

Diplomarbeit

**Einfluss endovaskulärer Interventionen der
infrapoplitealen Gefäße auf die Endothelfunktion bei
Patient*innen mit kritischer Extremitätenischämie**

eingereicht von

Julian Elbischger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

an der

Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Univ. FÄ Dr.in med. univ. Katharina Gütl

Ao.Univ.-Prof.in Dr.in med. univ. Marianne Brodmann

Graz, 06.04.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 06.04.2023

Julian Elbischger eh.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Zusammenfassung.....	5
Abstract.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Grundlagen.....	8
1.1.1 Histologischer Aufbau von Arterien.....	8
1.1.2 Endothel.....	9
1.1.3 Stickstoffmonoxid (NO).....	9
1.1.4 Weitere endotheliale vasoaktive Substanzen.....	11
1.2 Atherosklerose.....	11
1.2.1 Definition.....	11
1.2.2 Pathophysiologie.....	12
1.3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	13
1.3.1 Definition.....	13
1.3.2 Epidemiologie.....	13
1.3.3 Ätiologie.....	14
1.3.4 Risikofaktoren.....	14
1.3.5 Pathophysiologie.....	15
1.3.6 Klassifikation.....	16
1.3.7 Klinik.....	17
1.3.8 Definition der chronisch kritischen Extremitätenischämie.....	18
1.3.8.1 WIFI-Klassifikation.....	19
1.4 Diagnostik.....	20
1.4.1 Ankle-Brachial-Index (ABI).....	20
1.4.2 Bestimmung der Gehstrecke.....	21
1.4.3 Ultraschall (Doppler- und Duplexsonographie).....	21
1.4.4 Computertomographische-Angiographie (CT-A).....	22
1.4.5 Magnetresonanz-Angiographie (MR-A).....	22
1.4.6 Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA).....	23
1.4.7 Weitere diagnostische Tools.....	23
1.4.8 Flussvermittelte Vasodilatation (FMD).....	23
1.4.9 Nitro-medierte Dilatation (NMD).....	24
1.5 Differentialdiagnosen.....	25
1.6 Therapie.....	25
1.6.1 Kardiovaskuläre Risikoreduktion: Nicht-medikamentöse Therapie.....	26
1.6.2 Kardiovaskuläre Risikoreduktion: Medikamentöse Therapie.....	27
1.6.3 Bewegungstherapie (Gehtraining).....	29
1.6.4 Pharmakologische Therapien mit Einfluss auf die Wegstrecke.....	29
1.6.5 Revaskularisation.....	30
1.6.5.1 Revaskularisation bei CLTI.....	30
1.6.6 Thrombozytenaggregationshemmung nach endovaskulären Eingriffen.....	32
1.6.7 Amputation.....	32
2 Methoden.....	33

2.1	Hypothese.....	33
2.2	Studiendesign.....	33
2.3	Studienpopulation.....	34
2.4	Studienintervention.....	34
2.5	Studienvisiten.....	35
2.6	Statistik.....	36
3	Ergebnisse.....	39
3.1	Patient*innencharakteristika der gesamten Studienpopulation.....	39
3.2	Patient*innencharakteristika der PTA-Gruppe.....	40
3.3	Patient*innencharakteristika der Stent-Gruppe.....	41
3.4	FMD.....	42
3.5	NMD.....	46
3.6	ABI.....	49
3.7	IMD der A. brachialis.....	52
3.8	IMD der A. carotis communis sinistra.....	55
3.9	IMD der A. carotis communis dextra.....	58
3.10	Farbkodierte Duplex Sonographie (FKDS).....	61
4	Diskussion.....	63
4.1	Welchen Einfluss haben endovaskuläre Interventionen der infrapoplitealen Gefäße auf die systemische Endothelfunktion?.....	63
4.2	Welchen Einfluss haben endovaskuläre Interventionen der infrapoplitealen Gefäße auf die arteriellen Gefäßwände des Körpers?.....	64
4.3	Parallelen und Gegensätze zu gleichartigen Studien.....	66
4.4	Limitationen.....	69
4.5	Schlussfolgerung.....	70
	Literaturverzeichnis.....	72

Abkürzungen und deren Erklärung

A	Arteria
ABI	Ankle-Brachial-Index
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ApoB100	Apolipoprotein B-100
ATP	Adenosintriphosphat
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
brach.	Brachialis
BTK	Below-the-knee
Ca ²⁺	Kalziumionen
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CLTI	Chronic limb-threatening ischemia
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAG	Diacylglycerin
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EDHF	Endothelium-derived hyperpolarizing factor
ESC	European Society of Cardiology
ET-1	Endothelin 1
ETA-Rezeptor	Endothelin A-Rezeptor
ETB-Rezeptor	Endothelin B-Rezeptor
EVR	Endovaskuläre Rekanalisation
FKDS	Farbkodierte Duplex-Sonographie
FMD	Flussvermittelte Vasodilatation
FU	Follow-up
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GTP	Guanosintriphosphat
HDL	High Density Lipoprotein
ia	Intraarteriell
IC	Claudicatio intermittens
IDSA	Infectious Disease Society of America
IE	Internationale Einheit
IMD	Intima-Media Dicke
IP3	Inositol-1,4,5-trisphosphat
IRAG	IP3-Rezeptor assoziierte cGMP-Kinase Substrat
K ⁺	Kaliumionen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	Major adverse cardiac events
MCP-1	Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1
MI	Myokardinfarkt
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NMD	Nitro-medierte Dilatation
NO	Stickstoffmonoxid
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCSK9.....	Proteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9
PGF2 α	Prostaglandin F2 α
PGI2	Prostaglandin I2
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PLC- β	Phospholipase C- β
PSV.....	Peak Systolic Velocity
PTA	Perkutane transluminale Angioplastie
TBI.....	Toe Brachial Index
TOF	Time-of-flight
UE	Untere Extremität
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Altersverteilung bei EVR (Gesamtkollektiv).....	39
Abbildung 2 – Altersverteilung bei EVR (PTA-Gruppe).....	41
Abbildung 3 – Altersverteilung bei EVR (Stent-Gruppe).....	42
Abbildung 4 – Boxplots FMD (Gesamtkollektiv).....	44
Abbildung 5 – Boxplots FMD (PTA-Gruppe).....	45
Abbildung 6 – Boxplots FMD (Stent-Gruppe).....	45
Abbildung 7 – Boxplots NMD (Gesamtkollektiv).....	48
Abbildung 8 – Boxplots NMD (PTA-Gruppe).....	48
Abbildung 9 – Boxplots NMD (Stent-Gruppe).....	49
Abbildung 10 – Boxplots ABI (Gesamtkollektiv).....	51
Abbildung 11 – Boxplots ABI (PTA-Gruppe).....	51
Abbildung 12 – Boxplots ABI (Stent-Gruppe).....	52
Abbildung 13 – Boxplots IMD A. brach. (Gesamtkollektiv).....	54
Abbildung 14 – Boxplots IMD A. brach. (PTA-Gruppe).....	54
Abbildung 15 – Boxplots IMD A. brach. (Stent-Gruppe).....	55
Abbildung 16 – Boxplots IMD ACC li. (Gesamtkollektiv).....	57
Abbildung 17 – Boxplots IMD ACC li. (PTA-Gruppe).....	57
Abbildung 18 – Boxplots IMD ACC li. (Stent-Gruppe).....	58
Abbildung 19 – Boxplots IMD ACC re. (Gesamtkollektiv).....	60
Abbildung 20 – Boxplots IMD ACC re. (PTA-Gruppe).....	60
Abbildung 21 – Boxplots IMD ACC re. (Stent-Gruppe).....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Einteilung der Ein-Etagen-Erkrankungen.....	16
Tabelle 2 – Stadien nach Fontaine.....	17
Tabelle 3 – Rutherford Klassifikation.....	17
Tabelle 4 – Vergleich Kontrollvisiten (FMD).....	42
Tabelle 5 – Deskriptive Statistik FMD.....	43
Tabelle 6 – Vergleich Kontrollvisiten (NMD).....	46
Tabelle 7 – Deskriptive Statistik NMD.....	47
Tabelle 8 – Vergleich Kontrollvisiten (ABI).....	49
Tabelle 9 – Deskriptive Statistik ABI.....	50
Tabelle 10 – Vergleich Kontrollvisiten (IMD A. brach.).....	52
Tabelle 11 – Deskriptive Statistik IMD A. brach.....	53
Tabelle 12 – Vergleich Kontrollvisiten (IMD ACC li.).....	55
Tabelle 13 – Deskriptive Statistik IMD ACC li.....	56
Tabelle 14 – Vergleich Kontrollvisiten (IMD ACC re.).....	58
Tabelle 15 – Deskriptive Statistik IMD ACC re.....	59
Tabelle 16 – Deskriptive Statistik FKDS.....	62

