

Vagale Stimulation – eine neue Möglichkeit zur konservativen Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Vagal Stimulation – A New Possibility for Conservative Treatment of Peripheral Arterial Occlusion Disease

Autoren

T. Payrits, A. Ernst, E. Ladits, H. Pokorny, I. Viragos, F. Längle

Institut

LK Wiener Neustadt, Chirurgie, Wiener Neustadt, Österreich

Schlüsselwörter

- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- vagale Stimulation
- konservative Therapie
- Gefäßchirurgie

Key words

- peripheral arterial occlusion disease
- vagal stimulation
- conservative treatment
- vascular surgery

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1283739>
 Zentralbl Chir 2011; 136: 431–435
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 0044-409X

Korrespondenzadresse

Dr. Thomas Payrits
 LK Wiener Neustadt
 Chirurgie
 Corvinusring 3–5
 2700 Wiener Neustadt
 Österreich
 Tel.: +43/2622/321
 Fax: +43/2622/321 2676
 thomas.payrits@air-line.at

Zusammenfassung

Hintergrund: Die konservativen Therapieoptionen der PAVK sowie die damit erzielbaren Erfolge sind in den S3-Leitlinien, sowie in den TASC-II-Kriterien sehr gut dokumentiert. Durch vagale Stimulation mittels eines P-STIM-Gerätes konnte eine beträchtliche Erweiterung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke beobachtet werden. Da diese auch über das Therapiende angehalten hat, könnte eine neue, konservative Therapieoption zur Behandlung der PAVK gefunden worden sein.

Patienten und Methoden: Prospektive Analyse von 31 Patienten mit PAVK in den Stadien II und III nach Fontaine, die mit vagaler Stimulation mit einem P-STIM-Gerät therapiert wurden. Untersucht wurden Indikation, Therapiedauer, Verbesserung der Gehstrecke, nach Abschluss der Therapie sowie Komplikationen.

Ergebnisse: Die 31 Patienten erhielten eine vagale Stimulationstherapie zur Behandlung einer Claudicatio intermittens in den Stadien II (97%) und III (3%) nach Fontaine. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug 6 Wochen (Minimum 2, Maximum 9 Wochen). Von 30 Respondern konnte bei 27 eine Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bis zum 100-fachen der Ausgangswerte erzielt werden. 3 Patienten konnten keine Angabe über den Gehstreckengewinn in Metern angeben, berichteten jedoch von einer deutlichen Besserung. Alle Patienten haben nach 4 und nach weiteren 12 Wochen von anhaltender Wirkung berichtet, zum Teil auch von einer weiteren Verbesserung. Lediglich 1 Patient zeigte nach 3 Therapien keine Verbesserung der Gehstrecke.

Schlussfolgerung: Diese beträchtliche Zunahme der schmerzfreien Gehstrecke geht weit über jene Zuwächse hinaus, die in der Literatur für strukturiertes Gehtraining, Naftidrofuryl, oder Cilostazol beschrieben wurden. Aufgrund dieser

Abstract

Background: The options for the conservative therapy of PAD, and also the achievable benefits are well documented in the S3-guidelines and the TASC-II guidelines. Upon vagal stimulation with a P-STIM device a significant extension of the pain-free and maximum walking distance could be noticed. As this fact continued beyond the end of the therapy, we may have found a new, conservative therapy option to manage PAD.

Patients and Methods: In a prospective single centre study we reviewed 31 patients with PAD (Fontaine stages II and III) who were treated by vagal stimulation with a P-STIM device. The following parameters were analysed: indication, duration of therapy, improvement of pain-free walking distance after therapy and complications.

Results: 31 patients received a vagal stimulation therapy for intermittent claudication in Fontaine stages II (97%) and III (3%). The duration of treatment averaged 6 weeks (minimum 2 weeks, maximum 9 weeks). 27 out of 30 patients were able to increase their pain-free walking distance up to a hundred-fold of the initial values. 3 patients could not give any information about increasing their walking distance in meters, but they reported about an obvious amelioration. All patients reported a continuing improvement after 4 weeks and after further 12 weeks, partly even about additional enhancement. Just 1 patient could not improve his walking-distance after 3 periods of therapy. This was the only patient with an isolated diabetic microangiopathy without stenosis or occlusions in the large vessels.

