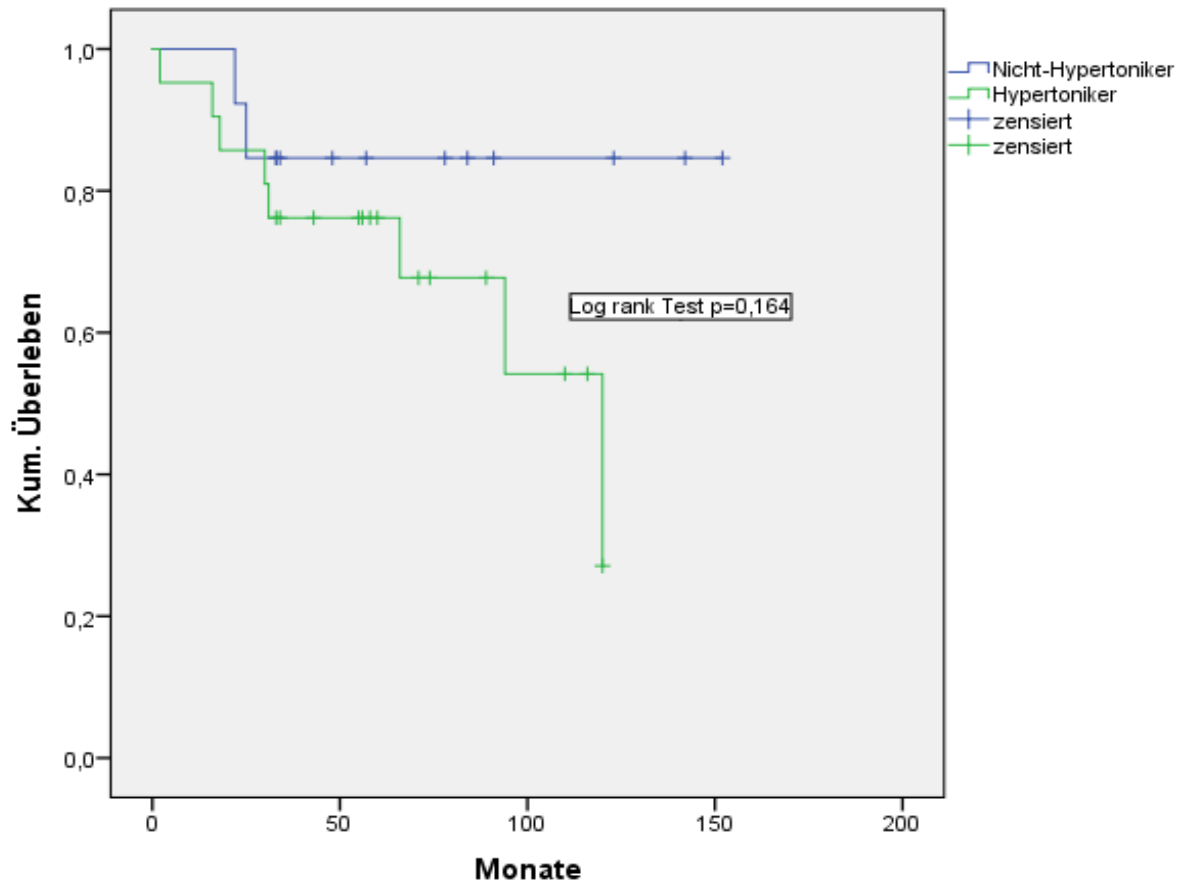


Abb. 7: Kaplan-Meier Kurve der Überlebensfunktion in den Vergleichskollektiven Hypertoniker und Nichthypertoniker

In der Auswertung mittels Kreuztabelle und Test nach Fischer konnte keine Signifikanz für das Auftreten einer Restenose in der Hypertonie-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beschrieben werden bei $p=1,0$ [Tab. 13, 14].

Tab. 13: Kreuztabelle der Vergleichskollektive Hypertoniker und Nichthypertoniker

		Hypertonie		Gesamt
		Nein	Ja	
Restenose	Nein	9	14	23
	Ja	4	7	11
Gesamt		13	21	34

Tab. 14: Test nach Fischer der Vergleichskollektive Hypertoniker und Nichthypertoniker für den Endpunkt Restenose

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,024 ^a	1	,877		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,024	1	,876		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,591
Zusammenhang linear-mit-linear	,023	1	,878		
Anzahl der gültigen Fälle	34				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,21.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

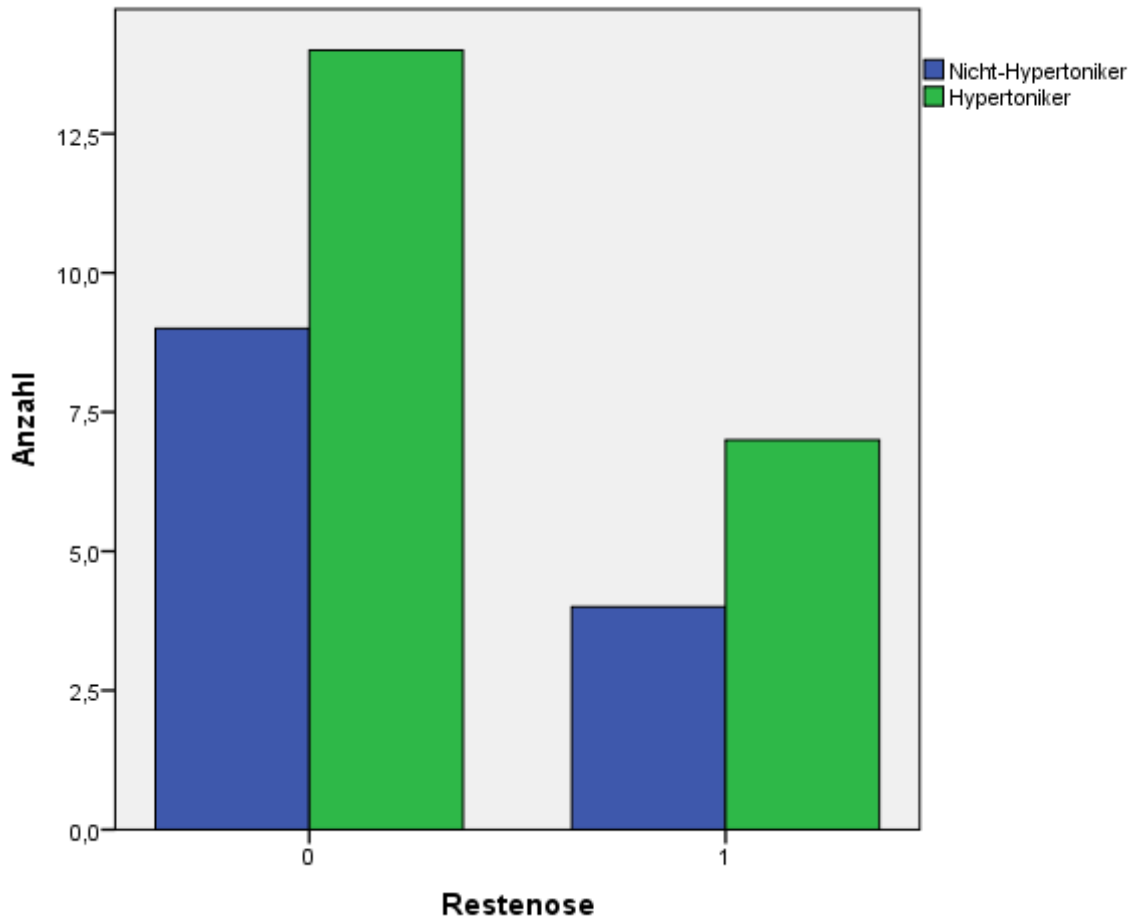


Abb. 8: Balkendiagramm zur Kreuztabelle der Vergleichskollektive Hypertoniker und Nichthypertoniker für den Endpunkt Restenose

Hyperlipoproteinämie

In der Gruppe der Patienten, bei denen eine Hyperlipoproteinämie (HPL) bekannt war kam es zu insgesamt 3 Restenosen mit einer Restenose-Rate von 23,1%, im restlichen Kollektiv zu 8 Restenosen und einer Restenose-Rate von 38,1%. Die kumulative primäre Offenheitsrate betrug für die Hyperlipoproteinämie-Gruppe 76,9% und für das Kollektiv ohne Hyperlipoproteinämie 55,4% über 10 Jahre.

In der Kaplan-Meier Statistik wurde eine Offenheitsdauer von durchschnittlich 97,5 Monaten (95% Konfidenzintervall 72,1 – 123,0 Monate) in der Hyperlipoproteinämie-Gruppe, verglichen mit einer Offenheitsdauer von durchschnittlich 75,1 Monaten (95% Konfidenzintervall 51,3 – 98,9 Monate) in der restlichen Gruppe ermittelt **[Abb.9]**.

Tab. 15: Restenoserate der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie

HPL	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	21	8	13	61,9%
Ja	13	3	10	76,9%
Gesamt	34	11	23	67,6%

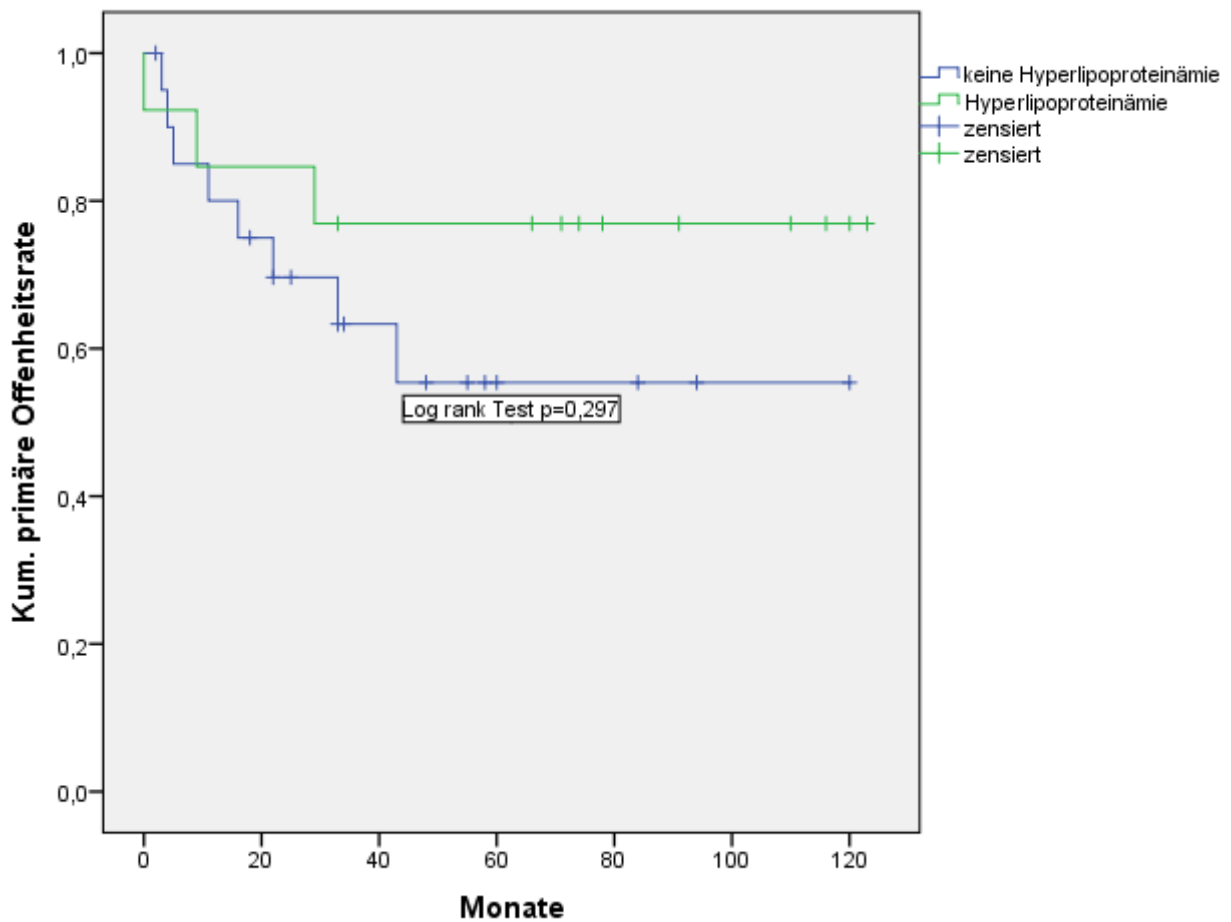


Abb. 9: Kaplan-Meier Kurve der primären Offenheitsrate in den Vergleichskollektiven Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie

In der Patientengruppe mit bekannter Hyperlipoproteinämie (abgekürzt in **Tab. 16** und **17** als HPL) kam es zu insgesamt 2 Todesfällen, im restlichen Kollektiv zu 8 Todesfällen, hier zeigte sich eine Mortalität von 15,4% in der Gruppe mit Fettstoffwechselstörung gegenüber 38,1% in der Kontrollgruppe.

Das in der Kaplan-Meier Statistik ermittelte kumulative Überleben über 10 Jahre betrug in der Hyperlipoproteinämie-Gruppe 83,1% und im restlichen Kollektiv 23,8% [**Abb. 10**].