Zusammenfassung

Hintergrund: Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremität betrifft weltweit ca. 220 Millionen Menschen. Als Ursache findet sich in ca. 95% der Fälle eine Atherosklerose. Im Sinne der „response to injury Theorie“ führen Schädigungen des Endothels zu einer Endotheldysfunktion, welche den Beginn einer Atherosklerose darstellt. Die kritische Extremitätenischämie ist eine fortgeschrittene Manifestation der pAVK. Der Einfluss endovaskulärer Therapien der infrapoplitealen Arterien auf die systemische Endothelfunktion soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Methoden: Die Grundlage der vorliegenden Diplomarbeit bilden Daten, welche im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, monozentrischen Studie an der Klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz im Zeitraum von 2005 bis 2006 erhoben wurden. Die systemische Endothelfunktion wurde mittels flussvermittelter Vasodilatation (FMD) ermittelt. Nebenparameter waren die Nitro-mediierte Dilatation (NMD), der Ankle-Brachial-Index (ABI), die Intima-Media Dicke (IMD) der Arteria brachialis sowie der Arteria carotis communis (ACC) und die sonographischen Offenheits- bzw. Re-Stenoseraten.

Ergebnisse: In die Studie wurden 120 Teilnehmer*innen mit einem medianen Alter von 73 [67-81] Jahren eingeschlossen. 50,8% der Studienpopulation waren Männer. Bei 28 Patient*innen aus dem aus 120 Personen bestehendem Kollektiv konnte, aufgrund diverser Ursachen keine Studienintervention durchgeführt werden. Ausgehend vom Baseline-Zeitpunkt bis zum 6-Monats-Follow-Up konnte keine signifikante Verbesserung der FMD im Gesamtkollektiv, der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA)-Gruppe und der Stent-Gruppe nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich eine tendenzielle Verbesserung der FMD im Gesamtkollektiv (Baseline (BL): 1,32 [0,00-3,67], 6-Monats-Follow-Up (6-Monate FU): 1,67 [0,40-3,86], $p=0,516$) und in der PTA-Gruppe (BL: 1,32 [0,00-3,85], 6-Monate FU: 1,71 [0,56-3,42], $p=0,683$). Weiters zeigte sich ein signifikanter Anstieg der NMD im Gesamtkollektiv (BL: 9,10 [5,64-15,18], 6-Monate FU: 11,52 [6,46-16,44], $p=0,001$) und in der PTA-Gruppe (BL: 9,10 [5,62-14,47], 6-Monate FU: 13,59 [6,10-17,95], $p=0,033$). Darüber hinaus wurde eine signifikante Abnahme der IMD der ACC links sowohl im Gesamtkollektiv (BL: 0,078 [0,069-0,092], 6-Monate FU: 0,065 [0,061-0,077], $p=0,002$) als auch in der PTA-Gruppe (BL: 0,078 [0,072-0,091], 6-Monate FU: 0,068 [0,063-0,083], $p=0,012$) evident.

Schlussfolgerung: Eine PTA im Bereich der cruralen Arterien bei Patient*innen mit kritischer Extremitätenischämie führt tendenziell zu einer Verbesserung der Endothelfunktion. Die signifikante Abnahme der IMD der ACC in dieser Studie lässt indirekt auf eine verbesserte Prognose hinsichtlich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse schließen.

Abstract

Background: Lower extremity peripheral arterial disease (PAD) affects more than 220 million people worldwide. In approximately 95% atherosclerosis is the cause. According to the "response to injury theory", damage to the endothelium leads to endothelial dysfunction, which represents the beginning of atherosclerosis. Chronic limb-threatening ischaemia (CLT) is an advanced manifestation of PAD. The influence of endovascular therapies of the infrapopliteal arteries on the systemic endothelial function is to be examined.

Methods: This thesis is based on data obtained as part of a prospective, randomized, monocentric study accomplished at the Department of Angiology at the Medical University of Graz from 2005 to 2006. Endothelial function was assessed using flow-mediated-dilation (FMD). Secondary parameters were the nitro-mediated-dilatation (NMD), the ankle-brachial index (ABI), the intima-media-thickness (IMT) of the brachial artery and the common carotid artery and the sonographic patency rates.

Results: 120 participants (median age 73 [67-81] years) were included, 50.8% of them men. In 28 of the 120 included patients, no study-intervention could be carried out due to various reasons. Starting from baseline visits up to the six-month follow-up, no significant improvement in FMD could be demonstrated in the overall group, the percutaneous transluminal angioplasty (PTA) group and the stent group, but there was a tendency towards improvement in FMD in the overall group (baseline (BL): 1.32 [0.00-3.67], six-month follow-up (6-month FU): 1.67 [0.40-3.86], $p=0.516$) and in the PTA group (BL: 1.32 [0.00-3.85], 6-month FU: 1.71 [0.56-3.42], $p=0.683$). There was a significant increase in NMD in the overall group (BL: 9.10 [5.64-15.18], 6-month FU: 11.52 [6.46-16.44], $p=0.001$) and in the PTA group (BL: 9.10 [5.62-14.47], 6-month FU: 13.59 [6.10-17.95], $p=0.033$). A significant decrease in IMT of the left common carotid artery was observed in the overall group (BL: 0.078 [0.069-0.092], 6-month FU: 0.065 [0.061-0.077], $p=0.002$) and in the PTA group (BL: 0.078 [0.072-0.091], 6-month FU: 0.068 [0.063-0.083], $p=0.012$).

Conclusion: PTA of the crural arteries in patients with CLT tends to lead to an improvement in endothelial function. The significant decrease in the IMT of the common carotid artery in this study indirectly suggests an improved prognosis regarding future cardiovascular events.