Conclusion: The considerable increase in pain-free walking distance after vagal stimulation therapy by P-STIM is appreciably better than those which were described for supervised exer-

Beobachtungen denken wir, möglicherweise eine neue, konservative Therapieoption für Patienten mit PAVK gefunden zu haben.

Einleitung

Der Terminus periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) bezeichnet eine verminderte Durchblutung der Extremitäten durch Stenose oder Verschluss der versorgenden Arterien. Die Prävalenz liegt bei 16–20% bei über 70-jährigen Menschen [1]. Im angelsächsischen Raum wird hauptsächlich die Rutherford-Klassifikation zur Stadieneinteilung verwendet. Im deutschen Sprachraum kommt meistens die Einteilung nach Fontaine zur Anwendung.

Gemäß den S3-Leitlinien steht im asymptomatischen Stadium (PAVK I nach Fontaine) die Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen im Vordergrund, bei der Claudicatio (Stadium II nach Fontaine) die Besserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit Erhalt der Mobilität und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität. Bei der kritischen Extremitätenischämie (Stadium III und IV nach Fontaine) hat der Erhalt der betroffenen Extremität Priorität [2–5].

Die Behandlungsstrategie unserer Patienten richtet sich nach den gängigen internationalen Guidelines. Neben den primär konservativ zu therapierenden Patienten finden sich in unserem Krankengut regelmäßig Patienten, die entsprechenden operativen oder interventionellen Therapieformen nicht zugänglich sind. Die Ursachen dafür sind mannigfaltig. Zum Teil handelt es sich dabei um solche mit inoperablen Verschlüssen in der Unterschenkelgelenke, zum anderen um Patienten, die von internistischer Seite her nicht operationsfähig sind, oder solche, die eine Operation ablehnen. Diese erhalten gemäß den S3-Leitlinien [2] oder den TASC-II-Kriterien [3] eine entsprechende konservative Therapieform.

Wenn man es einem Patienten zumuten kann, ist Gehtraining ein wesentlicher Schwerpunkt bei der konservativen Therapie der Claudicatio intermittens [6]. Mit strukturiertem, überwachtem Gehtraining können bessere Ergebnisse erzielt werden, als mit nicht überwachtem Gehtraining [7]. In kontrollierten Studien hat sich eine Steigerung der Gehstrecke um 200% nach 12 Wochen Gehtraining gezeigt [8].

Bei Patienten mit Claudicatio, deren Gehstrecke geringer als 200m ist und ein Gehtraining nicht möglich ist und deren Lebensqualität dadurch subjektiv deutlich eingeschränkt erscheint, ist eine Therapie mit vasoaktiven Substanzen indiziert [2]. Hier ist vor allem die Wirkung von Naftidrofuryl und Cilostazol gut dokumentiert [9–11]. Mit Naftidrofuryl kann eine Steigerung der schmerzfreien Gehstrecke um 107%, sowie eine Steigerung der maximalen Gehstrecke um 74% im Rahmen einer 1-jährigen Therapie erzielt werden [10].

Mit Cilostazol, das aber nicht in allen europäischen Ländern verfügbar ist, konnte eine Steigerung der maximalen Gehstrecke im Mittel von 76% gegenüber 20% unter Placebo erzielt werden [9]. Prostanoiden wie Aloprostadil und Iloprost finden Einsatz bei der medikamentösen Therapie der kritischen Extremitätenischämie, wenn revascularisierende Eingriffe nicht möglich sind. [12–15]. Diese Substanzen werden auch bei der Therapie der Claudicatio eingesetzt [16–18]. Nach vierwöchiger Therapie wurde eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke um 370% und der maximalen Gehstrecke um 260% beschrieben [17].

cise therapy or pharmacotherapy with Naftidrofuryl or Cilostazol. On the basis of these results we think that vagal stimulation by P-STIM might be a new option for treating intermittent claudication.