Tab. 16: Mortalität der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie

HPL	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	21	8	13	61,9%
Ja	13	2	11	84,6%
Gesamt	34	10	24	70,6%

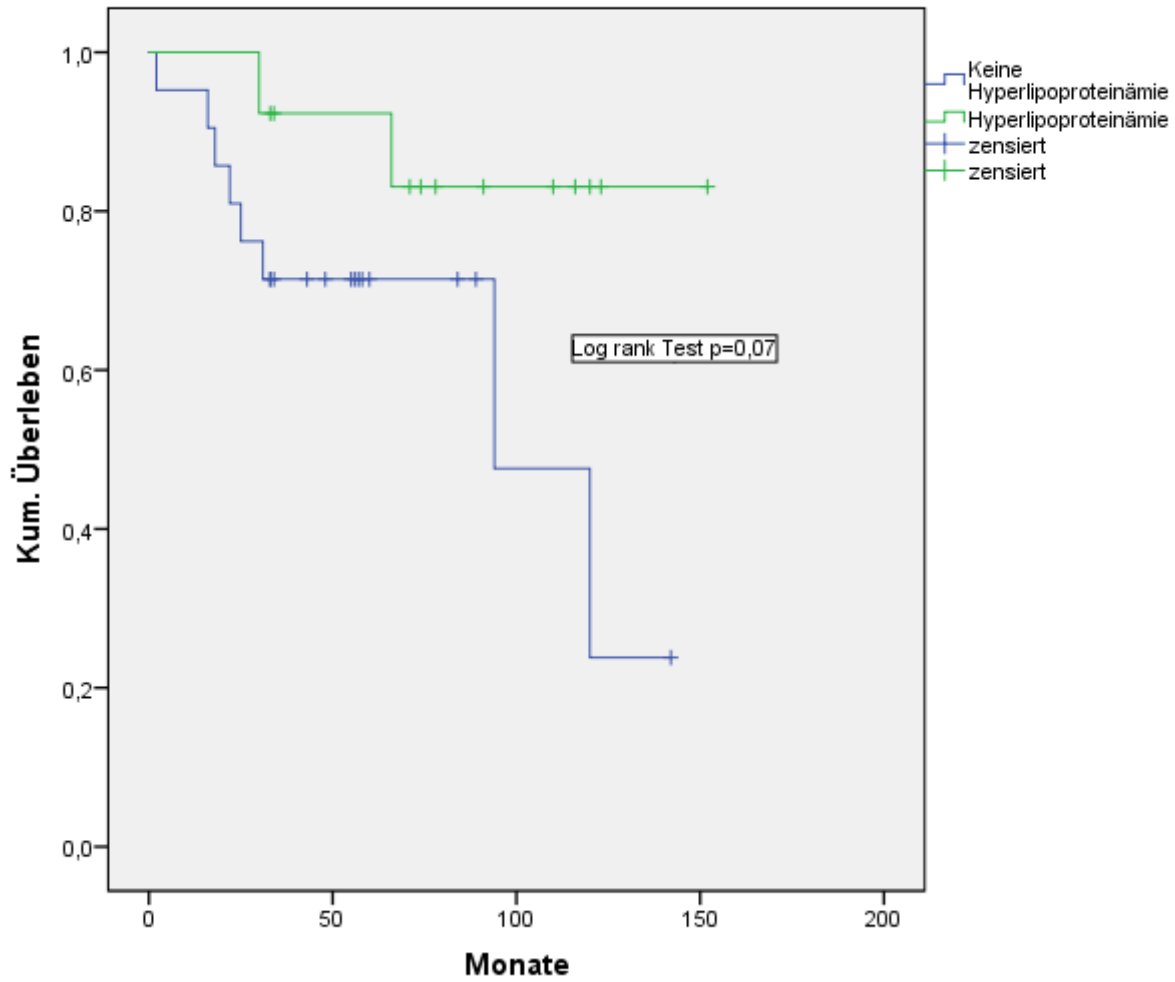


Abb. 10: Kaplan-Meier Kurve der Überlebensfunktion in den Vergleichskollektiven Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie

In der Auswertung mittels Kreuztabelle und Test nach Fischer konnte keine Signifikanz für das Auftreten einer Restenose in der Hyperlipoproteinämie-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden [Tab. 17].

Tab. 17: Kreuztabelle der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie für den Endpunkt Restenose

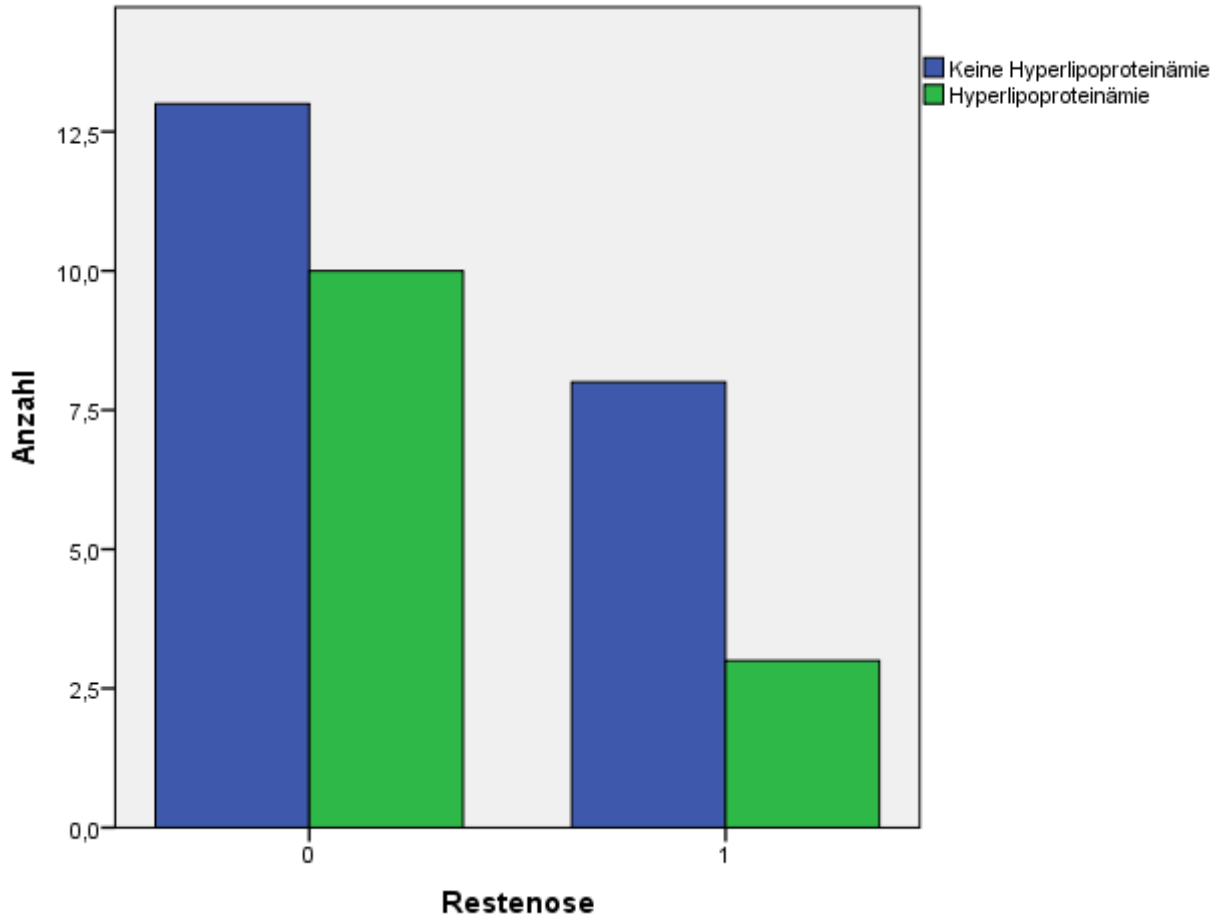
		HPL		Gesamt
		Nein	Ja	
Restenose	Nein	13	10	23
	Ja	8	3	11
Gesamt		21	13	34

Tab. 18: Test nach Fischer der Vergleichskollektive Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie für den Endpunkt Restenose

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,827 ^a	1	,363	,465	,301
Kontinuitätskorrektur ^b	,284	1	,594		
Likelihood-Quotient	,851	1	,356		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	,803	1	,370		
Anzahl der gültigen Fälle	34				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 4,21.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet



**Abb. 11: Balkendiagramm zur Kreuztabelle der Vergleichskollektive
Hyperlipoproteinämie und Nicht-Hyperlipoproteinämie für den Endpunkt Restenose**

Onkologische Vorerkrankung

In der Gruppe von Patienten, bei denen eine onkologische Erkrankung bekannt war, zeigte sich eine Restenose-Rate von 50,0% und eine in der Kaplan-Meier Statistik ermittelte durchschnittliche Offenheitsdauer von etwa 54,3 Monaten (95% Konfidenzintervall 16,7 – 91,8 Monate) verglichen mit einer Restenose-Rate von 25,0% in der Patientengruppe ohne onkologische Erkrankungen und einer durchschnittlichen Offenheitsdauer von 95,6 Monaten (95% Konfidenzintervall 76,5 – 114,6 Monate). Der Kaplan-Meier Schätzer für die kumulative primäre Offenheitsrate wurde für die nicht onkologisch vorerkrankten Patienten mit 73,7% und für die onkologisch Erkrankten mit 37,0% über 10 Jahre berechnet [Abb. 12].

Tab. 19: Restenoserate der Vergleichskollektive mit und ohne onkologische Vorerkrankung

Onko	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	24	6	18	75,0%
Ja	10	5	5	50,0%
Gesamt	34	11	23	67,6%

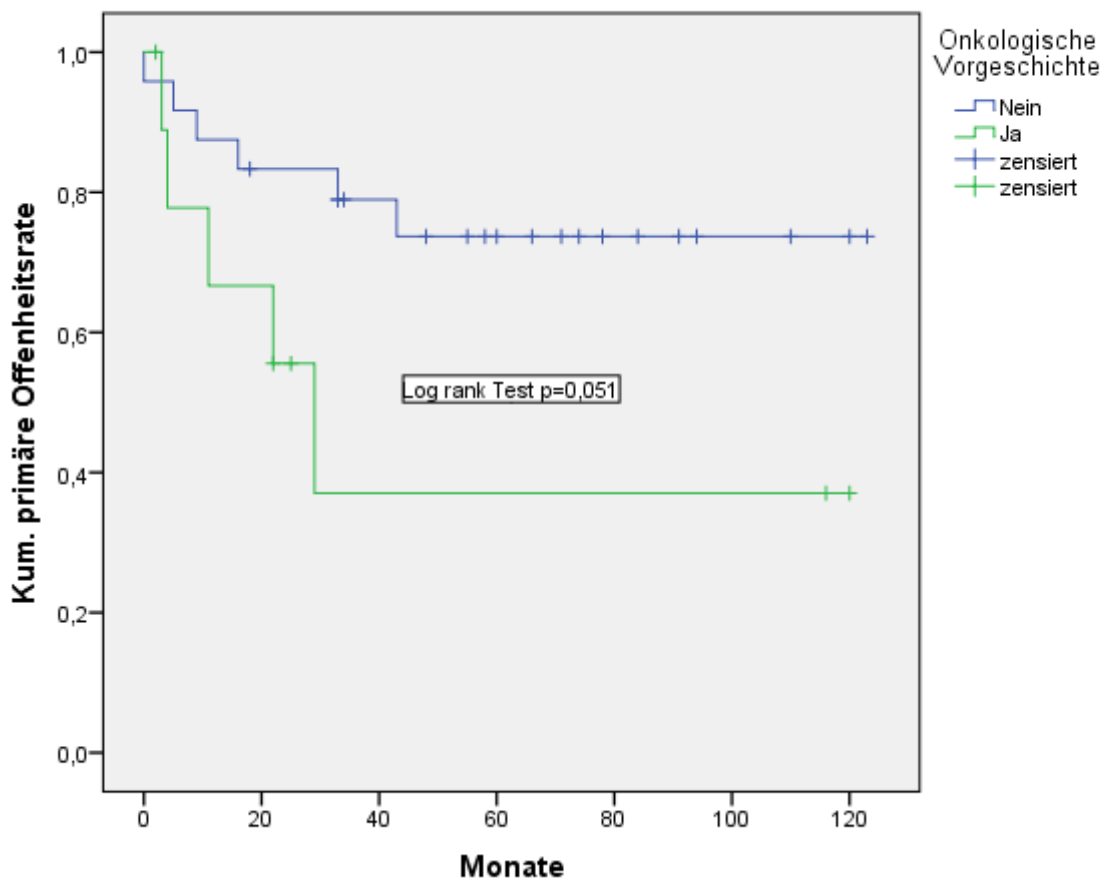


Abb. 12: Kaplan-Meier Kurve der primären Offenheitsrate in den Vergleichskollektiven onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten

Bei den Patienten mit vorbekannter onkologischer Erkrankung zeigte sich eine Mortalität von 60,0% bei 6 aufgetretenen Todesfällen gegenüber 16,7% und 4 Todesfällen in der Kontrollgruppe. Der Kaplan-Meier Schätzer für das kumulative Überleben über 10 Jahre betrug für die onkologisch erkrankten Patienten 25,0% gegenüber 67,2% in der Kontrollgruppe [Abb. 13].