1 Einleitung

1.1 Grundlagen

1.1.1 Histologischer Aufbau von Arterien

Die Arterien im menschlichen Körper weisen einen allgemeinen Aufbau aus drei abgrenzbaren Schichten auf. Geht man im Gefäßaufbau von innen nach außen, wird die erste und innerste Schicht als Tunica intima, kurz Intima, bezeichnet. Diese enthält wiederum das sogenannte Endothel, das einer Basalmembran aufliegt. Unterhalb der Basalmembran befindet sich eine dünne subendotheliale Schicht, die sowohl elastische als auch kollagene Fasern enthält. Die Ausrichtung des Endothels und der bindegewebigen Fasern liegt fast exakt in der Gefäßachse. Die zweite und mittlere Schicht ist die Tunica media, kurz Media genannt. Glatte Muskelzellen und Bindegewebsfasern bilden diese Schicht und zeigen eine zirkuläre Ausrichtung um das Gefäßlumen. Die Tunica externa oder Tunica adventitia, kurz Adventitia, ist die äußerste und zugleich die dritte Schicht und wird aus Bindegewebsfasern aufgebaut. Analog zur Tunica intima sind die Fasern in Richtung der Gefäßachse ausgerichtet. Innerhalb der Gefäßwände befinden sich als Versorgungsgefäße für die Arterienwand die Vasa vasorum, welche in der Grenzschicht zwischen Tunica media und Tunica adventitia und in den äußeren Randschichten der Tunica media lokalisiert sind. Histologisch können zwei Arten von Arterien unterschieden werden, jene vom elastischen und jene vom muskulären Typ. Die großen, herznahen Arterien sind vom elastischen Typ und weisen eine breite Tunica media, bestehend aus glatten Muskelzellen aber größtenteils aus elastischen Membranen, auf. Im weiteren Verlauf des Blutkreislaufes verzweigen sich die Arterien und ihr Gefäßlumen wird zunehmend kleiner. Dementsprechend erfolgt auch ein fließender Übergang vom elastischem zum muskulären Typ und innerhalb der Tunica media nimmt der Anteil an glatter Muskulatur zu und der Anteil an elastischen Membranen nimmt ab. Arterien vom muskulären Typ besitzen die Membrana elastica interna, eine zwischen Tunica intima und Tunica media aufgespannte elastische Membran. Die glatten Muskelzellen in der Tunica media liegen in mehreren Lagen kompakt und nahezu konzentrisch gruppiert vor. Das zwischengelagerte Bindegewebe ist hier deutlich rarefiziert. Diskontinuierlich lässt sich eine Membrana elastica externa zwischen Tunica media und Tunica adventitia abgrenzen.

(1)

1.1.2 Endothel

Das Gefäßendothel ist ein einschichtiges, plattes Epithel und gehört zur großen Gruppe der Oberflächenepithelien. (1) Bei diesen spezialisierten Epithelzellen handelt es sich um polare Zellen, weswegen die Verteilung an Rezeptoren und Transportproteinen an der apikalen Seite der Zellmembran eine andere ist als an der basalen Seite. (2) Zu den Funktionen des Endothels zählen mitunter die Hemmung der Hämostase, die Bildung von Gewebshormonen zur Regulation des Gefäßtonus und damit verbunden die Regulation der Organdurchblutung. Generell könnte man das Endothel als eine Barriere und gleichzeitig als Mediator zwischen dem Blut und dem umliegenden Gewebe bezeichnen. Anhand des Endothelaufbaus können drei Gruppen von Endothelien unterschieden werden: das kontinuierliche, das fenestrierte und das diskontinuierliche Endothel. Kontinuierliches Endothel ist in der Haut, der Skelett- und Herzmuskulatur, dem Zentralen Nervensystem (ZNS), Binde- und Fettgewebe und der Lunge zu finden. In den Interzellularspalten zwischen den Endothelzellen befinden sich Tight Junctions, welche sich wie ein Gürtel um die Zellen erstrecken. Wasser, Glukose, Harnstoff und lipidunlösliche Substanzen können die Lücken zwischen den Zellen passieren, wasserlösliche Stoffe werden durch Endo- und Transzytose über das Zytosol transportiert. Fenestriertes Endothel ist in Geweben vorhanden, in denen ein Austausch von Flüssigkeiten stattfindet. Beispiele hierfür stellen die Glomeruli der Nieren oder exokrine und endokrine Drüsen dar. Entsprechend der Gewebsspezialisierung ist das Endothel durchlässiger für hydrophile Stoffe. Milz, Knochenmark und die Sinusoide der Leber sind Lokalisationen des diskontinuierlichen Endothels. Intra- und interzelluläre Spalten ermöglichen hierbei den Durchtritt von Proteinen, Makromolekülen und Blutzellen. (3) Das Gefäßendothel hat eine maßgebliche Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus über vasoaktive Substanzen, welche in den Zellen produziert werden und zu den sogenannten Autakoiden zählen. Hierzu gehören Stickstoffmonoxid (NO), Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF), Endothelin 1 (ET-1) und Prostazykline (Prostaglandin I₂, PGI₂). (4)

1.1.3 Stickstoffmonoxid (NO)

Historisch gesehen wurde NO zunächst als Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) bezeichnet und erst später als NO identifiziert. Die Ausschüttung von NO aus menschlichen Endothelzellen an das umliegende Gewebe kann über zwei Mechanismen erfolgen. Beim ersten Mechanismus erhöht sich die Schubspannung durch eine Steigerung

des Blutflusses auf das Endothel (z.B. bei sportlicher Betätigung). Hierbei spielt demzufolge die mechanische Belastung auf die Zellen die entscheidende Rolle. Mit Zunahme des Blutstroms steigt auch die Schubspannung und dadurch auch die NO-Freisetzung. Das Andocken von unterschiedlichen Substanzen (Histamin, Acetylcholin, Bradykinin, Prostaglandinen) an die zugehörigen Rezeptoren, welche an der Außenseite der Plasmamembran von Endothelzellen vorliegen, führt ebenfalls zu einer Freisetzung von NO. (4) Bindet Acetylcholin an M-Rezeptoren, Histamin an H1-Rezeptoren oder ET-1 an Endothelin B (ET_B)-Rezeptoren, führt dies zur Aktivierung einer intrazellulären Signalkaskade in den Endothelzellen. Intrazellulär liegt ein heterotrimeres G_q-Protein vor. Von diesem wird durch die Bindung der Signalsubstanz an ihren zugehörigen Rezeptor die α_q-Untereinheit abgespalten und durch dieses Spaltprodukt die Phospholipase C-β (PLC-β) aktiviert. PLC-β führt zu einer Spaltung des Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphats (PIP₂), welches in der Plasmamembran lokalisiert ist, zum Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG). IP₃ und DAG fungieren im Zytosol als second messenger, wobei IP₃ intrazellulär vorliegende Kalzium (Ca²⁺)-Speicher öffnet und dadurch die Erhöhung der Ca²⁺ Konzentration im Zytosol erfolgt. Auch können G₀-Proteine durch die Agonisten-Rezeptorbindung aktiviert werden und dadurch werden transzelluläre Ca²⁺-Kanälen geöffnet, wodurch ebenfalls die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration steigt. Durch Bindung von Ca²⁺ an Calmodulin bilden sich Ca²⁺-Calmodulin-Komplexe, welche zur Aktivierung der endothelialen NO-Synthase führen und durch diese erfolgt die Aufspaltung von Arginin in Citrullin und NO. Trotz der Halbwertszeit von nur einigen Sekunden diffundiert NO schnell in umliegende Gefäßmuskelzellen und aktiviert dort die zytoplasmatische Guanylylcyclase, wodurch aus Guanosintriphosphat (GTP) der second messenger cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) gebildet wird. cGMP aktiviert in weiterer Folge die Proteinkinase G und über das IP₃-Rezeptor assoziierte cGMP-Kinase Substrat (IRAG) erfolgt die Hemmung der Ca²⁺-Freisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum. Dementsprechend sinkt die intrazelluläre Ca²⁺-Konzentration und es kommt zur Vasodilatation. (2) NO steigert die Kalium (K⁺) -Leitfähigkeit in glatten Muskelzellen und führt damit zur Hyperpolarisation, wodurch die Relaxation der Gefäßmuskulatur noch weiter unterstützt wird. Im Bereich der Hämostase weist NO auch eine wichtige Rolle durch die Hemmung der Thrombozytenaggregation auf. (4)

1.1.4 Weitere endotheliale vasoaktive Substanzen

Die Bildung von ET-1 erfolgt größtenteils in den Endothelzellen. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) oder eine unphysiologische Steigerung des Perfusionsdrucks kann zur Freisetzung von ET-1 führen. Ob ET-1 eine Vasokonstriktion oder Vasodilatation herbeiführt, hängt davon ab, ob eine Bindung an Endothelin A (ET_A)- oder ET_B -Rezeptoren vorliegt. ET_A -Rezeptoren finden sich vor allem an glatten Muskelzellen der Blutgefäße und eine Substrat-Rezeptorbindung führt zu einer Vasokonstriktion. ET_B -Rezeptoren werden an Endothelzellen exprimiert und führen über eine Ausschüttung von NO zu einer Vasodilatation. Die vasokonstriktorische Wirkung ist bei erhöhten ET-1 Konzentrationen über einen längeren Zeitraum im Vordergrund. Liegen physiologische Verhältnisse vor, kann die Wirkung von ET-1 auf die Perfusionsregulation vernachlässigt werden. Kommt es jedoch zu einer massiven Zerstörung von Endothelzellen und steigt die Konzentration von ET-1 dementsprechend stark an, kommen die oben genannten Effekte zu tragen.