An unserer Abteilung wird als zusätzliche analgetische Therapie das batteriebetriebene Mikrostimulationsgerät (P-STIM) eingesetzt [19, 20]. Wir haben beobachtet, dass bei Patienten mit einer PAVK im Stadium IV nach Fontaine, die zusätzlich mit vagaler Stimulation mit P-STIM behandelt wurden, Ulzerationen rascher und häufiger abheilten als bei jenen, die nicht mit P-STIM behandelt worden waren. Darüber hinaus berichteten diese Patienten über eine Verlängerung der schmerzfreien und der maximalen Gehstrecke, die auch nach Therapieende angehalten hat.

Im Jahr 2009 wurde ein männlicher, 81-jähriger Patient mit inoperablen Unterschenkelarterienverschlüssen und ausgeprägtem Ruheschmerz erstmals mit vagaler Stimulation behandelt. Der primäre Einsatz war von ergänzender, analgetischer Natur, nachdem die Entscheidung zur Unterschenkelamputation bereits gefallen war. Schon nach wenigen Tagen war kein Ruheschmerz mehr vorhanden, sodass die Amputation vorerst ausgesetzt wurde. Nach 2 Wochen Therapie konnte der Patient, der vor Therapiebeginn maximal 2–3 Schritte tätigen konnte, wieder 5 m mithilfe eines Rollators zurücklegen. Auf die Amputation konnte verzichtet werden und die Behandlung wurde ambulant im Wochenabstand weitergeführt. Insgesamt erhielt er 8 P-STIM-Therapien im Abstand von 7 Tagen, und nach Abschluss konnte er 50 m langsam zurücklegen. Der Therapieerfolg ist über einen Zeitraum von 9 Monaten dokumentiert, in denen er in seiner Umgebung selbstständig mobil war und sogar seine Gehleistung noch verbessern konnte. Auch Treppensteigen in den ersten Stock war ihm wieder möglich. Etwa 1 Jahr nach der Therapie verstarb er (mit beiden Beinen) an einem Unfall.

Aufgrund dieser Erfahrung haben wir 30 weitere Patienten mit PAVK im Stadium II nach Fontaine mit vagaler Stimulationstherapie behandelt. In der folgenden Analyse berichten wir über unsere erste Erfahrung anhand dieser Patienten. Untersucht wurden Indikation, Therapiedauer und Verbesserung der Gehstrecke nach Abschluss der Therapie, sowie Komplikationen.

Patienten und Methoden

Es wurden 31 Patienten, 35,5% Frauen (n = 11) und 64,5% Männer (n = 20) im Alter von 52 bis 88 Jahren (mittleres Alter = 71 Jahre), mit einer PAVK im Stadium II bis III nach Fontaine prospektiv mit vagaler Stimulation mittels P-STIM behandelt. Es wurden gleichsam Raucher und Nichtraucher, sowie Diabetiker und Nichtdiabetiker behandelt. Bei 30 Patienten lag eine bildgebende Diagnostik via MR-Angiografie oder i. a. Angiografie vor. (► **Tab. 1**) Bei ei-

Tab. 1 Anzahl der in der Bildgebung diagnostizierten Verschlüsse und Stenosen.

A. iliaca-Verschluss	2
A. femoralis sup.-Verschluss	21
A. poplitea-Verschluss	1
multiple US-Arterienverschlüsse	9
chronischer Bypaßverschluss	4
mult. Stenosen ohne Verschluss	1
isolierte Mikroangiopathie	1

nigen Patienten fanden sich kombinierte Verschlüsse. Ein Patient bot das klinische Bild von Unterschenkelarterienverschlüssen, hier hatten wir keine Bildgebung. Die schmerzfreie Gehstrecke vor Therapiebeginn lag zwischen 1 und 500 m.