Tab. 20: Mortalität der Vergleichskollektive onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten

Onko	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	24	4	20	83,3%
Ja	10	6	4	40,0%
Gesamt	34	10	24	70,6%

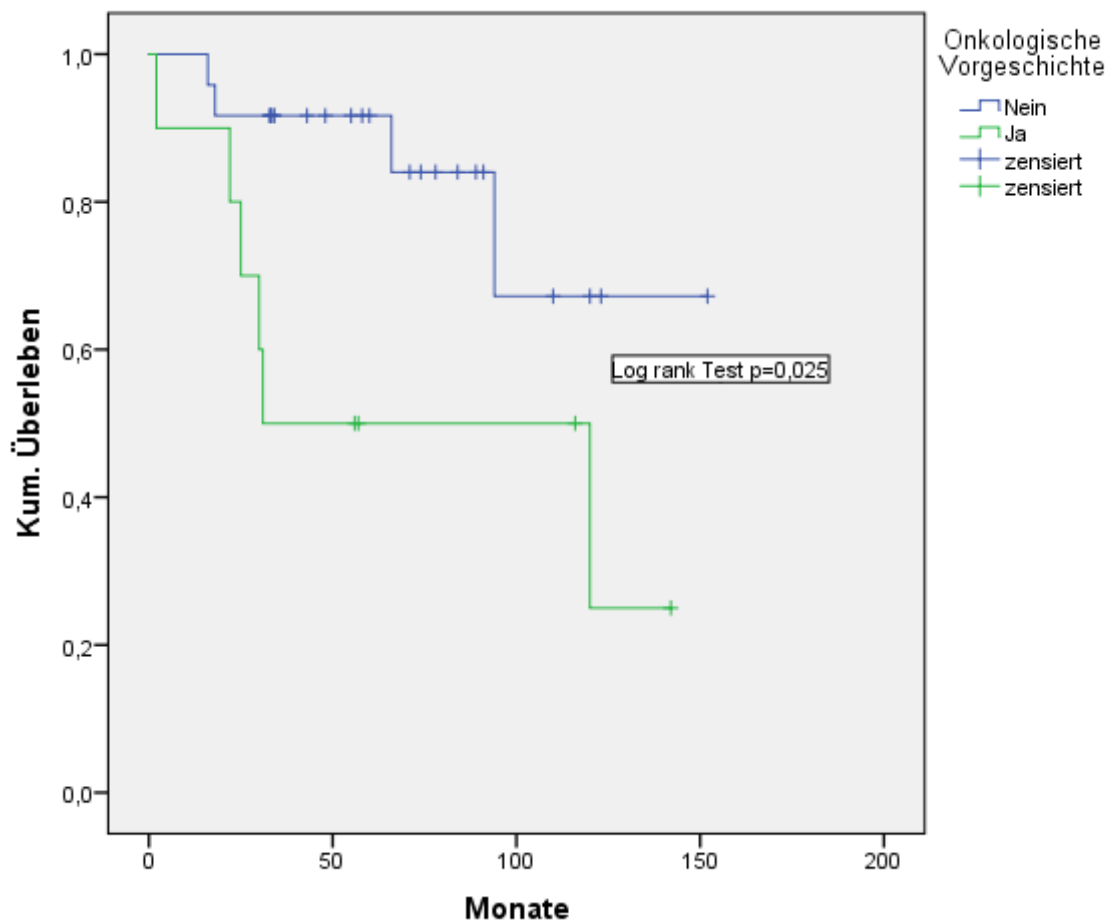


Abb. 13: Kaplan-Meier Kurve der Überlebensfunktion in den Vergleichskollektiven onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten

In der Analyse mittels Kreuztabelle und Test nach Fischer zeigte sich bezüglich der Restenose-Rate keine Signifikanz im Vergleich zur Kontrollgruppe [Tab. 21,22].

Tab. 21: Kreuztabelle der Vergleichskollektive onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten für den Endpunkt Restenose

		Onko		Gesamt
		Nein	Ja	
Restenose	Nein	18	5	23
	Ja	6	5	11
Gesamt		24	10	34

Tab. 22: Test nach Fischer der Vergleichskollektive onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten für den Endpunkt Restenose

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,016 ^a	1	,156	,232	,155
Kontinuitätskorrektur ^b	1,035	1	,309		
Likelihood-Quotient	1,951	1	,162		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	1,957	1	,162		
Anzahl der gültigen Fälle	34				

a. 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,24.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

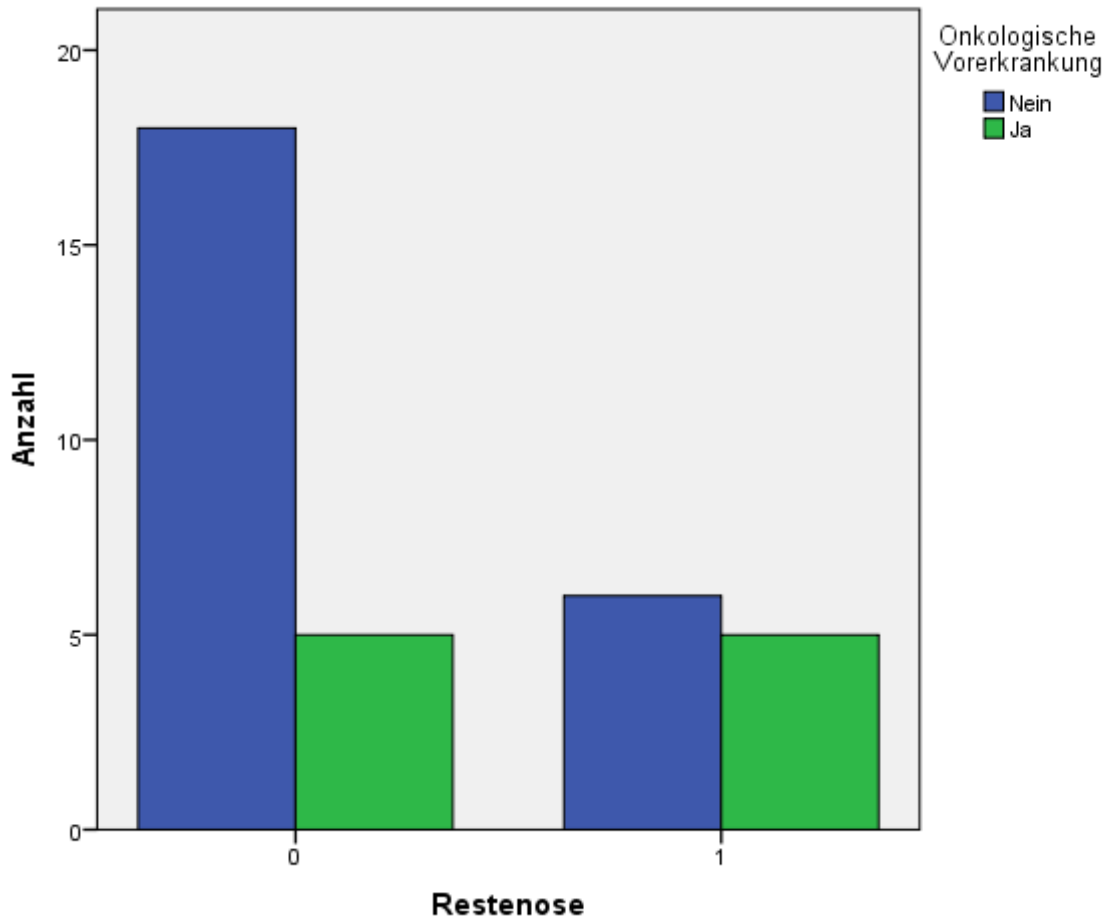


Abb. 14: Balkendiagramm zur Kreuztabelle der Vergleichskollektive onkologische Vorerkrankung und nicht onkologisch Vorerkrankten für den Endpunkt Restenose

Koronare Herzerkrankung

Insgesamt 8 Patienten (23,5%) wiesen im Studienkollektiv eine vorbekannte koronare Herzerkrankung auf, wobei in nur einem Fall eine Restenose bereits nach 9 Monaten auftrat. Die Auswertung mittels Kaplan-Meier Statistik ergab eine kumulative primäre Offenheitsrate von 87,5% für Patienten mit koronarer Herzerkrankung gegenüber einer 58,7% im restlichen Kollektiv **[Abb. 15]**.

Tab. 23: Restenose-Raten der Vergleichskollektive mit und ohne vorbekannter koronarer Herzerkrankung.

KHK	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	26	10	16	61,5%
Ja	8	1	7	87,5%
Gesamt	34	11	23	67,6%

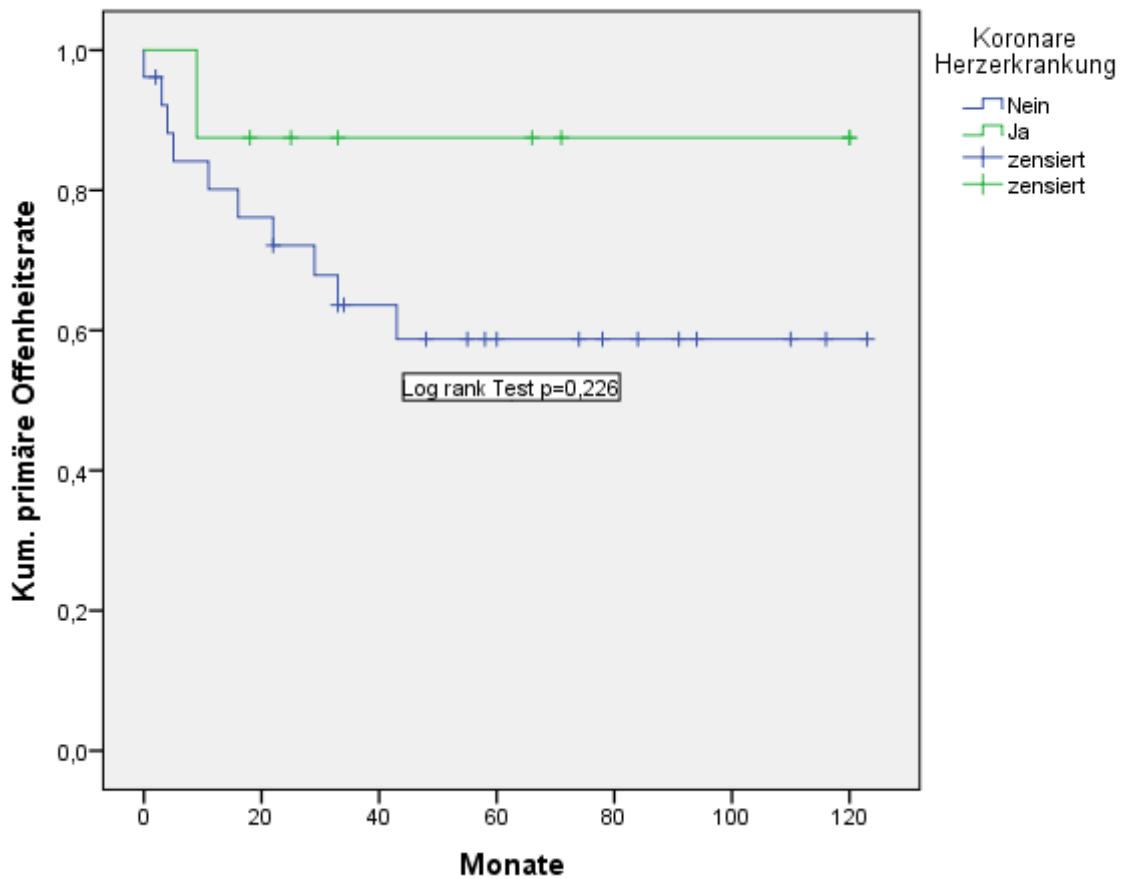


Abb. 15: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen primären Offenheitsrate der Vergleichskollektive mit und ohne koronare Herzerkrankung

Bezüglich des Überlebens zeigten die Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine erhöhte Mortalität verglichen mit dem restlichen Studienkollektiv.

In der Gruppe der Patienten mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung traten insgesamt 4 Todesfälle auf, die Mortalität betrug 50,0%, dagegen traten beim Rest 6 Todesfälle auf mit einer Mortalität von 23,1%.

Das kumulative Überleben in der Kaplan-Meier Statistik über 10 Jahre betrug für die Patienten mit koronarer Herzerkrankung nur 28,1%, im restlichen Kollektiv dagegen 67,3% **[Abb. 16]**.

Tab. 24: Anzahl der Todesfälle in den Kollektivgruppen mit und ohne koronare Herzerkrankung

KHK	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	26	6	20	76,9%
Ja	8	4	4	50,0%
Gesamt	34	10	24	70,6%

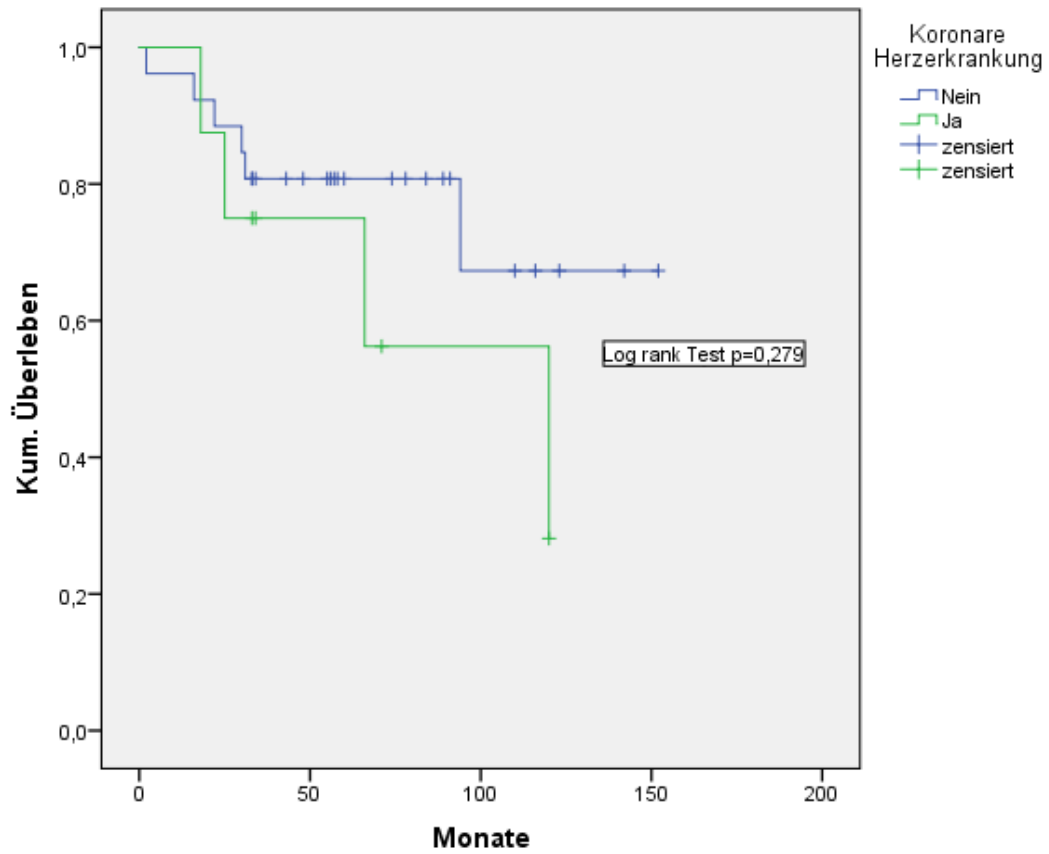


Abb. 16: Kaplan-Meier Kurve des kumulativen Überlebens der Patienten mit und ohne koronare Herzerkrankung über 10 Jahre

In der Kreuztabelle und im Test nach Fischer zeigte in Bezug auf Restenosen keine Signifikanz ($p=0,227$) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung verglichen mit dem restlichen Kollektiv [Tab 25].