EDHF wird über Cytochrom-P450 aus Arachidonsäure gebildet. Analog zum NO erfolgt die Freisetzung über eine Steigerung des Blutstromes und damit einhergehend über eine erhöhte Schubspannung. So wie der Name schon verrät, führt diese Substanz zu einer Hyperpolarisation der glatten Muskelzellen über eine Öffnung von K^+ -Kanälen, sodass potenzialabhängige Ca^{2+} -Kanäle an der Öffnung gehindert werden, woraus eine Vasodilatation resultiert.

Ein weiteres Produkt der Arachidonsäure ist das PGI_2 , welches mit Hilfe der Zyklooxygenase synthetisiert wird. Auch hier erfolgt die Freisetzung über eine mechanische Belastung des Endothels. PGI_2 erhöht die Konzentration des second messengers cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) in Gefäßmuskelzellen über eine Aktivierung der Adenylatzyklase und ruft dadurch eine Gefäßerweiterung hervor. (4)

1.2 AtheroskleroseDefinition

Atherosklerose ist definiert als eine chronische, immuninflammatorische und fibroproliferative Erkrankung überwiegend der großen und mittelgroßen Arterien. Sie stellt die häufigste Ursache für die koronare Herzkrankheit (KHK), den Insult und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) dar. (5)

1.2.1 Pathophysiologie

Endothelzellen, Leukozyten und glatte Muskelzellen der Intima spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Atherosklerose. Am Beginn der pathophysiologischen Kaskade stehen dysfunktionale, aktivierte Endothelzellen, unter welchen sich die atherosklerotischen Plaques zu bilden beginnen. Plasmatische Moleküle und Lipoproteine migrieren in die subendotheliale Schicht, werden dort retiniert, modifiziert und unter anderem oxidiert. Weiters erfolgt eine Adhäsion von Monozyten an das Endothel. Diese Immunzellen werden dann transendothelial in die Intima aufgenommen, wobei das Makrophagen-Chemoattraktorprotein-1(MCP-1) als chemotaktisches Zytokin einen maßgeblichen Einfluss haben könnte. (5) Monozyten werden zu Makrophagen umgewandelt, welche wiederum in einem weiteren Schritt reaktive Sauerstoffradikale freisetzen. Diese Sauerstoffradikale führen zu einer weiteren Endotheldysfunktion und neutralisieren von Endothelzellen produziert NO. Das modifizierte Low-Density-Lipoprotein (LDL) wird nun nicht mehr von Apolipoprotein B-100 (ApoB100)-Rezeptoren erkannt, sondern von Scavenger-Rezeptoren, die sich an der Oberfläche von Makrophagen befinden. (6) Diese internalisieren das pathologisch veränderte LDL und werden zu Schaumzellen. Die Schaumzellen akkumulieren, gehen via Apoptose oder Nekrose zugrunde und bilden einen lipidreichen, instabilen, weichen Kern innerhalb der Plaques. Das makroskopische Korrelat sind sogenannte „fatty streaks“, entsprechend der Frühphase der Atherosklerose. Zusätzlich zur immuninflammatorischen Komponente kommt es zum Auftreten einer fibroproliferativen Komponente. Glatte Muskelzellen der Intima proliferieren und bilden eine extrazelluläre Matrix, die mitunter aus Kollagenfasern und elastischen Fasern besteht. Initial bietet dies einen Schutz vor der Ruptur und Destabilisierung atherosklerotischer Plaques. Wird jedoch ein kritischer Punkt überschritten und dominiert die Volumenzunahme, entsteht eine Stenosierung bzw. Okklusion des Gefäßes mit einhergehender Ischämie. Seneszenz, Fehlfunktion oder Apoptose der stabilisierenden glatten Muskelzellen und der extrazellulären Matrix können die Ursache für eine Plaqueruptur darstellen. Im Falle einer Plaqueruptur tritt der thrombogene, lipidreiche, atherosklerotische Kern in Kontakt mit dem vorbeifließenden Blut. Dadurch wird die Blutgerinnungskaskade aktiviert und eine Thrombozytenadhäsion und -aggregation ausgelöst, wodurch initial eine Obstruktion des Lumens auftritt. Die nachfolgende Stabilisation des Thrombus erfolgt über Einlagerung von Fibrin. (5)

1.3 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

1.3.1 Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist charakterisiert durch das Vorliegen von stenosierenden oder okkludierenden Veränderungen im Bereich der Extremitätenarterien, wobei in mehr als 90% der Fälle die unteren Extremitäten betroffen sind. (7) Die pAVK umfasst laut „European Society of Cardiology“ (ESC) Guidelines 2017 mehrere periphere Lokalisationen. Unter diesem Sammelbegriff wird sowohl die Verschlusskrankheit der Arterien der unteren und oberen Extremität, der mesenterischen Arterien, der Nierenarterien als auch der Karotiden und der Vertebralarterien zusammengefasst. (8) In weiterer Folge bezieht sich der Terminus pAVK in dieser Arbeit nur auf die arterielle Verschlusskrankheit im Bereich der unteren Extremitäten.

1.3.2 Epidemiologie

Weltweit sind circa 220 Millionen Menschen von einer pAVK der unteren Extremität betroffen, hiervon ungefähr 40 Millionen in Europa. Klassischerweise tritt die pAVK nach dem 50. Lebensjahr auf, wobei es zu einem exponentiellen Anstieg nach dem 65. Lebensjahr kommt. Männer, vor allem aus Ländern mit höherem Einkommen, sind häufiger betroffen. Dieser genderspezifische Unterschied verringert sich jedoch mit steigendem Lebensalter. (9) In einer Studie aus Deutschland wurde für die pAVK, definiert durch einen Knöchel-Arm Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) unter 0,90, bei über 65-Jährigen eine Prävalenz von 18% ermittelt, jedoch wies nur jede/jeder Zehnte eine typische Claudicatio intermittens auf. (10) Die Prävalenz der kritischen Extremitätenischämie ist mit ca. 0,4% gering und die jährliche Inzidenz beträgt 500-1000 neue Fälle pro Jahr pro 1 Millionen Einwohner*innen. (11) Aufgrund der Zunahme des Bevölkerungsalters, der Populationszahlen, der weltweiten Inzidenzen von Diabetes mellitus und des Nikotinkonsums in Ländern mit mittlerem und niedrigem Einkommen ist die absolute Anzahl an Individuen mit pAVK steigend. In der letzten Dekade zeigte sich eine absolute Zunahme um 23%. (9) Der Verlust an Lebensjahren aufgrund einer pAVK im Jahr 2010 betrug 31,7, 15,1 und 3,7 Jahre pro 100.000 Einwohner*innen in West-, Mittel- und Osteuropa. In Westeuropa betrug die Mortalität durch pAVK im Jahr 2010 3,5 pro 100.000 Einwohner*innen und zeigt sich im zeitlichen Verlauf im Vergleich zum Jahr 1990 deutlich steigend. Betrachtet man die Mortalität für Mitteleuropa, liegt diese bei 1,28 pro