Die Patienten erhielten als Therapie vagale Stimulation mit dem P-STIM über einen Zeitraum von 2 bis 9 Wochen. Dieses 5 g schwere Gerät wird mit einer Massenelektrode hinter einem Ohr platziert und mit drei Stimulationsnadeln an der Ohrmuschel verbunden. Unter diesen Hautarealen ist der Ramus auricularis des N. vagus zu finden [21]. Durch Veränderung der Herzratenvariabilität konnte von Gbaoui et al. 2008 in einer nicht publizierten Pilotstudie gezeigt werden, dass durch Verwendung des P-STIM-Gerätes vagale Aktivität ausgelöst wird. Das Gerät sendet für 120 Stunden, in dreistündigem Ein-Aus-Intervall, niederfrequente, elektrische Impulse mit 1 Hz an die freien Nervenendigungen des Ramus auricularis des N. vagus. Danach wird das Einmalgerät wieder entfernt und nach 48 Stunden Pause wird ein neuer Therapiezyklus mit einem neuen Gerät begonnen. Diese Therapie kann ambulant durchgeführt werden. Die mittleren Therapiekosten betragen bei unseren Patienten 480 Euro (min. 160, max. 720 Euro).

Vasoaktive Substanzen kamen nicht zum Einsatz, auch wurden die Patienten nicht über ein Gehtraining informiert oder angewiesen, ein solches zu absolvieren. Beibehalten wurden laufende Therapien mit Statinen, Antikoagulantien oder mit Thrombozytenfunktionshemmern. Die Patienten wurden zumeist ambulant behandelt und im Wochenabstand kontrolliert. Nach Beendigung der Therapie erfolgten die ersten Kontrollen nach einer und nach vier Wochen und danach im Abstand von 3 Monaten. Die Angaben über die maximale Gehstrecke wurden von den Patienten gemacht und zum Teil vom Untersucher überprüft. Bei einigen Patienten wurden auch ABI-Messungen (Knöchel-Arm-Index) gemacht. Gemessen wurde an der A. brachialis, an der A. tibialis posterior sowie an der A. tibialis anterior, nachdem der Patient 10 min in liegender Position geruht hat. Da der ABI-Wert mit dem höchsten Knöchelarteriendruck ein Maß für die periphere arterielle Durchblutung und die hämodynamische Relevanz ist, wurde dieser für unsere Untersuchungen herangezogen. Auch hier zeigten sich positive Veränderungen durch Zunahme des Quotienten. Diese begannen bereits 30 min nach Therapiebeginn.

Dokumentiert wurde die maximale Gehstrecke vor Therapiebeginn, sowie im wöchentlichen Therapieverlauf und nach Beendigung der vagalen Stimulationstherapie, und danach im Follow-up 4 und 16 Wochen nach Therapiebeendigung. Genau wurde auf potenzielle Nebenwirkungen geachtet.

Ergebnisse

96,7% (n=30) der mit vagaler Stimulation behandelten Patienten (n=31) sprachen auf die Therapie mit einer Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke an. Alle Frauen (n=11) profitierten und zeigten einen mittleren Gehstreckenzuwachs um den Faktor 17,8. Bei den behandelten Männern (n=20) fand sich ein Nichtresponder, bei den anderen (n=19) wurde ein mittlerer Gehstreckenzuwachs um den Faktor 9,4 erzielt. Von 30 profitierenden Patienten konnten 27 ihre Gehstrecke vor Therapiebeginn und nach Abschluss dieser im Metern angeben (Prä: 1–500 m, Post: 80–3000 m). (► **Tab. 2**) Eine Patientin konnte sogar eine 100-fache Verlängerung der Gehstrecke erzielen. Die schmerzfreie Gehstrecke betrug anfangs 2 m, und nach Abschluss der vagalen Stimulationstherapie 200 m.

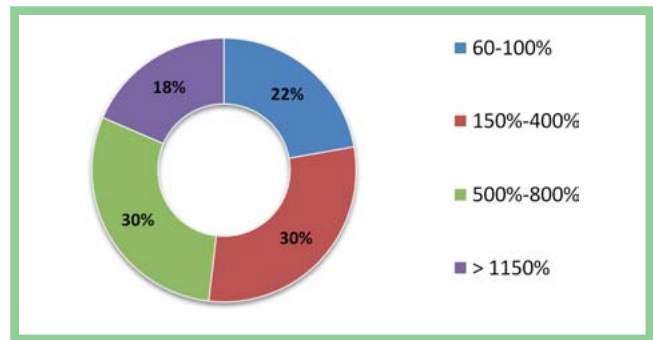


Abb. 1 Verbesserung der Gehstrecke in Prozent gegenüber dem Ausgangswert.