Tab. 25: Kreuztabelle Restenosen im Patientenkollektiv mit oder ohne vorbekannter koronarer Herzerkrankung.

		KHK		Gesamt
		Nein	Ja	
Restenose	Nein	16	7	23
	Ja	10	1	11
Gesamt		26	8	34

Zusammengefasst wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, der onkologische Status und die koronare Herzerkrankung in Bezug auf den primären Endpunkte Restenoserate mittels Test nach Fischer [Tab. 24] und Cox-Regressionsmodell analysiert.

Tab. 26: Zusammenfassung der Kreuztabellen und des Tests nach Fischer für die Faktoren Rauchen, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und onkologische Vorerkrankung in Bezug auf den Endpunkt Restenose

Risikofaktoren	Patienten	Restenosen	Signifikanz p
Rauchen ja/nein	14 / 20 (41,2%)	4 / 14 (28,6%)	1,0
Hypertonie ja/nein	21 / 13 (61,8%)	7 / 21 (33,3%)	1,0
Hyperlipoproteinämie ja/nein	13 / 21 (38,2%)	3 / 13 (23,1%)	0,465
Onkologische Vorerkrankung ja/nein	10 / 24 (29,4%)	5 / 10 (50,0%)	0,232
KHK ja/nein	8 / 26 (23,5%)	1 / 8 (12,5%)	0,227

Vergleich der Langzeit-Offenheitsrate über 10 Jahren in den Subgruppen mit vorbeschriebener Stenose gegenüber vorbeschriebenem Verschluss

Insgesamt wurden 13 Verschlüsse im Bereich der Arteria subclavia und des Truncus brachiocephalicus rekanalisiert und mit einem Stent versorgt. Hierbei zeigte sich für die Verschlüsse eine kumulative primäre Offenheitsrate von 51,3% nach 10 Jahren gegenüber 73,8% bei den Stenosen (Log rank Test $p=0,171$) [Tab. 27].

Tab. 27: Zusammenfassung der Subgruppen mit gegenüber ohne Verschluss

Verschluss	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Nein	21	5	16	76,2%
Ja	13	6	7	53,8%
Gesamt	34	11	23	67,6%

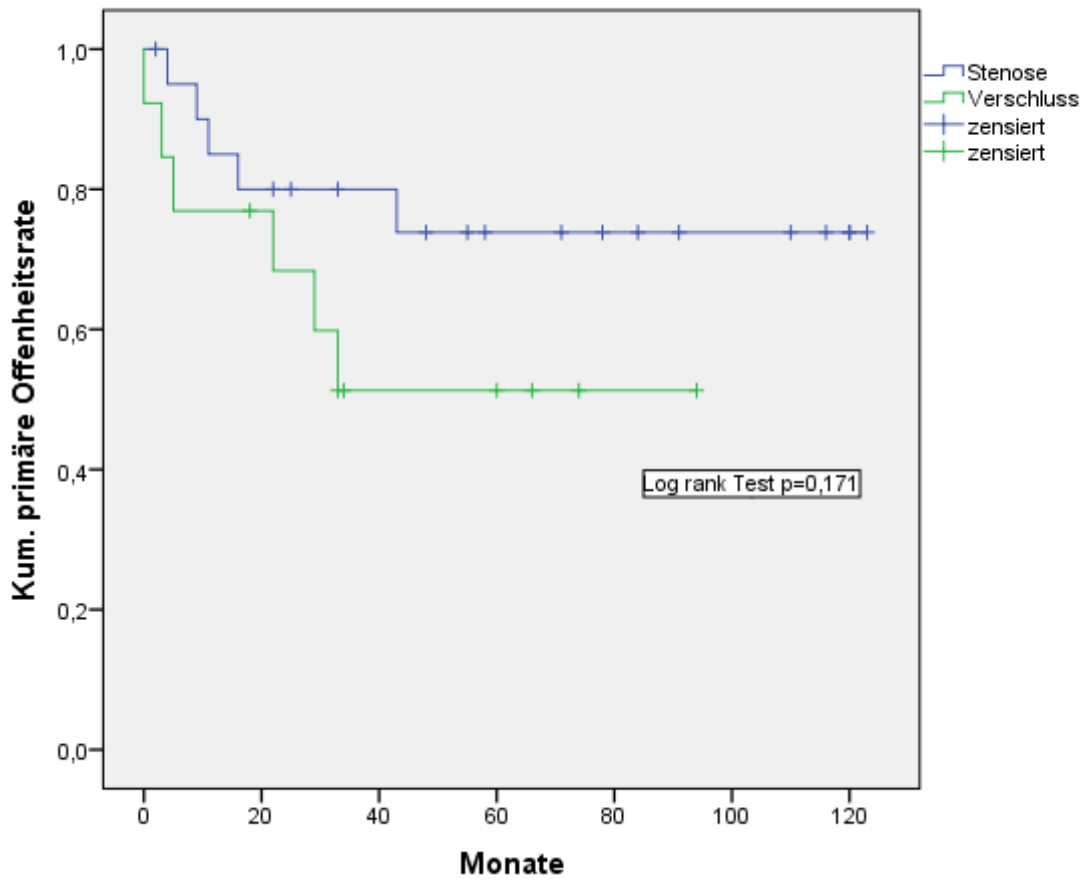


Abb. 17: Kaplan-Meier Kurve der kumulativen primären Offenheit über 10 Jahre für die Subgruppen mit Stenose gegenüber Verschluss

Für keinen der Risikofaktoren Hypertonie, Rauchen, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus konnte die Nullhypothese eines signifikanten Einflusses auf das Ereignis „Restenose“ oder „Tod“ angenommen werden. Das heißt, dass das Signifikanzniveau von 0,05 für keinen dieser Faktoren erreicht werden konnte und somit die in den Überlebensstabellen und Kaplan-Meier Kurven sichtbaren Unterschiede durch weitere Zufallsfaktoren bedingt sein können.

Hingegen wurde für die Gruppe der onkologisch vorerkrankten Patienten das Signifikanzniveau von $p=0,03$ für das Ereignis „Tod“ erreicht. Das heißt, die Nullhypothese, dass der Faktor „onkologische Erkrankung“ zu mehr Todesfällen führt, kann angenommen werden.

Im Cox-Regressionsmodell wurde in Bezug auf das Ereignis „Restenose“ für das Rauchen eine Hazard-Ratio von 1,00 (0,25 – 4,06 95% Konfidenzintervall; $p=0,991$), für die Hypertonie 1,74 (0,45 – 6,73 95% Konfidenzintervall; $p=0,424$), für die Hyperlipoproteinämie 0,48 (0,10 – 2,33 95% Konfidenzintervall; $p=0,361$) und für einen positiven onkologischen Status 3,8 (1,05 – 13,82 95% Konfidenzintervall; $p=0,04$) berechnet. Hierbei erreichte der Risikofaktor „onkologische Vorerkrankung“ ein Signifikanzniveau von $p<0,05$. Im Klartext bedeutet das, dass die Patienten mit einem positiven onkologischen Status ein 3,8mal größeres Risiko für eine Restenose gegenüber dem Vergleichskollektiv ohne Tumorerkrankung besitzen.

In Bezug auf die Mortalität wurden folgende Hazard-Ratios berechnet: Rauchen 0,56 (0,09 – 3,61 95% Konfidenzintervall; $p=0,563$), Hypertonie 2,65 (0,51 – 13,69 95% Konfidenzintervall; $p=0,246$), Hyperlipoproteinämie 0,42 (0,07 – 2,75 95% Konfidenzintervall; $p=0,369$), positiver onkologischer Status 2,80 (0,69 – 11,36 95% Konfidenzintervall; $p=0,065$) und für die koronare Herzerkrankung 1,36 (0,31 – 5,93 95% Konfidenzintervall; $p=0,687$). Patienten mit onkologischer Vorerkrankung hatten in dieser Studienpopulation ein 2,8mal größeres Risiko zu versterben, verglichen mit dem Vergleichskollektiv. Für die anderen Risikofaktoren zeigte sich, bis auf die Hyperlipoproteinämie, zwar auch ein erhöhtes Risiko für Todesereignisse, jedoch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant und können ebensogut durch Zufallsfaktoren bedingt sein.

Tab. 28: Zusammenfassung der Endpunkte kum. primäre 10-Jahres Offenheitsrate, 10-Jahres Mortalität mit ermittelter Hazard Ratio im Cox-Regressionsmodell und Signifikanz im Test nach Fischer für die Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie onkologische Vorerkrankung und koronare Herzerkrankung

Studienkollektiv	Kum. Primäre 10-Jahres Offenheitsrate	10-Jahres Mortalität	Hazard-Ratio für Restenose	Signifikanz für Restenose (Test nach Fischer)
Gesamt n= 34 (100%)	64,8%	29,4%		
Risikofaktoren:				
Rauchen n=14 (41,2%)	71,4%	14,3%	1,00 (0,25 – 4,06 95% KI; p=0,991)	p=1,0
Hypertonie n=21 (61,8%)	63,8%	38,1%	11,74 (0,45 – 6,73 95% KI; p=0,424)	p=1,0
Hyperlipoproteinämie n=13 (38,2%)	76,9%	15,4%	0,48 (0,10 – 2,33 95% KI; p=0,361)	p=0,465
Onkologische Vorerkrankung n=10 (29,4%)	37,0%	60,0%	3,8 (1,05 – 13,82 95% KI; p=0,04)	p=0,232
Koronare Herzerkrankung n=8 (23,5%)	87,5%	50,0%	1,36 (0,31 – 5,93 95% KI; p=0,687)	p=0,227

7.2. Einfluss von Stentlänge und Stentdurchmesser auf die primäre Offenheitsrate

Um eine weitere Einflussgröße zu erfassen, wurde der Einfluss von Stentdurchmesser und Stentlänge auf die primäre Offenheitsrate mittels linearem, multivariaten Regressionsmodell analysiert. Dabei zeigte sich für die Stentlänge ein negativer Regressionskoeffizient B von -0,777 (-1,586 – 0,32 95% Konfidenzintervall; p=0,59) und ein standardisierter Regressionskoeffizient Beta von -0,349. Für den Stentdurchmesser wurde ein Regressionskoeffizient B von 8,689 (0,61 – 17,317 95% Konfidenzintervall; p=0,49) und ein standardisierter Regressionskoeffizient Beta von 0,365 ermittelt [Tab. 29].

Zusammengefasst hängt die primäre Offenheitsrate sowohl vom Stentdurchmesser, als auch von der Länge ab, wobei sich für einen größeren Stent-Durchmesser und kurze Stentlängen ein signifikant positiver Einfluss und für längere Stents ein negativer Einfluss auf die primäre Offenheitsrate zeigt.

Tab. 29: Lineares Regressionsmodell für Einfluss der Stentlänge und Stentdurchmesser auf die primäre Offenheit^a

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	95,0% Konfidenzintervalle für B	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1	(Konstante)	3,272	36,474		,090	,929	-71,566	78,110
	Stentlänge	-,777	,394	-,349	-1,971	,059	-1,586	,032
	Stentdurchmesser	8,689	4,205	,365	2,066	,049	,061	17,317

a. Abhängige Variable: Primäre Offenheitsrate

8. Diskussion

Das Ziel der Studie war es, einerseits die Offenheitsraten nach ein bis zehn Jahren nach Stent-Implantation im Bereich der supraaortalen Gefäße, insbesondere der Arteria subclavia, zu erfassen, andererseits aber auch den Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Langzeitergebnisse zu ermitteln. Im Folgenden wurden die ermittelten Ergebnisse mit den bisher in der Literatur publizierten Studien verglichen.

Die Vergleichskollektive unterscheiden zum Teil erheblich sowohl in der Größe und Zusammensetzung der Kollektive als auch im Zeitraum der Nachbeobachtung.

Unsere Studie zeigte eine kumulative primäre Offenheitsrate von 81,9% nach einem Jahr und 64,8% nach vier Jahren bei 34 Patienten.

Verglichen dazu zeigte die Studie von Schillinger et al. [103] von 2001 bei einem Kollektiv von 115 Patienten, wovon 26 Patienten mittels Stent-Angioplastie und der Rest mit Ballondilatation behandelt wurden, eine primäre Offenheitsrate von 76% bei den nicht-gestenteten und 95% bei den gestenteten Gefäßen nach einem Jahr und jeweils 59% und 68% nach vier Jahren.

Westerband et al. [121] präsentierte 2003 in einem kleineren Kollektiv von 14 Patienten, davon 13 Arteria subclavia Stenosen und ein Verschluss, primäre Offenheitsraten von 92%, 82,3% und 67,3% nach jeweils einem, zwei und fünf Jahren. Verglichen hierzu zeigte unser Kollektiv eine primäre Offenheitsrate von 81,9%, 75,7% und 64,8% für dieselben Zeiträume von einem, zwei und fünf Jahren, wobei in unserem Kollektiv mehr Verschlüsse (n=12; 35,3%) vorlagen.

Aburahma et al. [5] zeigte in einem Kollektiv von 121 mittels Angioplastie der Arteria subclavia behandelten Patienten primäre Offenheitsraten von 93%, 78% und 70% nach jeweils einem, drei und fünf Jahren. Hierbei waren 107 Läsionen links (88%) und 14 Läsionen rechts (12%) lokalisiert, verglichen dazu waren in unserer Studie ebenfalls die meisten Läsionen links lokalisiert (n=26, 76,5%). Der technische Erfolg betrug für die gestenteten Läsionen 98%, wobei zwei Verschlüsse der Arteria subclavia nicht mit einem Draht passiert werden konnten. Insgesamt wurden 25 Verschlüsse (21%) und 96 Stenosen der Arteria subclavia (79%) beschrieben. In unserem Kollektiv wiederum zeigten sich mit 35,3% mehr Verschlüsse.