100.000 Einwohner*innen. Das Vorliegen einer pAVK geht weiters mit einem erhöhten Gesamtrisiko für das Vorliegen von anderen kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. KHK oder zerobrovaskulär) einher. In diesem Zusammenhang zeigt sich auch, dass die Patient*innen viel häufiger an den Komplikationen eines Schlaganfalls oder einer KHK sterben als an der pAVK selbst. (12,13)

1.3.3 Ätiologie

In mehr als 95% der Fälle liegt der pAVK eine Atherosklerose als Ursache zugrunde. Zu den seltenen Ursachen zählen Vaskulitiden, arterielle Thrombosen und Thrombangiitis obliterans (Morbus Winiwarter Buerger). (7,14)

1.3.4 Risikofaktoren

Der Konsum von Zigaretten ist einer der Hauptrisikofaktoren, wobei sich das Risiko mit der Anzahl an gerauchten Zigaretten erhöht. Die Odds Ratio für eine pAVK ist bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern um das 1,9 bis 3,4-fache erhöht. (15) Eine US-amerikanische Studie mit 44.985 teilnehmenden Männern hat aufgezeigt, dass das Risiko an einer pAVK zu erkranken sogar noch 20 Jahre nach der Beendigung des Nikotinkonsums im Vergleich zu Teilnehmern, die niemals rauchten, weiterhin erhöht ist, sich jedoch mit zunehmender Abstinenzdauer reduziert. (16)

Ein arterieller Hypertonus geht mit einer erhöhten Prävalenz einer pAVK einher, wobei große epidemiologische Studien eine Odds Ratio zwischen 1,32 bis 2,20 nachweisen konnten. (15) Eine Analyse mit 4,2 Millionen Studienteilnehmern*innen, davon 44.329 Fällen von pAVK, hat gezeigt, dass eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 20 mmHg über der Norm mit einem um 63% erhöhten Risiko für pAVK einhergeht. (17) Das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus ist der stärkste Prädiktor für die Inzidenz und das Outcome einer akuten pAVK, einschließlich einer kritischen Extremitätenischämie. (18)

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor sind Dyslipidämien. Die Assoziation zwischen erhöhtem Gesamtcholesterin und pAVK konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden. (15,19) In größeren epidemiologischen Studien konnte hingegen vielfach ein protektiver Effekt des High-Density-Lipoproteins (HDL)-Cholesterins dargestellt werden. Weiters besteht eine starke Assoziation zwischen dem Vorhandensein einer pAVK und der Gesamtcholesterin – HDL-Ratio sowie auch zwischen dem Lipoprotein(a) und dem Vorliegen und der Progression einer pAVK. (20,21) Zahlreiche Studien konnten den

Zusammenhang zwischen den LDL-Cholesterin-Werten und dem kardiovaskulären Risiko aufzeigen. (22) In der Studie von Cohen et al. zum Zusammenhang von Mutationen im Proproteinconvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9)-Gen und dem kardiovaskulären Risiko stellte sich heraus, dass genetische Mutationen, die mit einer geringeren Bildung von LDL einhergehen, auch zu einem geringeren kardiovaskulären Risiko führen. (23) Weiters zeigen Metaanalysen wie jene der „Emerging Risk Factors Collaboration“ eine direkte lineare Assoziation zwischen der Zeitdauer, in der das LDL auf das Gefäßsystem einwirkt, und dem kardiovaskulären Risiko. (24,25) Darüber hinaus konnte z.B. in der Metaanalyse der „Cholesterol Treatment Trialists’ Collaboration“ aufgezeigt werden, dass eine medikamentöse Senkung des LDL mit einer Senkung des kardiovaskulären Risikos einhergeht. (26) Darüber hinaus konnte in der Studie von Tabas et al. nachgewiesen werden, dass die Retention von LDL und anderen cholesterolhaltigen Lipoproteinen in die Arterienwand das Schlüsselereignis in der Entstehung der Atherosklerose darstellt. (27) Das LDL stellt somit den wichtigsten Angriffspunkt als auch Zielparame-ter dar, um den Risikofaktor Dyslipidämie zu minimieren. (22)

Diabetes mellitus gilt als weiterer Hauptrisikofaktor für die pAVK. Die Odds Ratio für den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und pAVK wird in Populationsstudien zwischen 1,9 bis 4,0 angegeben. (15) Eine entscheidende Rolle spielt unter anderem die Dauer des Bestehens des Diabetes mellitus. Patient*innen mit Diabetes mellitus weisen eine schlechte Prognose der pAVK auf, wobei das Risiko in Bezug auf eine Amputation um das 5-fache erhöht gilt. Als ursächlich hierfür gelten mitunter eine koexistente Neuropathie und das erhöhte Infektionsrisiko. (28)

Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren und somit auch Risikofaktoren für die Entstehung einer pAVK sind Adipositas (linearer Zusammenhang zwischen ABI und Mortalität), männliches Geschlecht, Alter (unabhängiger Risikofaktor), Inflammation, ein chronisches Nierenversagen und ein niedriger sozioökonomischer Status. Darüber hinaus könnten genetische Faktoren eine Rolle spielen, die Datenlage dazu ist jedoch noch limitiert. (15,29) Auch die Schlafdauer (respektive verkürzte Schlafdauer) scheint einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen darzustellen. (30)

1.3.5 Pathophysiologie

Der reduzierte und limitierte Blutfluss im arteriellen Stromgebiet bei Vorliegen einer pAVK während einer körperlichen Anstrengung oder auch schon während einer

Ruhephase in fortgeschrittenen Stadien sowie die progressive Schädigung von Myozyten resultieren in einem Spektrum an Symptomen. Die Abnahme des vaskulären Widerstandes in Ruhe bei Vorhandensein einer hämodynamisch relevanten Stenose gewährleistet eine adäquate Perfusion der Muskulatur trotz Abnahme des systolischen Blutdruckes. Im Zustand einer körperlichen Anstrengung treten vermehrt Stoffwechselprodukte auf, die mit Hilfe des Blutflusses abtransportiert werden müssen. Zusätzlich besteht, im Zustand der körperlichen Belastung in der Muskulatur ein erhöhter Sauerstoffbedarf. Bei körperlichen Anstrengungen wird vermehrt Energie benötigt, um die Funktionen der Muskulatur aufrechtzuerhalten. Diese wird aus Glukose mit Hilfe von Sauerstoff gewonnen. Es entsteht somit eine Dysbalance zwischen dem Sauerstoffangebot, welches aufgrund einer vorliegenden Stenose/Okklusion reduziert ist, und dem Sauerstoffbedarf. Im Rahmen einer pAVK kann der Blutfluss nicht adäquat gesteigert werden und es kommt zum Auftreten einer Ischämie. Diese Ischämie wechselt sich mit der Reperfusion, die in körperlicher Ruhe auftritt ab und triggert die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies, welche wiederum einen pathologischen Myozyten-Metabolismus und eine kontraktile Dysfunktion hervorrufen. (31)

1.3.6 Klassifikation

Anhand der Lokalisation der arteriellen Obstruktion kann eine übergeordnete Einteilung in Ein-Etagen-Erkrankung und Mehr-Etagen-Erkrankung erfolgen. Die Ein-Etagen-Erkrankungen kann weiter in drei Typen unterteilt werden, den Aortoiliakaltyp (Beckentyp), den Oberschenkeltyp und den peripheren Typ (Tabelle 1). (7)