Tab. 2 Anzahl der Patienten in Bezug auf Verbesserung der Gehstrecke.

60%–100%	6
150%–400%	8
500%–800%	8
> 1150%	5

Die Therapiedauer lag im Mittel bei der Verabreichung von 6 P-STIM-Geräten im Abstand von 7 Tagen, reichte aber von mindestens 2 bis maximal 9 Stück. Der Großteil der Behandlungen erfolgte ambulant.

Das Spektrum der Stenosen- und Verschlussmuster reichte von der A. iliaca communis bis zu den Unterschenkelarterien, aber auch nicht akute Bypassverschlüsse wurden therapiert. Am häufigsten war die A. femoralis superficialis betroffen. Oft fanden sich auch Mehretagenverschlüsse. Patienten mit ausgeprägten Kollateralgefäßen um Stenosen und Verschlüsse zeigten das beste Ansprechen auf vagale Stimulationstherapie. Geringere Wirkung wurde bei Stenosen in der Beckenetape beobachtet, keine Wirkung zeigte die Therapie nur bei einem Patienten. Dieser litt an einer isolierten diabetischen Mikroangiopathie ohne Verschlüsse oder Stenosen in den großen Gefäßen.

Bei einigen Patienten haben wir auch ABI-Messungen unmittelbar vor Therapiebeginn, nach 30 min vagaler Stimulationstherapie und nach Beendigung der Therapie gemacht. Hier haben wir beobachtet, dass bei den Patienten, die bereits nach 30-minütiger vagaler Stimulation einen deutlichen Anstieg des ABI verzeichnet haben (>0,12 gegenüber dem Ausgangswert vor Stimulationsbeginn), dann auch ein überdurchschnittlich hoher Zuwachs der Gehstrecke nach Therapieende verzeichnet werden konnte. Wir haben aber auch beobachtet, dass bei jenen Patienten, die nur wenig von der Therapie profitieren, und weniger als 100% Gehstreckenzunahme aufweisen konnten, auch die Veränderungen des ABI innerhalb der ersten 30 min mit dem P-STIM Gerät nur minimal waren.

Komplikationen durch die vagale Stimulationstherapie traten in diesem Krankengut nicht auf. Es wurden keine Infektionen an den Einstichstellen beobachtet, ebenso fanden sich auch bei Patienten, die eine Antikoagulantientherapie erhielten, keine Blutungen oder Hämatome im Bereich der Nadeln.

Diskussion

Das ist die erste Publikation, in der, außerhalb von Kongressen, über die Möglichkeit der Behandlung der Claudicatio intermittens mittels vagaler Stimulation mit einem P-STIM-Gerät berichtet wird.

Gemäß den Leitlinien soll im Stadium II nach Fontaine bei der PAVK als erster Therapieschritt die Verordnung eines Gehtrainings erfolgen. [2, 7, 22]. In der Literatur finden sich Gehstreckenerweiterungen von 200% in 12 Wochen [8]. Leider ist die Patientencompliance dabei sehr niedrig und viele beenden das Trainingsprogramm vorzeitig. Zum anderen sehen wir auch immer wieder Patienten, die körperlich nicht in der Lage sind, ein solches zu absolvieren. Bei diesen Menschen oder bei sehr geringer Gehstrecke, die die Lebensqualität derjenigen subjektiv stark beeinträchtigt, sollen vasoaktive Substanzen zum Einsatz kommen. Für Naftidrofuryl und Cilostazol belegen Studien eine bescheidene Verbesserung der Gehstrecke von maximal 107% [9, 10]. Für viele andere perorale Wirkstoffe konnte keine eindeutige Wirksamkeit nachgewiesen werden [3]. Ebenso kann durch die Verabreichung von intravenösen Prostaglandinen nur eine begrenzte Verbesserung der Gehstrecke erzielt werden. So muss zusammenfassend gesagt werden, dass die bisher beschriebenen konservativen Therapiemittel in ihrer Wirkung insgesamt nur beschränkte Erfolge zeigen.