De Vries et al. [36] konnte bei einer Fallzahl von 110 eine primäre Offenheitsrate nach 5 Jahren von 89% feststellen. Der technische Erfolg wurde mit 93% angegeben und ist vergleichbar mit unserem Kollektiv bei einem technischen Erfolg von 92,1%.

84 Läsionen der Arteria subclavia waren in der Studie links lokalisiert (76%), was ebenfalls der Verteilung in unserer Studie entspricht mit 26 Läsionen (76,5%).

Des Weiteren wurde von insgesamt 20 Verschlüssen der Arteria subclavia berichtet (18%), in unserer Studie zeigten sich insgesamt 12 Verschlüsse, was einem größeren Anteil von 35,3% entspricht.

Eine Studie aus dem Jahr 2010 von Miyakoshi et al. [77] analysierte ebenfalls die Ergebnisse nach supraaortaler Stentangioplastie mit einer ähnlichen Fallzahl von 36

verglichen mit unserer Studie mit 34 Patienten, davon wurde bei 10 Patienten (27,8%) ein Verschluss, bei 24 (66,7%) Patienten eine hochgradige Stenose der Arteria subclavia und bei zwei Patienten eine Stenose des Truncus brachiocephalicus (5,6%) festgestellt. Hierbei wurde bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von etwa 30,9 Monaten eine Restenose-Rate von 13,3% beobachtet, entsprechend einer primären Offenheitsrate von 86,7% bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 30,9 Monaten. Dabei wurde ebenfalls wie bei uns kein signifikanter Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und der Restenose-Rate gefunden. Die technische Erfolgsrate betrug in der Gruppe der behandelten Stenosen 100%, und in der Gruppe der rekanalisierten Arteria subclavia Verschlüsse 80%. Verglichen dazu zeigte unsere Studie eine primäre 3-Jahres Offenheitsrate von 68,8% bei einem höheren Anteil (35,3%) an behandelten Verschlüssen der Arteria subclavia.

Die höhere Anzahl der Verschlüsse in unserer Studie könnte einer der Gründe für die niedrigere primäre Offenheit sein, da die Rekanalisation eines Verschlusses zu einem schlechteren technischen Ergebnis und infolgedessen auch zu einem schlechteren Langzeitergebnis führt.

Vergleichskollektive wie etwa aus der Studie von Henry et al. [51] mit einer größeren Fallzahl von 237, davon 192 Stenosen und 45 (19%) Verschlüsse der Arteria subclavia zeigten eine primäre Offenheitsrate für 10 Jahre von 78,1% bei den Patienten mit Stent-Implantation, während sich bei den Patienten, die einer Angioplastie ohne Stentimplantation unterzogen wurden, eine primäre Offenheitsrate Rate von 67,5% für 10 Jahre zeigte.

Die technische Erfolgsrate wurde für alle behandelten Läsionen mit 94% angegeben, während die Verschlüsse nur in 69% rekanalisiert werden konnten. Der technische Erfolg ist mit unserem Kollektiv vergleichbar (92,1%), jedoch bei einem fast doppelt so hohen Anteil an Verschlüssen (35,3%).

Im Studienkollektiv von Song et al. [109] wurden insgesamt 252 Patienten hinsichtlich der Langzeitergebnisse nach Stentangioplastie der Arteria subclavia gegenüber einer peripheren Bypassanlage untersucht. Hierbei wurden 148 Patienten mittels Stentangioplastie und 104 Patienten mittels Bypassanlage behandelt.

In der Stent-Gruppe war bei 10,8% der Fälle ein Verschluss der Arteria subclavia beschrieben und die meisten Läsionen waren linksseitig lokalisiert (85,8%).

Für die Stentimplantation wurde eine technische Erfolgsrate von 97,3% und primäre Offenheitsraten von 91%, 78%, 67% und 49% nach jeweils 1, 3, 5 und 10 Jahren beschrieben. Verglichen hierzu zeigte unser Kollektiv einen höheren Anteil an Verschlüssen mit 35,3%, eine technische Erfolgsrate von 92,1% und eine primäre Offenheitsrate von 81,9%, 68,8% und danach unverändert 64,8% nach 1, 3, 5 und 10 Jahren.

In einer weiteren Studie von Sixt et al. [106] wurden insgesamt 108 Patienten, davon 78 Stenosen (72,2%) und 30 Verschlüsse (27,8%) der Arteria subclavia, interventionell behandelt. Hierbei zeigte sich eine primäre technische Erfolgsrate von 97%, wobei der technische Erfolg bei der Behandlung der Stenosen 100% und bei der Rekanalisation der

Verschlüsse 87% betrug. Die primäre Offenheitsrate nach einem Jahr betrug insgesamt 88%, sowie 79% für die PTA gegenüber 89% nach Stent-Implantation.

Die genannten Studienkollektive wurden zusammen mit weiteren publizierten Studien im Hinblick auf die primären Offenheitsraten in der unten stehenden Tabelle mit Balkendiagramm zusammengefasst und unserem Kollektiv verglichen. [Tab. 30]

Tab. 30: Vergleich der primären Offenheitsraten nach ein bis zehn Jahren mit publizierten Studienkollektiven

Studienkollektiv	1-Jahres primäre Offenheitsrate in %	2-Jahres primäre Offenheitsrate in %	3-Jahres primäre Offenheitsrate in %	5-Jahres primäre Offenheitsrate in %	10-Jahres primäre Offenheitsrate in %
Schillinger et al. [103] 2001 PTA	76				
Schillinger et al. [103] 2001 Stent	96				
De Vries et al. [36] 2005 n=110				89	
Westerband et al. [121] 2003 n=14	92	82,3	67,3	67,3	67,3
AbuRahma et al. [4] 2007 n=121	93		78	70	
Yu et al. [125] 2010 n=14	100				
Song et al. [109] 2012 n=148	91		78	67	49
Babic et al. [13] 2012 N=56	97,9		82,7		
Li et al. [68] 2013 n=71	95,3	84,9			
Higashimori et al. [53] 2013 n=59	94,9		90,8	85,8	
Marburg 2018 n=34	81,9	75,7	68,8	64,8	64,8

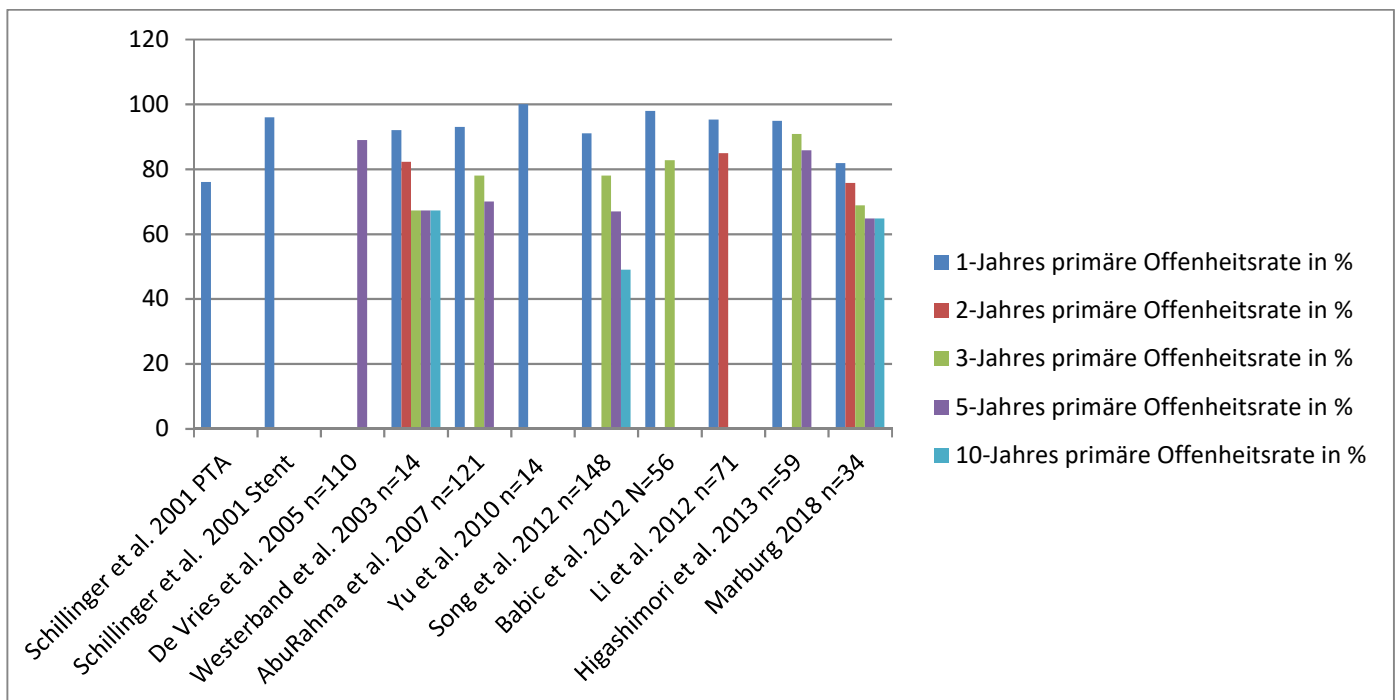


Abb. 18: Balkendiagramm Vergleich der primären Offenheitsraten nach ein bis zehn Jahren mit Studienkollektiven

Hinsichtlich der primären Langzeit-Offenheitsraten wurde 2015 eine Metaanalyse von Ahmed et al.[6] publiziert, in der insgesamt 35 Studien mit insgesamt 1726 Patienten eingeschlossen wurden. Hierbei wurde eine durchschnittliche Langzeit-Offenheitsrate bei über 2 Jahren von 76,9% (95% Konfidenzintervall 68,4% - 83,6%) in der Angioplastie-Gruppe gegenüber einer Rate von 79,6% (95% Konfidenzintervall 63,5% - 89,9%) in der Stent-Gruppe ermittelt. Die Autoren schlossen hieraus, dass eine Stentimplantation mit einem verbesserten primären technischen Erfolg einhergeht, die Langzeit-Offenheit jedoch nicht signifikant verbessere.

Die primären technischen Erfolgsraten wurden ebenfalls mit den in unserer Studie ermittelten Ergebnissen verglichen und in [Tab. 31] zusammengefasst.

Tab. 31: Vergleich der technischen Erfolgsrate mit Studienkollektiven

Studienkollektive	Technical success %
Song et al. [109] 2012 n=148	97,3
Babic et al. [13] 2012 n=56	82,1
Berger et al. [17] 2011 PTA	93,0
Wang et al. [120] 2010 n=59	95,1
Yu et a. [125] 2010 n=14	93,0
Henry et al. [51] 2007 n=237	94,0
AbuRahma et al. [4] 2007 n=121	98,0
Sakai et al. [99] 2007 n=26	89,3
Bates et al. [14] 2004	97,0
SIR [108] 2003 PTA	88,0
Schillinger et al. [103] 2001 PTA	85,0
Schillinger et al. [103] 2001 Stent	85,0
Brountzos et al. [24] 1999	96,0
Sullivan et al. [110] 1998	94,3
Whitbread et al. [122] 1998 n=18	83,0
Martinez et al. [74] 1997	94,0
Queral et al. [92] 1996 Stent	92,3
Motarjeme et al. [79] 1996 n=151 PTA	93,0
Mathias et al. [76] 1993 n=46 PTA	83,0
Marburg 2018 n=34	92,1

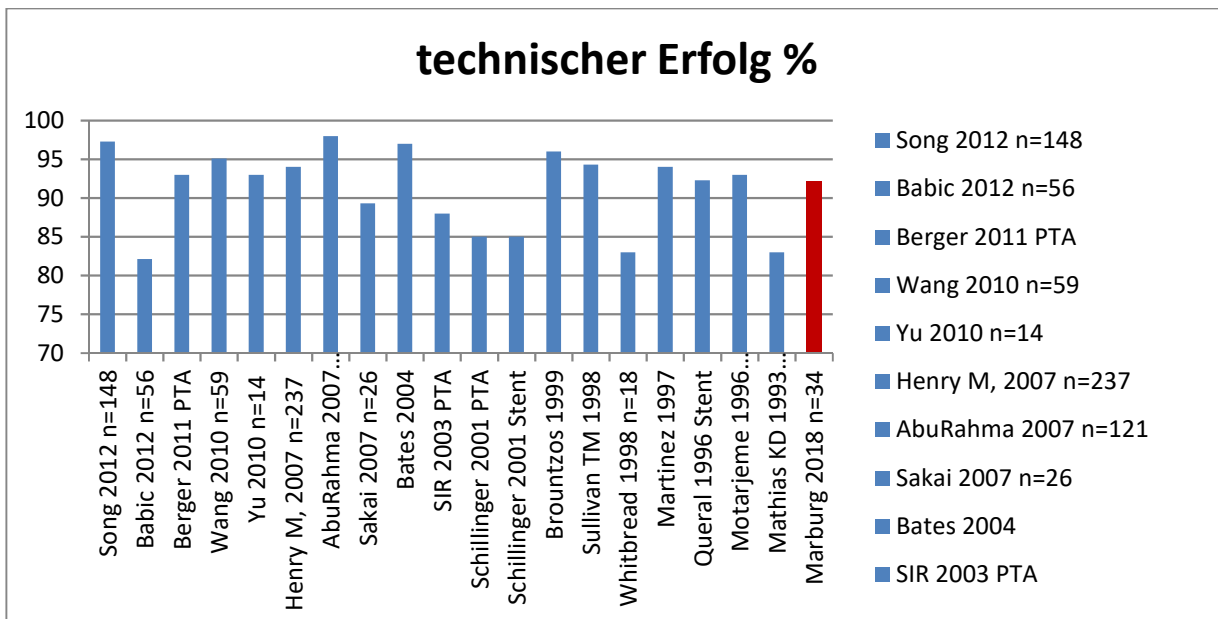


Abb. 19: Balkendiagramm Vergleich der technischen Erfolgsrate mit Studienkollektiven

Bezüglich der sekundären Offenheit werden Langzeitergebnisse von 84,5% von Henry et al. [51] nach Reintervention beschrieben. Ein Vergleich unseres Studienkollektivs ist nicht sinnvoll, da einerseits bei den Patienten mit nicht erreichten technischem Erfolg die Anlage eines peripheren Bypasses erfolgte, andererseits die sekundäre Offenheits-Rate von 83,3% bei 3 Fällen nicht repräsentativ ist.