Typ	Schmerzen	Lokalisation der Obstruktion	Pulslosigkeit
Aortoiliakal Typ	Oberschenkel u./o. Gesäß	Aorta/ A. iliaca	ab der Leiste
Oberschenkeltyp	Unterschenkel, Wade	A. femoralis/ A. poplitea	ab A. poplitea
Peripherer Typ	Planta pedis	Unterschenkel-/ Fußarterien	Fußpulse

Tabelle 1 – Einteilung der Ein-Etagen-Erkrankungen (7)

Die am häufigsten verwendeten Klassifikationssysteme in Bezug auf die pAVK sind zum einem die Rutherford-Klassifikation (Tabelle 3) und zum anderem die Stadieneinteilung nach Fontaine (Tabelle 2). Beide Klassifikationen beziehen sich auf das Vorhandensein

bzw. Nichtvorhandensein von klinischen Symptomen wie Claudicatio intermittens, Ruheschmerz und trophischen Hautstörungen. Die Rutherford-Klassifikation ermöglicht damit eine numerische Unterteilung in 4 Grade (0-III) und 7 Kategorien (0-6). (32) Diese Klassifikation wird standardmäßig im wissenschaftlichen Tätigkeitsbereich und klinisch auch im angelsächsischen Raum verwendet. Im deutschsprachigen Raum werden meist die Stadien nach Fontaine zur Klassifikation herangezogen. Dieses Klassifikationssystem bezieht sich ebenfalls auf die klinische Symptomatik bzw. die Beschwerden, die Unterteilung erfolgt jedoch nur von Stadium 1 bis Stadium 4. (33)

In der ursprünglichen Variante der Fontaine-Klassifikation bedeutet ein Stadium IIa, dass die relative schmerzfreie Gehstrecke über 200 Metern liegt, ein Stadium IIb bezieht sich auf eine Gehstrecke unter 200 Metern. (34)

Stadium	Symptome	
I	asymptomatisch	
II	IIa	Claudicatio intermittens ohne Lifestyle-Limitation
	IIb	Claudicatio intermittens mit Lifestyle-Limitation
III	ischämischer Ruheschmerz	
IV	trophische Hautstörungen (Gangrän, Ulzera, Nekrosen)	

Tabelle 2 – Stadien nach Fontaine (8)

Grade	Kategorie	Symptome
0	0	asymptomatisch
I	1	milde Claudicatio intermittens
I	2	moderate Claudicatio intermittens
I	3	schwere Claudicatio intermittens
II	4	ischämischer Ruheschmerz
III	5	gering ausgeprägte trophische Hautstörungen
III	6	stark ausgeprägte trophische Hautstörungen

Tabelle 3 – Rutherford Klassifikation (8)

1.3.7 Klinik

Der Großteil der Patienten*innen mit pAVK fällt unter die Kategorie 0 der Rutherford-Klassifikation bzw. unter das Stadium 1 nach Fontaine. Es handelt sich somit um

asymptomatische Patient*innen, welche lediglich durch ein Fehlen der Fußpulse oder durch einen erniedrigten ABI auffällig werden. In dieser Patienten*innengruppe existiert eine kleine Minderheit, die eine morphologisch schwere pAVK, jedoch keine Klinik aufweist, entweder da aufgrund von Komorbiditäten eine ausreichende Bewegung nicht möglich ist oder da der Schmerz nicht wahrgenommen wird (beispielsweise bei Diabetes mellitus). (8) Eine Studie von McDermott et al. an 460 Patienten*innen mit pAVK zeigte, dass ein Drittel der als asymptomatisch klassifizierten Teilnehmer*innen nicht im Stande war, mehr als sechs Blöcke zu gehen, und unterstreicht damit das oben erklärte Phänomen der „maskierten pAVK“. (35) Zugleich weist die Gruppe an asymptomatischen Patienten*innen im Vergleich zu gesunden Menschen ebenso ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse auf, weshalb auch dementsprechend detektiert und stadiengerecht behandelt werden muss. Im Falle der „maskierten pAVK“ kommt es gehäuft zum plötzlichen Auftreten eines schweren fortgeschrittenen Erkrankungsstadium der pAVK ohne vorangegangene Klinik. Ein klassischer Fall sind ältere Patienten*innen mit Auftreten einer Zehennekrose nach einem Bagatelltrauma wie zum Beispiel einer Verletzung bei der Fuß-/Nagelpflege. Ein Leitsymptom der pAVK der unteren Extremität ist die Claudicatio intermittens. (8) Diese Schmerzsymptomatik ist definiert als belastungsinduzierter Muskelschmerz, der sich in Ruhe innerhalb von wenigen Minuten zurückbildet. Ursache für diese Schmerzen ist die Dysbalance zwischen Sauerstoffverbrauch und -angebot in der Muskulatur. Die Hintergründe für diese Dysbalance wurden bereits im Abschnitt Pathophysiologie näher beschrieben. Bei Voranschreiten der pAVK tritt ein ischämischer Ruheschmerz auf, welcher sich bei horizontaler Lagerung verschlimmert und beim Herabhängen der Extremität bessert. Schlussendlich treten infolge einer schweren, hochgradigen pAVK trophische Hautstörungen wie Nekrosen oder Gangrän auf. (34)

1.3.8 Definition der chronisch kritischen Extremitätenischämie

Besondere Beachtung in dieser Diplomarbeit soll der chronisch kritischen Extremitätenischämie (CLTI: „chronic limb threatening ischemia“) geschenkt werden. Hierbei handelt es sich um die am weitesten fortgeschrittene Form der chronischen pAVK mit einem hochgradigen Perfusionsdefizit. Um die Diagnose einer CLTI stellen zu können, müssen zwei Kriterien erfüllt sein: Zum einen muss eine chronische pAVK vorliegen und

zum anderen ischämische Ruheschmerzen, welche mehr als zwei Wochen andauern, oder ein arterielles Ulkus/Gangrän. Diagnostisch findet sich meist ein ABI, gemessen über den Knöchelarterien, von unter 0,4. (8,36) In beiden auf Knöchelhöhe lokalisierten Arterien liegt der systolische Blutdruckwert bei kritischer Ischämie in der Regel unter 50 mmHg. Der Verlauf in dieser Ausprägungsform ist subakut bis chronisch und führt ohne adäquate Therapie zumeist zu einer Minor- oder Majoramputation. (34) Abgesehen von der erhöhten Amputationsrate bei Patient*innen mit kritischer Ischämie ist auch die Gesamtmortalität signifikant erhöht. Die akute Mortalität im Falle einer Extremitätenamputation aufgrund einer pAVK liegt bei bis zu 30%, wohingegen das 5-Jahres-Überleben bei nur 30% liegt. Ein Problem stellen hierbei die unzureichenden Therapieoptionen dar, da für 20-30% der betroffenen Patienten*innen nur eine Amputation der Extremitäten in Frage kommt. Die Prävalenz der CLTI liegt bei ca. 1,3%, die Inzidenz liegt bei ca. 2,3% pro Jahr und wird vermutlich in den nächsten Jahren noch weiter ansteigen. (37)