Nach unserem ersten, in diesem Ausmaß unerwarteten Therapieerfolg bei dem oben beschriebenen 81-jährigen Patienten, bei dem die bereits fixierte Unterschenkelamputation verhindert werden konnte, begannen wir, das Gerät in der Indikation Claudicatio zu testen. Wir haben im Weiteren aber nur Patienten in den Stadien IIa und IIb behandelt, um Einflüsse auf die Gehstrecke mit niedrigem Risiko zu beobachten.

Bei der Analyse der obigen Patienten haben wir die Gruppe, bei der die Gehstreckenverlängerung nur zwischen 60 und 100% (n=6) lag, wie auch jenem Patienten, der kein Ansprechen zeigte, gesondert analysiert. Hier fanden sich zum Teil gravierende Nebenerkrankungen, die wahrscheinlich den Therapieerfolg schmälerten (1× Claudicatio spinalis, 1× ausgeprägte diabetische Mediasklerose, 1× Z.n. Hirnstammsult). 1 Patient beendete nach 2 Wochen selbstständig die Therapie. Ein weiterer wies lediglich multiple Stenosen ohne Kollateralenbildung auf. Bei einem weiteren konnte keine erkennbare Ursache gefunden werden. Der Patient, der nach dreiwöchiger Therapie kein Ansprechen zeigte, wies in der MR-Angiografie keine Makroangiopathien auf.

Alle anderen Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, hatten ausnahmslos in der MR- oder i. a.-Angiografie nachgewiesene Verschlüsse und Stenosen mit ausreichender Bildung kollateraler Gefäße. Das gibt Anlass zur Hypothese, dass eine bereits stattgefundene Bildung von Kollateralgefäßen Voraussetzung ist, dass die vagale Stimulationstherapie zur Behandlung der Claudicatio wirken kann. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass Patienten, außerhalb dieser hier analysierten, mit einem akuten Gefäßverschluss kein Ansprechen gezeigt haben.

Eine alleinige analgetische Wirkung der P-STIM-Therapie schließen wir aus, da die bei unseren Patienten erzielte Gehstreckengewinne (> 1000%) zum Großteil weit über jene hinausgehen, die in der Literatur für strukturiertes Gehtraining beschrieben sind (200%) [7, 22]. Gegen eine analgetische Wirkung spricht auch, dass die Verlängerung der Gehstrecke auch nach Therapieende anhielt und in den Folgemonaten sogar noch weiter verbessert werden konnte.

Erst im Laufe dieser Patientenserie begannen wir mit consequenten ABI-Messungen vor Therapiebeginn, und nach Beendigung dieser. Weiters wurde eine zusätzliche ABI-Messung gemacht, nachdem das P-STIM-Gerät zum ersten Mal am Patienten 30 min aktiv war. Hier zeigten sich bereits erste Veränderungen. Patienten, die hier Veränderungen von 0,12 oder mehr zeigten, wiesen auch nach achtwöchiger Therapie die weitesten Gehstrecken-

zugewinne auf. Außerdem fanden sich bei diesen nach Therapieende auch deutlich verbesserte ABI-Werte. Bei Patienten, die eine revaskularisierende Intervention wie zum Beispiel eine Stentversorgung der A. femoralis sup. oder der A. poplitea erhalten haben, finden sich nach einem erfolgreichen Eingriff verbesserte ABI-Werte, die auch im Intervall stabil blieben [23]. Im Gegensatz dazu konnten wir 4 Wochen nach Beendigung der vagalen Stimulationstherapie eine weitere Verbesserung des ABI beobachten. Patienten die in den ersten 30 min nur minimale Veränderungen aufwiesen oder ABI-Werte > 1,3 hatten, korrelierten mit jenen, die nur geringes Ansprechen nach Abschluss der Therapie gezeigt haben.