Der durchschnittliche technische Erfolg des Marburger Kollektivs ist mit der hohen Zahl an rekanalisierten Verschlüssen erklärbar.

Von allen untersuchten Risikofaktoren zeigten die Kollektive mit bekannter Hypertonie, onkologischer Vorerkrankung und koronarer Herzerkrankung das schlechteste Überleben für den Beobachtungszeitraum von 10 Jahren mit jeweils 27,1% (Hypertonie) und 28,1% (koronare Herzerkrankung) und 25,0% (onkologische Vorerkrankung). Die Patienten mit dem Risikofaktor „Rauchen“ hatten insgesamt ein auffallend besseres Überleben (85,7%) gegenüber dem restlichen Kollektiv (20,8%). Der Grund, weshalb die Hyperlipoproteinämie zu einem so guten Überleben führt, ist eine extreme Stichprobenverzerrung (Selection-Bias), da in der Gruppe mit Fettstoffwechselstörung nur 2 (15,4%) Patienten auch eine begleitende onkologische Vorgeschichte aufwiesen.

Dieselbe Stichprobenverzerrung ist auch die Erklärung für das bessere Überleben der Raucher, da es nur 3 Fälle von onkologischen Erkrankungen in der Raucher-Gruppe gab, verglichen mit 11 Fällen von Rauchern ohne onkologische Vorgeschichte (21,4% Tumore im Kollektiv der Raucher).

Des Weiteren fällt bei der Betrachtung der Tumorarten-Verteilung auf, dass es sich bei den meisten aufgetretenen Tumoren nicht um typischerweise durch Rauchen hervorgerufene Neoplasien handelt. An eher nicht Rauch-assoziierten Tumoren traten jeweils zwei Mamma-Karzinome, ein Non-Hodgkin-Lymphom, ein Glioblastoma multiforme in Kombination mit einem Melanom und ein Vorhof-Myxom auf. Bei keinem der von Adeno-

Karzinomen der Lunge betroffenen Patienten war eine Raucher-Anamnese bekannt. Im Studienkollektiv waren zudem die Patienten mit Oropharynx-Karzinom und mit bekanntem Vulva-Karzinom Raucher.

Als weitere Einflussfaktoren zeigten sich im linearen Regressionsmodell die Länge und der Durchmesser der verwendeten Stents. Hierbei konnte für die primäre Offenheitsrate ein positiver Einfluss durch einen steigenden Stentdurchmesser und ein negativer Einfluss durch eine steigende Stentlänge festgestellt werden.

In verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten [26] wurde als ein möglicher Pathomechanismus für die pro-koagulatorische Aktivität von Tumorzellen unter anderem die Produktion von „tissue-factor“ und „cancer-procoagulant“ herausgestellt. Letzteres kann Faktor X unabhängig von Faktor VII aktivieren. Erhöhte Spiegel des „cancer-procoagulant“ Antigen konnten in einer Studie [45] mittels ELISA in 85% der an Krebs erkrankten Studienpopulation nachgewiesen werden.

Der Zustand einer erhöhten Gerinnungsaktivität kann im Grunde eine erhöhte Rate von Re-Verschlüssen und eine erhöhte Mortalität bei Tumorpatienten, die mit einer peripheren Intervention behandelt werden, erwarten lassen.

Dieser Zusammenhang wurde für die Angioplastie der Carotiden bei durch Radiatio bedingten Läsionen im Vergleich zu atherosklerotischen Läsionen untersucht:

In der Studie von Yu et al. [126] zeigten sich beispielsweise höhere In-stent-Restenose Raten nach 6 Jahren Beobachtungszeit in der Radiatio-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe: 25.7% (19/74) versus 4.2% (5/120; $P < 0.001$).

Bezüglich der Ergebnisse der Interventionen bei Subclavian-Steal Syndrom mit begleitender aktiver Tumorerkrankung konnten in unseren Recherchen kaum evidenzbasierte Daten gefunden werden.

Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut [127] zeigten sich von 2001 bis 2011 gleichbleibende Inzidenzraten pro 100.000 Einwohner für Lungenkrebs und Darmkrebs, jedoch eine steigende Inzidenz für Brustkrebs, wobei die Sterbefälle für den Brustkrebs im oben genannten Zeitraum abnahmen. Es ist auch durch den demographischen Wandel bedingt, dass in Zukunft ein steigender Prozentsatz der Patienten mit bevorstehender Angioplastie, unabhängig von der betroffenen Region, auch an einer begleitenden aktiven und chronischen Tumorerkrankung erkrankt sein wird.

Die Gruppe der onkologisch Vorerkrankten Patienten zeigte die größte Restenose-Rate mit 50,0% verglichen mit der Kontrollgruppe, als einziger Risikofaktor mit einer Signifikanz von $p=0,03$ die höchste Mortalität von 60%, einer Hazard-Ratio von 3,8 (1,05 – 13,82 95% Konfidenzintervall; $p=0,04$) für Restenosen und 2,80 (0,69 – 11,36 95% Konfidenzintervall; $p=0,065$) für die Mortalität nach 2 Jahren. Somit zeigt der Risikofaktor „onkologische Vorerkrankung“ als einziger eine signifikant höheres Risiko für Todesereignisse und Restenosen.

8.1. Limitationen der Studie

Evidenz-basierte Daten zeigen sowohl für die periphere arterielle Verschlusskrankheit der unteren Extremität, als auch für die Verschlusskrankheit der oberen Extremität ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Vorhandensein der Faktoren Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hypertonie und familiäre Disposition. Die Einstellung der Risikofaktoren ist essentieller Bestandteil jedweder Behandlung einer Verschlusskrankheit und ist in den aktuellen Leitlinien repräsentiert [3].

Die in der Literatur festgestellte Signifikanz für jeden der Risikofaktoren konnte in unserer Studie aufgrund der Größe und der Heterogenität des Studienkollektivs nicht dargestellt werden. Der Faktor Diabetes mellitus war in dieser Studie deutlich unterrepräsentiert, woraufhin keine sinnvolle Auswertung möglich war.

Ebenfalls limitierten die Komorbiditäten mit einem hohen Anteil an Tumorerkrankungen den möglichen Einfluss der anderen Risikofaktoren wie Rauchen, Hyperlipoproteinämie, Diabetes mellitus und Hypertonie auf die postinterventionellen Langzeitergebnisse und das Überleben. Die Patienten mit einer bekannten Tumorerkrankung hatten in diesem Studienkollektiv signifikant die schlechtesten Langzeitergebnisse und das geringste Überleben nach 10 Jahren. Somit lag bei der Studie ein insgesamt kränkeres Patientengut als bei Vergleichskollektiven vor.

Eine weitere Limitation ist das retrospektive, explorative Design der Studie ohne Randomisation, was die generelle Aussagekraft zum Einfluss der Risikofaktoren auf die Endergebnisse einschränkt und nicht das Niveau einer prospektiven Kohortenstudie, in welcher sich eine stärkere Assoziation zwischen den primären Endpunkten und den Risikofaktoren beobachten ließe, erreicht.

9. Zusammenfassung

Für die Studienpopulation von 34 Patienten, die von 2002 bis 2012 mittels Stentangioplastie der Arteria subclavia und Truncus brachiocephalicus behandelt wurden, konnten die anfangs gestellten Fragestellungen folgendermaßen beantwortet werden:

Von den 34 interventionell behandelten Patienten waren 55,9% männlich und 44,1% weiblich. Das Durchschnittsalter betrug $66,4 \pm 11,39$ Jahre. Bei 61,8% war eine Hypertonie, bei 5,9% ein Diabetes mellitus Typ 2, bei 38,2% eine Hyperlipoproteinämie bekannt. 41,2% der Patienten waren Raucher.

In der Studienpopulation waren onkologische Vorerkrankungen überdurchschnittlich hoch repräsentiert mit 29,4% und auch überdurchschnittlich viele Verschlüsse rekanalisiert worden. Patienten mit koronarer Herzerkrankung waren mit 23,5% vertreten. Es waren insgesamt mehr Krebserkrankungen und mit 35,3% mehr Verschlüsse als in Vergleichskollektiven vertreten.

Der technische und im Verlauf nach Intervention erhobene klinische Erfolg war im Durchschnitt 91,2%.

Die Komplikationsrate betrug 2,9%. Es trat eine Ischämie der Hand aufgrund eines akuten Verschlusses des ipsilateralen Arteria vertebralis, Arteria brachialis und Arteria interossea auf. Es kam zu keinen transfusionsbedürftigen Blutungen oder direkt periprozeduralen Todesfällen im Rahmen der Beobachtungszeit auf.

Die primäre Offenheitsrate betrug 81,0% nach einem Jahr, 75,7% nach zwei Jahren, 68,8% nach drei Jahren und 64,8% nach jeweils fünf und zehn Jahren.

Die sekundäre Offenheitsrate über zehn Jahre betrug 83,3%.

Die Mortalität betrug insgesamt 29,4%. Das kumulative Überleben nach zehn Jahren betrug 51,9%.

Für Raucher wurde eine kumulative primäre Offenheitsrate über zehn Jahre von 71,4% gegenüber 58,2% im restlichen Kollektiv beobachtet.

Die in kumulative primäre Offenheitsrate über 10 Jahre betrug für die Gruppe der Hypertoniker 63,8% und 67,3% für die Gruppe der Nicht-Hypertoniker

Die kumulative primäre Offenheitsrate betrug für die Hyperlipoproteinämie-Gruppe 76,9% und für das Kollektiv ohne Hyperlipoproteinämie 55,4% über 10 Jahre.

Folgende Mortalitätsraten zeigten sich für die kardiovaskulären Risikofaktoren: Rauchen 14,3%, Hypertonie 38,1%, Hyperlipoproteinämie 15,4%, Diabetes mellitus ohne Todesfall.

Onkologisch Vorerkrankte zeigten niedrigere primäre Offenheitsraten von 37,0% nach 10 Jahren. Für beide Komorbiditäten zeigte sich eine erhöhte Mortalität nach 10 Jahren: 60% in der Gruppe der onkologisch Vorerkrankten und 50% in der Gruppe derjenigen mit koronarer Herzerkrankung. Als einzige Komorbidität zeigte der Risikofaktor „onkologische Vorerkrankung“ eine Signifikanz im Test nach Fischer mit $p=0,03$ in Bezug auf die Häufigkeit für das Ereignis „Tod“.

Des Weiteren zeigten Patienten mit onkologischer Vorerkrankungen signifikant das größte Risiko für Restenosen mit einer Hazard-Ratio von 3,8 (1,05 – 13,82 95% KI; $p=0,04$) im

Vergleich zur Literatur.

Die Studienkollektive zeigten Patientenzahlen zwischen 14 und 148 Patienten. In den Kollektiven waren die an Diabetes mellitus erkrankten Patienten wesentlich häufiger vertreten als in unserem Kollektiv mit nur zwei Fällen. Jedoch fiel eine vergleichsweise starke Häufung von onkologisch vorerkrankten Patienten in unserem Kollektiv auf. In den meisten Studien wurde die Rate der onkologischen Patienten nicht erwähnt. Ebenfalls waren mehr Verschlüsse als in den Vergleichskollektiven beobachtet worden.

Der technische und klinische Erfolg war vergleichbar mit den anderen Kollektiven.

Bei den Literaturdaten wurden für die einjährige primäre Offenheitsrate nach Stentimplantation Werte zwischen 92% und 100% angegeben, und für die primäre Langzeit-Offenheitsrate nach 10 Jahren Werte zwischen 49% und 67,3%. Somit liegt unser Kollektiv mit 81,9%, für die einjährige primäre Offenheitsrate unter den Literatur-Kollektiven dafür jedoch bei den 10-Jahresdaten im Durchschnitt mit 64,8%.

Zusammengefasst zeigten sich für die Langzeitergebnisse bis zu zehn Jahren mit der Literatur vergleichbare Daten. Klinisch konnte bei den allermeisten Patienten eine deutliche Symptomverbesserung erreicht werden bei einer niedrigen Komplikationsrate.

Somit bestätigt unsere Studie die Schlussfolgerung, dass die interventionelle Therapie der Arteria subclavia und Truncus brachiocephalicus eine sichere und erfolgversprechende Behandlungsmethode, insbesondere bei symptomatischen Patienten, darstellt.

Zusammengefasst fielen deutlich schlechtere Ergebnisse für onkologisch erkrankte Patienten auf, die in unserem Kollektiv überdurchschnittlich häufig vertreten waren, was zusammen mit den vielen Verschlüssen die schlechten 1-Jahres Ergebnisse erklärt.

Ein Vergleich mit weiteren Literaturdaten fällt schwer, da kaum Studien zur Stentangioplastie im Bereich der Arteria subclavia bei gleichzeitig vorhandener Tumorerkrankung publiziert sind. Dabei sind diese Patienten einem erhöhten Risiko für Re-Stenosen, Re-Verschlüssen und Todesfolgen ausgesetzt.

Es werden somit weitere randomisiert-kontrollierte Studien mit größeren Studienkollektiven benötigt, die die Ergebnisse von Interventionen mit dem Risikofaktor einer begleitenden Tumorerkrankung untersuchen und ermitteln, welche Methoden zu verbesserten Langzeitergebnissen führen könnten.

In Studien, die sich mit den Langzeit-Ergebnissen nach Interventionen beschäftigen, sollten Patienten mit einer onkologischen Vorerkrankung, sofern diese nicht von der Studie ausgeschlossen wurden, in der Beschreibung der demographischen Daten miteinbezogen werden, da der Risikofaktor einer aktiven Tumorerkrankung Einfluss auf die Endpunkte nehmen kann.