1.3.8.1 WIFI-Klassifikation

Jede*r Patient*in mit ischämischen Ruheschmerzen oder Wunden im Bereich der unteren Extremität sollte initial mithilfe der WIFI-Klassifikation beurteilt werden. WIFI stellt ein Akronym dar, wobei „W“ für „Wound“, „I“ für „Ischaemia“ und „FI“ für „Foot Infection“ steht. Als mögliche Wunden gelten diabetische Fußulzera, nicht heilende Ulzera der unteren Extremität, die länger als 2 Wochen bestehen, oder Gangrän. Größe, Tiefe und Schwere der Wunde sowie das Vorhandensein von Wundheilungsstörungen werden beurteilt und ein Grad von 0-3 vergeben. Um die bestehende Ischämie zu beurteilen, werden als diagnostische Tools der ABI, der Knöcheldruck und der Großzehendruck herangezogen. Anhand des Schweregrades der ischämischen Komponente erfolgt wiederum die Einteilung in Grad 0-3. Ein großer Vorteil dieser Klassifikation ist, dass das Vorhandensein von Infektionen miteinbezogen wird. In Anlehnung an das System der „Infectious Disease Society of America“ (IDSA) kann in der WIFI-Klassifikation anhand einfacher klinischer Beobachtungen eine Einteilung hinsichtlich Infektionskomponente in Grad 0-3 erfolgen. Anhand der genannten drei Hauptkategorien der WIFI-Klassifikation, in denen jeweils vier Untergruppen unterschieden werden, sind insgesamt 64 unterschiedliche Kombinationen möglich. Jeder dieser Kombinationen wurde zum einen das 1-Jahres Risiko für eine Amputation, und zum anderen der Nutzen einer Revaskularisation zugeordnet. Das Tool sollte nicht als alleinige Grundlage zur Therapieplanung verwendet

werden, da auch additive Faktoren wie bestehende Komorbiditäten miteinbezogen werden müssen, jedoch kann durch die WIFI-Klassifikation oftmals eine verbesserte Stratifizierung erfolgen. (38)

1.4 Diagnostik

Der Verdacht auf das Bestehen einer pAVK der unteren Extremität sollte initial anhand von Basisdiagnostik, bestehend aus Anamneseerhebung sowie klinisch-physikalischer Untersuchung, abgeklärt werden. Anamnestisch sollten die Risikofaktoren, die Familienhistorie, Komorbiditäten, kardiovaskuläre Erkrankungen und die Symptome erfragt werden. Um die Verdachtsdiagnose bestätigen zu können, müssen objektive Tests nachgeschaltet werden. (8)

1.4.1 Ankle-Brachial-Index (ABI)

An die Basisdiagnostik bestehend aus Anamneseerhebung und klinisch-physikalischer Untersuchung soll die Messung des ABI angeschlossen werden. Der ABI als wichtigste apparative Basisdiagnostik in der Abklärung des pAVK-Verdachts stellt einen kostengünstigen, nicht-invasiven und einfach durchzuführenden Test dar. Benötigt werden eine Blutdruckmanschette und ein Dopplergerät, um den systolischen Blutdruck an den Knöchel- (A. tibialis posterior und A. dorsalis pedis) und Armarterien (A. brachialis) zu messen. Die ABI-Messung wird in der Regel in Ruhe durchgeführt, kann jedoch im Sinne eines Belastungstests auch nach Belastung (z.B. 20-mal auf die Zehenspitzen stehen) erfolgen. Der ABI errechnet sich aus dem systolischen Knöchelarteriendruck dividiert durch den systolischen Armarteriendruck. (34) Physiologischerweise ist der arterielle systolische Blutdruck im Bereich des Knöchels größer als 90% des Armarteriendruckes. Liegt somit der ABI unter 0,9, wird eine pAVK diagnostiziert. Weiters kann die Diagnose einer pAVK gestellt werden, wenn sich der ABI im Vergleich zum Ruhe ABI nach Anstrengung um 20% abgesenkt hat. (39) In diesem Fall weist der ABI eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 86% auf. (40) Besteht eine Mediasklerose im Rahmen einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz oder eines Diabetes mellitus, nimmt die Sensitivität der Untersuchung ab. (39) Weitere mögliche Ursachen für einen zu hohen ABI-Wert sind eine kutane Sklerose oder Ödeme. (34) Alternative Tests wie der Zehen-Arm-Index (Toe Brachial Index, TBI) sollten zum Einsatz kommen, wenn der ABI über 1,40 liegt und somit eine eventuelle Mediasklerose bestehen könnte. In diesem Fall ist der TBI valider, da er unempfindlicher gegenüber einer vorliegenden Mediasklerose ist. (8)

1.4.2 Bestimmung der Gehstrecke

Diese standardisierte Untersuchung stellt ein weiteres einfaches und nicht-invasives diagnostisches Tool dar. In der Regel wird sie mit Hilfe eines Laufbandes durchgeführt, wobei das Schrittempo 3 km/h beträgt und die Steigung 12%. (8) Hierbei werden zum einen die Strecke bis zum ersten Auftreten einer Claudicatio-Symptomatik, die sogenannte relative schmerzfreie Gehstrecke, und zum anderen die Strecke bis zur physischen und psychischen Obergrenze und somit zum Erfordernis eines Stehenbleibens, die sogenannte absolute Gehstrecke, erhoben. Letztere unterliegt großen subjektiven Schwankungen, weshalb sie als Klassifikationskriterium ungeeignet ist. Dementsprechend wird die relative schmerzfreie Gehstrecke als Basis verwendet. (34)

1.4.3 Ultraschall (Doppler- und Duplexsonographie)

Einen Schritt weiter im diagnostischen Pfad gehend, kommen die bildgebenden Verfahren zur Anwendung. Der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) kommt eine sehr große Rolle als bildgebende diagnostische Methode der ersten Wahl zu, insbesondere auch unter Berücksichtigung der Kosteneffizienz und der breiten Verfügbarkeit. (34,41) Es handelt sich bei der FKDS um ein vielkanalig gepulstes Dopplersystem in Verbindung mit einer B-Bild Sonographie. Das Verfahren ermöglicht die morphologische und funktionelle Diagnostik in einem Untersuchungsgang. (42) Die Sensitivität der FKDS liegt zwischen 80-98% und die Spezifität zwischen 89-99%. In Studien gibt es Hinweise, dass die FKDS eine höhere Genauigkeit bei der Darstellung von Stenosen und Okklusionen oberhalb des Knies als bei einer Lokalisation weiter distal aufweist. Weiters ist auch die Genauigkeit im aortoiliakalen Bereich (aufgrund von Gasüberlagerungen im Darm) im Vergleich zum femoropoplitealen Segment reduziert. (41) Ein routiniertes Arbeiten und Erfahrung in der Anwendung der FKDS sind essenziell, da die diagnostische Genauigkeit hierdurch maßgeblich beeinflusst wird. Zusätzlich ist die FKDS auch die Untersuchung der Wahl zur Verlaufsbeobachtung bei pAVK sowohl bei konservativem Vorgehen als auch nach stattgehabter Revaskularisierung. (8) Nicht nur die individuelle Untersucher*innenkompetenz spielt für die diagnostische Qualität eine Rolle, sondern auch der Gerätetypus und patienten*innen-spezifische Charakteristika wie der Habitus und die Compliance. Die Dopplersonographie ermöglicht es, eine hämodynamische Störung zu quantifizieren. Ein physiologischer Befund liegt vor, wenn ein bi- oder triphasisches Flussprofil abgebildet wird. Findet sich ein monophasisches Flussprofil, liegt eine Stenose

oder Okklusion in einer vorgeschalteten, weiter proximal gelegenen Etage vor. Der Stenosegrad wird anhand der maximalen Strömungsbeschleunigung im Bereich einer Stenose quantifiziert. Mit zunehmendem Stenosegrad steigt auch die maximale Strömungsgeschwindigkeit (Peak Systolic Velocity, PSV) an. Ein zusätzlicher Benefit der Sonographie ist die Darstellung von etwaigen perivaskulären und aneurysmatischen Vorgängen. (34)

1.4.4 Computertomographische-Angiographie (CT-A)

Die CT-A liefert neben topographischen Informationen bezüglich der Lokalisation der Obstruktion auch quantitative Informationen über den Stenosegrad, jedoch keinerlei funktionelle Informationen. Zu beachten sind in der Planung der CT-A sämtliche Kontraindikationen, reichend von einer eingeschränkten Nierenfunktion über Kontrastmittelallergien bis hin zur manifesten Hyperthyreose. (34) Die Strahlenbelastung durch eine CT-A stellt ebenfalls einen Nachteil dar. Vor allem bei repetitivem Einsatz dieses diagnostischen Tools steigt das Krebsrisiko an. (43) Metaanalysen zeigen, dass die CT-A eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 95% aufweist. Die CT-A eignet sich besonders gut zur Darstellung von Stenosen/Okklusionen im aortoiliakalen und im femoropoplitealen Bereich, jedoch scheint die Magnetresonanz-Angiographie (MR-A) im Unterschenkelbereich überlegen zu sein. (44) Wie auch die FKDS weist die CT-A den Vorteil auf, dass das umliegende Gewebe mitbeurteilt werden kann. Somit können weitere Ursachen für die Arterienobstruktion ausgeschlossen oder detektiert werden. Beispiele hierfür wären Ursachen aneurysmatische Veränderungen oder eine zystische Adventitialdegeneration.