Schlussfolgerung

▼ Bis jetzt lagen noch keine Daten vor, in denen über die Behandlung der Claudicatio intermittens mit vagaler Stimulation mit einem P-STIM-Gerät berichtet worden war. Obwohl die Angaben zur Gehstrecke nur durch die Patienten gemacht, und teilweise durch den Prüfer nachgemessen wurden, sind die erzielten Verlängerungen dieser so groß, dass diese Beachtung finden müssen. Insgesamt haben 96,7% auf die Therapie angesprochen, 77,7% davon deutlich besser, als bisher durch etablierte Methoden erreicht werden konnte. Da die Therapie ambulant durchgeführt wird und keine Komplikationen aufgetreten sind, wird die Lebensqualität durch diese nicht beeinträchtigt.

Es scheint, dass hier eine neue und einfach durchzuführende Therapie der Claudicatio intermittens gefunden wurde. Weitere prospektive Studien sind jedoch zur weiteren Evaluation notwendig.

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- 1 Diehm C, Schuster A, Allenberg JR et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 2004; 172: 95–105
- 2 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit PAVK. AWMF-Register Nr. 065/003
- 3 Norgren L, Hiatt W, Dormandy J et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASCII). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33 (Suppl): S1–S75
- 4 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Handlungsleitlinie PAVK aus Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 3. Auflage Arzneiverordnung in der Praxis; Band; 31 Sonderheft; 3 2004
- 5 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463–e654
- 6 Steinacker J, Liu Y, Hanke H. Körperliche Bewegung bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 45: 2550–2554
- 7 Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA et al. Supervised exercise therapy versus nonsupervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*; 2006 CD005263

- 8 *Katzel LI, Sorkin JD, Powell CC et al.* Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2001; 3: 157–162
- 9 *Regensteiner JG, Ware Jr JE, McCarthy WJ et al.* Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1939–1946
- 10 *Boccalon H, Lehert P, Mosnier M.* Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2001; 50: 175–182
- 11 *De Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P et al.* Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*; 2008 CD001368
- 12 *Menzonian J.* Major leg amputations in patients with severe peripheral arterial occlusive disease (PAD) not amenable to revascularization procedures: results of a randomized, placebo-controlled multicenter study with alprostadil. 17th World Congress of the International Union of Angiology (IUA). Abstract book London: 1995: 22
- 13 *Stiegler H, Diehm C, Grom E et al.* Placebo controlled, double-blind study of the effectiveness of i.v. prostaglandin E1 in diabetic patients with stage IV arterial occlusive disease. *Vasa* 1992; 35 (Suppl): 164–166
- 14 *Altstaedt HO, Berzewski B, Breddin HK et al.* Treatment of patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine stage IV with intravenous iloprost and PGE1: a randomized open controlled study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 49: 573–578
- 15 *Loosemore TM, Chalmers TC, Dormandy JA.* A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994; 13: 133–142
- 16 *Mangiafico RA, Malatino LS, Santonocito M et al.* Effects of a 4-week treatment with prostaglandin E1 on plasma endothelin-1 release in patients with intermittent claudication. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 347–351
- 17 *Milio G, Coppola G, Novo S.* The effects of prostaglandin E-1 in patients with intermittent claudication. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2006; 6: 71–76
- 18 *Pogessi L, Comeglio M.* The role of iloprost in the treatment of critical ischemia of the limbs. *Ann Ital Med Int* 1993; 8 (Suppl): 715–775
- 19 *Gbaoui L, Kaniusas E, Szeles J et al.* "Effects of the auricular electrical stimulation on heart rate variability assessed in phase space: pilot study". Vortrag: IEEE SENSORS 2008 Conference, LECCE, 26.10.2008–29.10.2008 Italien: Ieee Sensors; 2008: 176–179
- 20 *Sator-Katzenschlager SM, Michalek-Sauberer A.* P-Stim auricular electroacupuncture stimulation device for pain relief. *Expert Rev Med Devices* 2007; 4: 23–32
- 21 *Peuker ET, Filler TJ.* The Nerve Supply of the Human Auricle. *Clin Anat* 2002; 15: 35–37
- 22 *Leng GC, Fowler B, Ernst E.* Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*; 2000 CD000990
- 23 *Schönefeld E, Schönefeld T, Osada N et al.* Lange femoro-popliteale Läsionen erfordern lange Stents – erste Erfahrungen mit 128 Protégé-Stents. *Zentralbl Chir* 2009; 134: 310–315