10. Literaturverzeichnis

- [1] Aboyans V, Aruna Kamineni A, Allison MA, McDermott MM, Crouse JR, Ni H, Szklo M, Criqui MH; The Epidemiology of Subclavian Stenosis and its Association with Markers of Subclinical Atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Atherosclerosis. 2010 July ; 211(1): 266–270. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.013.
- [2] Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, Fronck A. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;10(49):1540–5.
- [3] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. *Eur Heart J*. 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- [4] AbuRahma AF, Bates MC, Stone PA, Dyer B, Armistead L, Dean LS, Lavigne PS: Angioplasty and Stenting Versus Carotid-Subclavian Bypass for the Treatment of Isolated Subclavian Artery Disease. *Endovasc Ther* 2007;14:698–704
- [5] AbuRahma AF, Robinson PA, Jennings TG. Carotid-subclavian bypass grafting with polytetrafluoroethylene grafts for symptomatic subclavian artery stenosis or occlusion: a 20-year experience. *J Vasc Surg* 2000; 32 (3): 411–418; discussion 418–419
- [6] Ahmed TA, Mohammed K, Chehab M, Brinjikji W, Murad MH, Cloft H, Bjarnason H: Comparing Percutaneous Transluminal Angioplasty and Stent Placement for Treatment of Subclavian Arterial Occlusive Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis *CardioVascular and Interventional Radiology* May 2016, Volume 39, Issue 5, pp 652–667
- [7] Albashaireh D, Khoueiry G, Mogabgab O, Saleh Q, Foster M, Rafeh NA: Drug coated balloon angioplasty for subclavian artery stenosis: A potential novel indication ; *Cardiovascular Revascularization Medicine* 18 (2017) S45–S47
- [8] Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL et al. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J*. 2009; 30:2318-2326.
- [9] Amor M, Eid-Lidt G, Chati Z. Endovascular treatment of the subclavian artery: stent implantation with or without predilatation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 63(3):364–70.
- [10] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017 Nov 10. pii: S0140-
- [11] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129–34.
- [12] Aziz F, Gravett MH, Comerota AJ; Endovascular and open surgical treatment of brachiocephalic arteries; *Ann Vasc Surg* 2011; 25:569-581

- [13] Babic S, Sagic D, Radak D, Antonic Z, Otasevic P, Kovacevic V, Tanaskovic S, Ruzicic D, Aleksic N, Vucurevic G. Initial and long-term results of endovascular therapy for chronic total occlusion of the subclavian artery. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(2):255–62.
- [14] Bates MC, Broce M, Lavigne PS, Stone P: Subclavian artery stenting: Factors influencing long-term outcome. *Cathet. Cardiovasc. Intervent*. 2004, 61: 5-11. doi:10.1002/ccd.10711
- [15] Beebe HG , Stark R , Jonson ML et al. Choices of operation for subclavian - vertebral artery disease . *Am J Surg* 1980 ; 139 : 516 –523 .
- [16] Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, Cesarone MR, DeSanctis M, Incandela L, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study). *Atherosclerosis* 2001;156:379e87.
- [17] Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009; 301:1909-1919.
- [18] Berguer R, Morasch MD, Kline RA. Transthoracic repair of innominate and common carotid artery disease: immediate and long-term outcome for 100 consecutive surgical reconstructions. *J Vasc Surg* 1998; 27:34–41.
- [19] Bicakcigil M, et al. Takayasu's arteritis in Turkey – clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S59–64.
- [20] Bilku RS, Khogali SS, Been M: Subclavian artery stenosis as a cause for recurrent angina after LIMA graft stenting. *Heart*, 2003; 89: 1429
- [21] Bornstein NM, Krajewski A, Norris JW Basilar artery blood flow in subclavian steal. *Can J Neurol Sci*. 1988;15(4):417.
- [22] Bron C, Hirt L, Halabi G, Saucy F et al: Asymptomatic high flow sub-clavian steal in a patient with hemodialysis access. *J Vasc Access*, 2010; 11(1): 63–65
- [23] Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL; 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the Management of Patients With Extracranial Carotid and Vertebral Artery Disease: Executive summary; A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery Developed in Collaboration With the American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography 6736(17)32409-1.
- [24] Brountzos EN, Peterson B, Binkert C, et al. Primary stenting of subclavian and innominate artery occlusive disease: a single center's experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27(6):616–23.

- [25] Cacoub PP, Bhatt DL, Steg PG, Topol EJ, Creager MA. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Hear J.* 2009; 30:192-201.
- [26] Caine GJ, Stonelakey PS, Lip GYH, Kehoez ST: The Hypercoagulable State of Malignancy: Pathogenesis and Current Debate. *Neoplasia* . Vol. 4, No. 6, 2002, pp. 465 – 473
- [27] Cakar MA, Tatli E, Tokatli A, Kilic H, Gunduz H, Akdemir R: Percutaneous endovascular therapy for symptomatic chronic total occlusion of the left subclavian artery *Singapore Med J* 2018, 1–15 <https://doi.org/10.11622/smedj.2018023> Published ahead of print: 16 March 2018
- [28] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet.* 1996; 348:1329-1339.
- [29] Carano N, Piazza P, Agnetti A, Squarcia U. Congenital pulmonary steal phenomenon associated with tetralogy of Fallot, right aortic arch, and isolation of the left subclavian artery. *Pediatr Cardiol.* 1997 Jan-Feb;18(1):57-60.
- [30] Chang DC, Rotellini-Coltvet LA, Mukherjee D et al. Surgical intervention for thoracic outlet syndrome improves patient's quality of life. *J Vasc Surg* 2009; 49: 630–637
- [31] Chatterjee S, Nerella N, Chakravarty S, Shani J. Angioplasty alone Versus Angioplasty and Stenting for Subclavian Artery Stenosis-A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Ther.* 2013 Jan 23.
- [32] Cohn LH, Fogarty TJ, Daily PO, et al: Surgical treatment of atherosclerotic lesions of the subclavian artery; *Calif Med*; 116:8-12, May 1972
- [33] Contorni L: Il Circolo collaterals vertebro-vertebral nella oblitterazione dell'arteria subclavian all sua origine. *Minerva Chira*, 1960; 15: 268–71
- [34] Cooper A, Travers B. On Exostosis. In: Cooper A, Travers B, eds. *Surgical Essays*. London: Cox and Son, Longman, Hunt, Rees, London Constrable, Edinburgh, Smith and Son, Glasgow, Hodges and McArthur Dublin; 1817: 21–24
- [35] Dake MD, Ansel GM, Jaff MR, Ohki T, Saxon RR, Smouse HB, Machan LS, Snyder SA, O'Leary EE, Ragheb AO, Zeller T; Zilver PTX Investigators. Durable Clinical Effectiveness With Paclitaxel-Eluting Stents in the Femoropopliteal Artery: 5-Year Results of the Zilver PTX Randomized Trial. *Circulation.* 2016 Apr 12;133(15):1472-83; discussion 1483. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016900. Epub 2016 Mar 11
- [36] De Vries JP, Jager LC, Van den Berg JC, et al. Durability of percutaneous transluminal angioplasty for obstructive lesions of proximal subclavian artery: long term results. *J Vasc Surg* 2005; 41(1):19–23.
- [37] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislau fforschung e.V. (2017) ESC Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien, Version 2016. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald Kurzfassung der "ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias" *European Heart Journal*, 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw272.

- [38] Dotter CT, Judkin MP; Transluminal Treatment of Arteriosclerotic Obstruction: Description of a NewTechnic and a Preliminary Report of Its Technic and a Preliminary Report of Its Application; *Circulation*. 1964;30:654-670doi: 10.1161/01.CIR.30.5.654
- [39] Eckstein HH. Kompressionssyndrome der oberen Thoraxapertur. *Gefässchirurgie* 2013; 18: 175–176
- [40] English JA, Carell ES, Guidera SA, Tripp HF. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 8–11.
- [41] Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C et al. Inflammation, atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *Atherosclerosis* 2007; 195:126-134.
- [42] Fields WS, Lemak NA. Joint study of extracranial arterial occlusion. VII.Subclavian steal—a review of 168 cases. *JAMA*. 1972;222:1139 –1143.
- [43] Fisher CM: New vascular syndrome, “subclavian steal.” *N Engl J Med*, 1961; 265: 912–13
- [44] Gerely RL , Andrus CH , May AG et al. Surgical treatment of occlusive subclavian artery disease . *Circulation* 1981 ; 64 (Suppl. 11): 228 – 230
- [45] Gordon SG, and Cross BA (1990). An enzyme- linked immunosorbent assay for cancer procoagulant and its potential as a new tumor marker. *Cancer Res* 50, 6229 – 34.
- [46] Grossman BL, Brisman R, Wood EH. Ultrasound and the subclavian steal syndrome. *Radiology*. 1970;94:1– 6.
- [47] Hall S, Barr W, Lie JT, et al. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89–99.
- [48] Harper C, Cardullo PA, Weyman AK, Patterson RB. Transcranial Doppler ultrasonography of the basilar artery in patients with retrograde vertebral artery flow. *J Vasc Surg*. 2008;48:859–864.
- [49] Heidrich H, Bayer O. Symptomatology of the subclavian steal syndrome. *Angiology*. 1969;20:406–413.
- [50] Hennerici M, Klemm C, Rautenberg W: The subclavian steal phenomenon: a common vascular disorder with rare neurologic deficits. *Neurology*, 1988; 38: 669–73
- [51] Henry M, Henry I, Polydorou A, Polydorou A, Hugel M: Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian arteries, *Int Angiol*, 2007 Dec;26(4):324 40
- [52] Herring M. The subclavian steal syndrome: a review. *Am Surg*. 1977;43:220 –228
- [53] Higashimori A, Morioka N, Shiotani S, Fujihara M, Fukuda K, Yokoi Y. Long-term results of primary stenting for subclavian artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(5):696–700.
- [54] Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. Treatment of Takayasu’s arteritis (TA) with methotrexate (MTX). *Arthritis Rheum* 1991;34:S74.

- [55] <https://vascularnews.com/meta-analysis-paclitaxel-devices-death/> (Zugriff am 12.04.2019); Meta-analysis finds a higher risk of death in the long term when paclitaxel-coated devices are used in the leg; BIBA Medical Ltd, 526 Fulham Road, Fulham, London, SW6 5NR. 6. Dezember 2018;
- [56] Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM: Takayasu arteritis: a review; *J Clin Pathol* 2002;55:481–486
- [57] Joseph S, Mandalam KR, Rao VR, Gupta AK, Unni NM, Rao AS, Neelakandhan KS, Unnikrishnan M, Sandhyamani S. Percutaneous transluminal angioplasty of the subclavian artery in nonspecific aortoarteritis: results of long-term follow-up. *J Vasc Interv Radiol.* 1994 Jul-Aug;5(4):573-80.
- [58] Kalaria VG, Jacob S, Irwin W, et al. Duplex ultrasonography of vertebral and subclavian arteries. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(10):1107–11.
- [59] Kaneko A, Ohno R, Hattori K et al: Color-coded Doppler imaging of subclavian steal syndrome. *Intern Med*, 1998; 37: 259–64
- [60] Kara HV, Balderson SS, Tong BC et al. Video assisted transaxillary first rib resection in treatment of thoracic outlet syndrome (TOS). *Ann Cardiothorac Surg* 2016; 5: 67–69
- [61] Katsanos K, Spiliopoulos S, Kitrou P, Krokidis M, Karnabatidis D: Risk of Death Following Application of Paclitaxel-Coated Balloons and Stents in the Femoropopliteal Artery of the Leg: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials; 6 Dec 2018 <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011245> *Journal of the American Heart Association.* 2018;7
- [62] Katsanos K, Spiliopoulos S, Paraskevopoulos I, Diamantopoulos A, Karnabatidis D. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of paclitaxel-coated balloon angioplasty in the femoropopliteal arteries: role of paclitaxel dose and bioavailability. *J Endovasc Ther* 2016;23(2):356–70.
- [63] Kieffer E, Sabatier J, Koskas F, Bahnini A; Atherosclerotic innominate artery occlusive disease: Early and long-term results of surgical reconstruction Presented at the Forty-eighth Annual Meeting of the Society for Vascular Surgery, Seattle, Wash., June 7-8, 1994.
- [64] Kliwer MA, Hertzberg BS, Kim DH et al: Vertebral artery Doppler waveform changes indicating subclavian steal physiology. *AJR Am J Roentgenol*, 2000; 174: 815–19
- [65] Krishnan P et al.; PK and 12-Month Clinical Outcomes of Stellarex DCB [DCB10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028893](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028893)
- [66] Labropoulos N, Nandivada P, Bekelis K. Prevalence and impact of the subclavian steal syndrome. *Ann Surg* 2010; 252:166-70.
- [67] Lawson JD, Petracek MR, Buckspan GS, et al. Subclavian steal: review of the clinical manifestations. *South Med J.* 1979;72:1369 –1373.
- [68] Li Y, Yin Q, Zhu W, Wang Y, Fan X, Liu D, Chen M, Wang Q, Xu G, Yan B, Liu X. Endovascular stenting for atherosclerotic subclavian artery stenosis in patients with other craniocervical artery stenosis. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(1):107–14.

- [69] Luetmer PH, Miller GM: Right aortic arch with isolation of the left sub-clavian artery: Case report and review of the literature. *Mayo Clin Proc*, 1990; 65: 407–13
- [70] Lum CF, Ilse PF, Kawasaki B: Subclavian steal syndrome. *Optometry*, 2004; 75: 147–59
- [71] Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977;93:94–103.
- [72] Mahfoud F, Böhm M, Bongarth CM et al.; Kommentar zur ESH/ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie 2018 *Internist* (2019). <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0576-9>
- [73] Mahnken AH, Müller-Hülsbeck S, Bruntzos EN, Malagari K, Kelekis DA: CIRSE QUALITY ASSURANCE GUIDELINES FOR THE ENDOVASCULAR TREATMENT OF OCCLUSIVE LESIONS OF THE SUBCLAVIAN AND INNOMINATE ARTERIES; © Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (2013); www.cirse.com
- [74] Martinez R, Rodriguez-Lopez J, et al. Stenting for Occlusion of the Subclavian Arteries. *Tex Heart Inst J*. 1997;24:23–27.
- [75] Mathias K, Schlosser V, Reinke M; Katheterrekanalisation eines Subklaviaverschlusses; *Fortschr. Röntgenstr.* 132, 3 (1980) 346-347
- [76] Mathias KD, Lüth I, Haarmann P: Percutaneous transluminal angioplasty of proximal subclavian artery occlusions. *Cardiovasc Intervent Radiol* (1993) 16: 214. <https://doi.org/10.1007/BF02602963>
- [77] Miyakoshi A, Hatano T, Tsukahara T, Murakami M, Arai D, Yamaguchi S: Percutaneous transluminal angioplasty for atherosclerotic stenosis of the subclavian or innominate artery: angiographic and clinical outcomes in 36 patients; *Neurosurg Rev* (2012) 35:121–126 DOI 10.1007/s10143-011-0328-3
- [78] Mommertz G, Wildberger JE, Langer S et al. Subklaviastenose – endovaskuläre oder chirurgische Therapie? *Gefäßchirurgie* 2008; 13 (5): 350–357
- [79] Motarjeme A. Percutaneous transluminal angioplasty of supra-aortic vessels. *Journal of Endovascular Surgery* 1996;3 (2):171–81
- [80] Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318–23.
- [81] Nicholls SC, Koutlas TC, Strandness DE; Clinical significance of retrograde flow in the vertebral artery. *Ann Vasc Surg*. 1991;5:331–336.
- [82] Numano F, Kakuta T. Takayasu arteritis—five doctors in the history of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 1996;54:S1–10.
- [83] Numano F, Okawara M, Inomata H, et al. Takayasu’s arteritis. *Lancet* 2000;356:1023–5.
- [84] Onishi H, Naganuma T, Mitomo S, Nakamura S. Drug-eluting stent implantation for subclavian artery reocclusion after bare-metal stent implantation: two-year outcomes. *Kardiol Pol.* 2018;76(2):477. doi: 10.5603/KP.2018.0048.

- [85] Osiro S, Zurada A, Gielecki J, Shoja MM, Tubbs RS, Loukas M; A review of subclavian steal syndrome with clinical correlation; *Med Sci Monit*, 2012; 18(5): RA57-63
- [86] Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL: ASA physical status classification: A study of consistency of ratings. In: *Anaesthesia*. 49, 1978, S. 239–43
- [87] Peera MA, LoCurto M, Elfond M; A CASE OF TAKAYASU ARTERITIS CAUSING SUBCLAVIAN STEAL AND PRESENTING AS SYNCOPE; *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 40, No. 2, pp. 158–161, 2011 Copyright © 2011 Published by Elsevier Inc. Printed in the USA 0736-4679/\$–see front matterdoi:10.1016/j.jemermed.2007.11.031
- [88] Peet RM, Hendriksen JD, Anderson TP et al. Thoracic outlet syndrome evaluation of a therapeutic exercise program. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31: 281–287
- [89] Perera AH, et al. Optimizing the outcome of vascular intervention for Takayasu arteritis. *Br J Surg* 2014;101:43–50.
- [90] Piccone VAJ, LeVeen HH. The subclavian steal syndrome. *Ann Thorac Surg*. 1970;9:51–75.
- [91] Povlsen B, Hansson T, Povlsen SD. Treatment for thoracic outlet syndrome (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD007218
- [92] Queral LA, Criado FJ (1996) The treatment of focal aortic arch branch lesions with Palmaz stent. *J Vasc Surg* 23:368–375.
- [93] Raithel D: Das Subclavian-StealSyndrom: Trans- oder extrathorakale Korrektur? *VASA* 6 (1977) 359-363
- [94] Raithel D: Our experience of surgery for innominate and subclavian lesions. *J Cardiovasc Surg(Torino)* 1980; 21:423–30.
- [95] Reeves M, Colen M, Sheridan BJ, Ward C: Isolated Innominate Artery as a Cause of Subclavian Steal and Cerebral Hemisphere Atrophy. *Pediatr Cardiol*, 2010; 31: 1083–85
- [96] Reivich M, Holling HE, Roberts B et al: Reversal of blood flow through the vertebral artery and its effect on cerebral circulation. *N Engl J Med*, 1961; 265: 878–85
- [97] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:11526.
- [98] Saadoun D, et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis: a multicenter experience. *Circulation* 2012;125:813–9.
- [99] Sakai C, Sakai N, Kuroiwa T, et al. Stenting for chronic total occlusion of the proximal subclavian artery. *Interv Neuroradiol*. 2007;13:135-40.
- [100] Salvarani C, et al. Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF-alpha blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S90–3.
- [101] Samoil D , Schwartz JL . Coronary subclavian steal syndrome. *Am Heart J* 1993 ; 126 : 1463 – 6 .

- [102] Sanders RJ, Hammond SL, Rao NM. Diagnosis of thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg* 2007; 46: 601–604
- [103] Schillinger M, Haumer M, Schillinger S, Ahmadi R, Minar E. Risk stratification for subclavian artery angioplasty: is there an increased rate of restenosis after stent implantation? *J Endovasc Ther* 2001; 8:550-7.
- [104] Schillinger M, Haumer M, Schillinger S, Mlekusch W, Ahmadi R, Minar E: Outcome of Conservative Versus Interventional Treatment of Subclavian Artery Stenosis; *J Endovasc Ther* 2002;9:139–146
- [105] Sheth RN, Belzberg AJ. Diagnosis and treatment of thoracic outlet syndrome. *Neurosurg Clin N Am* 2001; 12: 295–309
- [106] Sixt S, Rastan A, Schwarzwälder U, Bürgelin K, Noory E, Schwarz T Results after balloon angioplasty or stenting of atherosclerotic subclavian artery obstruction. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Feb 15;73(3):395-403. doi: 10.1002/ccd.21836.
- [107] Smith JM, Koury HI, Hafner CD, Welling RE: Subclavian steal syndrome. A review of 59 consecutive cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 1994; 35: 11–14
- [108] Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee; Guidelines for percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Sep;14(9 Pt 2):S209-17.
- [109] Song L, Zhang J, Li J, Gu Y, Yu H, Chen B, Guo L, Wang Z: Endovascular Stenting vs. Extrathoracic Surgical Bypass for Symptomatic Subclavian Steal Syndrome *J Endovasc Ther* 2012;19:44–51
- [110] Sullivan TM, Gray BH, Bacharach JM, Perl J 2nd, Childs MB, Modzelewski L, Beven EG: Angioplasty and primary stenting of the subclavian, innominate, and common carotid arteries in 83 patients. *J Vasc Surg.* 1998 Dec;28(6):1059-65.
- [111] Synn AY, Chalmers RTA, Sharp JW, Hoballah JJ, Kresowik TF, Corson JD; Is there a conduit of preference for a bypass between the carotid and subclavian arteries? *The American Journal of Surgery*, August 1993, Volume 166, Issue 2, Pages 157–162.
- [112] Takayasu M. A case with peculiar changes of the retinal central vessels [in Japanese]. *Acta of the Ophthalmic Society of Japan* 1908;12:554–5.
- [113] Tepe G et al. Lokal Delivery of Paclitaxel to Inhibit Restenosis during Angioplasty of the Leg. *N Engl J Med* 2008; 358: 689-699
- [114] Tombetti E, et al. Treatment of refractory Takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center. *J Rheu-matol* 2013;40:2047–51.
- [115] Toole JF, McGraw CP. The steal syndromes. *Annu Rev Med.* 1975;26:321–329.
- [116] Turjman F, Tournut P, Baldy-Porcher C, et al. Demonstration of subclavian steal by MR angiography. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16:756 –759.

- [117] Tyagi S, Gambhir DS, Kaul UA, Verma P, Arora R. A decade of subclavian angioplasty: aortoarteritis versus atherosclerosis. *Indian Heart J.* 1996 Nov-Dec;48(6):667-71.
- [118] Unizony S, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1720–9.
- [119] Vecera J, Vojtisek P, Varvarovský I et al: Non-invasive diagnosis of coronary-subclavian steal: role of the Doppler ultrasound. *Eur J Echocardiogr*, 2010; 11(9): E34
- [120] Wang KQ, Wang ZG, Yang BZ, Yuan C, Zhang WD, Yuan B, Xing T, Song SH, Li T, Liao CJ, Zhang Y. Long-term results of endovascular therapy for proximal subclavian arterial obstructive lesions. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(1):45–50.
- [121] Westerband A, Rodriguez JA, Ramaiah VG, Diethrich EB: Endovascular therapy in prevention and management of coronary-subclavian steal; *J Vasc Surg* 2003;38:699-704.
- [122] Whitbread T, Cleveland TJ, Beard JD, Gaines PA. A combined approach to the treatment of proximal arterial occlusions of the upper limb with endovascular stents. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998 Jan;15(1):29-35.
- [123] Williams CL, Woods LP, Clemmons EE; Carotid-Subclavian Bypass Grafts for Subclavian Artery Disease; *The American Journal Of Surgery*, Volume 126, December 1973; 807-809.
- [124] Wolfgang Mlekusch, MD; Ramazanali Ahmadi, MD; and Erich Minar, MD Outcome of Conservative Versus Interventional Treatment of Subclavian Artery Stenosis; *J ENDOVASC THER* 2002;9:139–146
- [125] Yu J, Korabathina R, Coppola J, Staniloae C. Transradial approach to subclavian artery stenting. *J Invasive Cardiol.* 2010;22(5):204–6.
- [126] Yu SCH, Zou WXY, Soo YOY, Wang L, Hui JWY, Chan AYY, Lee KT, Ip VHL, Fan FSY, Chan ALC, Wong LKS, Leung TW: Evaluation of Carotid Angioplasty and Stenting for Radiation-Induced Carotid Stenosis *Stroke*. 2014 May;45(5):1402-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003995. Epub 2014 Apr 3.
- [127] Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (2015) Datenbankabfrage. www.krebsdaten.de (Stand: 01.04.2015)
- [128] Ziomek S, Quiñones-Baldrich WJ, Busuttill RW et al. The superiority of synthetic arterial grafts over autologous veins in carotid-subclavian bypass. *J Vasc Surg* 1986; 3 (1): 140–145

11. Anhang

[1] Verwendete Stents und Herstellerangaben.

Stent-Größe und Art		n=	Prozent
Selbstexpandierbar	10/20mm SMART	5	11,1
	10/30mm SMART	4	8,9
	10/40mm SMART	5	11,1
	40mm SMART	1	2,2
	6/40mm SMART	1	2,2
	6/60mm SMART	1	2,2
	6/8mm SMART	1	2,2
	8/20mm SMART	1	2,2
	8/40mm SMART	1	2,2
	10/20mm Precise	1	2,2
	8/20mm Precise	1	2,2
	8/30mm Precise	2	4,4
	9/20mm Precise	1	2,2
	10/100mm Luminexx	1	2,2
	8/30mm Cristallo Ideale	1	2,2
	5/40mm Supera	1	2,2
	12/60mm MARS	1	2,2
	Wallstent	2	4,4
	10/50mm	1	2,2
	9/40mm	1	2,2
Ballonexpandierbar	6/22mm Advanta V12	1	2,2
	6/58mm Advanta V12	1	2,2
	7/22mm Advanta V12	1	2,2
	8/38mm Advanta V12	3	6,7
	9/38mm Advanta V12	1	2,2
	9/56mm Scuba-Stent	1	2,2
	7/37mm Scuba-Stent	2	4,4
	kein Stent	2	4,4
Gesamt	45	100,0	

Herstellerangaben:

S.M.A.R.T.® Flex Vascular Stent System von Cordis

PRECISE® Nitinol Stent System von Cordis

E-LUMINEXX Vascular Stents® von Bard

Cristallo Ideale® Carotis Self-Expanding Hybrid Stent System von Medtronic

Supera® Peripheral Stent System von Abbott

Multilayer Aneurysm Repair System (MARS)® von Cardiatis

WALLSTENT® Endoprosthesis von Boston Scientific

Advanta® V12 Ballonexpandierbarer Gecoverter Stent von Getinge

SCUBA® Balloon-expandable Stent von Medtronic

Vorträge

17. Dreiländertagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Angiologie, 07. – 10. September 2016, ICD Dresden mit dem Titel „Ergebnisse nach supraaortaler Stentangioplastie“

Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren Damen/Herren:

Adamkiewicz, Alter, Aumüller, Bahr, Barth, Bartsch, Basler, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Behr, Berger, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, del Rey, Dodel, Donner-Banzhoff, Eberhardt, Eilers, Engenhardt- Cabillic, Fendrich, Feuser, Geks, Görg, Görg, Greger, Gress, Grimm, Groß, Grundmann, Grzeschik, Hamer, Hasilik, Hertl, Hegele, Hofmann, Höffken, Hoyer, Hundt, Kalinowski, Kann, Kill, Kircher, Kim-Berger, Klose, Klaus, Köhler, König, Koolmann, Kühnert, Langer, Lill, Liss, Löffler, Löffler, Lohoff, Maier, Mandrek, Meier, Maisch, Mennel, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Pagenstecher, Plant, Rausch, Ramaswamy, Renz, Richter, Röhm, Roeper, Rosenow, Ruchholtz, Schäfer, Schofer, Seitz, Sekundo, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schrader, Sesterhenn, Skwara, Sommer, Steiniger, Steinkamp, Stiller, Tackenberg, Teymoortash, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zemlin, Zovko

in Marburg, Deutschland

Danksagung

Mein Dank gilt als Erstes Herrn Prof. A. H. Mahnken für die Möglichkeit, diese Dissertation an der Klinik für interventionelle und diagnostische Radiologie schreiben zu dürfen, und für die gute Betreuung und Geduld, die die Fertigstellung dieser Arbeit erst ermöglichten.

Ich möchte ebenfalls meinen Eltern danken, die mir durch ihre Zuneigung und Ansporn halfen, meine Ziele zu verwirklichen.