1.4.5 Magnetresonanz-Angiographie (MR-A)

In der MR-A werden morphologische Informationen über die Lokalisation und den Grad der Stenose bzw. der Okklusion generiert. Unterschiedliche Methoden der MR-A stehen heutzutage zur Verfügung, wobei in der Gefäßdiagnostik die kontrastmittelunterstützte MR-A mit Applikation von Gadolinium Anwendung findet. (34) Die Sensitivität und Spezifität sind vergleichbar mit der CT-(A) und liegen bei ca. 95% bzw. 96%. Eine Überschätzung des Stenosegrades kommt bei dieser diagnostischen Methode häufiger vor als eine Unterschätzung. (45) Vorteile der MR-A sind die fehlende Strahlenbelastung sowie das seltenere Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen auf Gadolinium im Vergleich zu jodhaltigem Kontrastmittel im Rahmen der CT-A. Nachteile sind die längere

Durchführungsdauer, die eingeschränkte Verfügbarkeit und die höheren Kosten. Kontraindikationen sind eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min/m² aufgrund des Risikos für das Auftreten einer nephrogenen systemischen Sklerose, und magnetische Metallimplantate. Die meisten Stents, Herzklappen und Prothesen sind heutzutage nicht mehr magnetisch und somit auch keine Kontraindikation zur MR-A, verursachen jedoch Artefakte. (34,46)

1.4.6 Intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA)

Die DSA stellt zugleich das invasivste diagnostische Tool als auch den Referenzstandard, jedoch nicht mehr den Goldstandard, dar. Die DSA wird heutzutage fast nur mehr in Kombination mit einer geplanten therapeutischen Intervention nach Prüfung der Indikationsstellung durchgeführt. (34) Ein weiteres mögliches Einsatzgebiet ist die Bildgebung mittels DSA vor einer geplanten distalen Bypass-Anlage und/oder um unsichere Befunde aus vorausgegangen bildgebenden Verfahren im Bereich der Unterschenkelarterien weiter zu explorieren. (8) Die Kontraindikationen decken sich weitestgehend mit denen der CT-A. Zusätzlich besteht das Risiko für die Entstehung von Hämatomen, arteriovenösen Fisteln und Pseudoaneurysmen bei transfemorale Zugangsweegen. (34)

1.4.7 Weitere diagnostische Tools

Bei Vorliegen einer Mediasklerose kann, wie bereits angeführt, der TBI als Alternative zum ABI herangezogen werden. Liegt dieser unter 0,7, kann von einer pAVK ausgegangen werden. Der transkutane Sauerstoffpartialdruck kommt im Sonderfall zur Anwendung, hat im klinischen Alltag jedoch nur eine untergeordnete Bedeutung. Ein potenzielles Anwendungsgebiet wäre die Beurteilung einer kritischen Extremitätenischämie. Bei Patienten*innen mit Kontrastmittelallergie oder einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz stellt die intraarterielle CO₂ Angiographie eine Alternative zu den radiologischen Verfahren mit Kontrastmittelapplikation dar. (34)

1.4.8 Flussvermittelte Vasodilatation (FMD)

Die FMD wird routinemäßig nicht als diagnostisches Mittel in der pAVK-Abklärung eingesetzt, hat jedoch international einen wissenschaftlichen Stellenwert zur nicht-

invasiven Messung der Endothelfunktion. In der Frühphase der Pathogenese der Atherosklerose kommt es zu einer Dysfunktion des Endothels, welche sich aufgrund einer verminderten Ausschüttung von NO aus den endothelialen Zellen klinisch als eine Dysfunktion der endothelabhängigen Vasodilatation präsentiert. Um die FMD zu messen, wird die A. brachialis der dominanten Hand mittels hochauflösenden Ultraschalls in der Ellenbeuge longitudinal im B-Mode eingestellt. In einem ersten Schritt wird der Durchmesser der Arterie ausgemessen. Darauffolgend wird mit Hilfe einer am Oberarm angebrachten Blutdruckmanschette eine Stauung erzeugt, welche über dem systolischen Blutdruck liegen sollte. Als Richtwert kann ein Aufpumpen der Manschette auf etwa 250 mmHg angegeben werden. Somit wirken Scherkräfte auf das Endothel, wodurch eine NO-Freisetzung und dadurch eine Vasodilatation herbeigeführt werden. Die Blutdruckmanschette wird nach einem definierten Zeitraum abgelassen und der Durchmesser der Arterie erneut gemessen. Anhand dieser erhobenen Parameter kann die FMD mit folgender Formel berechnet werden: $[(\text{Hyperämiedurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser}) / \text{Ausgangsdurchmesser}] * 100$. (47) Somit ergibt sich ein Prozentsatz, der das Ausmaß der Vasodilatation widerspiegeln soll. Allgemeingültige Normwerte der FMD sind nicht publiziert. Die FMD-Messung wird von zahlreichen Faktoren wie z.B. Tageszeit, Temperatur, Einnahme von vasoaktiven Medikamenten, Genussmittelkonsum (Kaffee, Tee, Nikotin) und vom Menstruationszyklus beeinflusst. Durch Anwendung eines standardisierten Untersuchungsablaufs wird versucht, Verfälschungen durch diese Einflussfaktoren so gering wie möglich zu halten. (47)

1.4.9 Nitro-medierte Dilatation (NMD)

Ein weiterer Parameter, um die Funktion bzw. die Dysfunktion der Arterien darzustellen ist die NMD. Auch sie ist nicht routinemäßig als diagnostisches Mittel zur Abklärung einer pAVK in Verwendung, hat jedoch international auf wissenschaftlicher Ebene einen gerechtfertigten Stellenwert zur Objektivierung von arteriellen Wandveränderungen. Üblicherweise werden die FMD und die NMD gemeinsam erhoben. Wie oben beschrieben, kann mit Hilfe der FMD die Endothelfunktion nicht-invasiv gemessen werden. Mit Hilfe der NMD kann die Funktion der glatten Muskulatur innerhalb der Arterienwand nicht-invasiv ermittelt werden. Die NMD spiegelt somit im Unterschied zur FMD die Endothel-unabhängige Vasodilatation wider. Um die NMD zu messen, wird analog und im Anschluss zur Messung der FMD, die A. brachialis der dominanten Hand mittels

hochauflösenden Ultraschalls in der Ellenbeuge longitudinal im B-Mode eingestellt und der Durchmesser der Arterie ausgemessen. Anschließend erfolgt die sublinguale Applikation des Nitroglycerins und der Durchmesser der A. brachialis wird kontinuierlich gemessen, bis dieser ein Plateau erreicht. Mit Hilfe dieser zwei Werte wird mit folgender Formel: $[(\text{maximal Durchmesser nach Nitro-Applikation-Ausgangsdurchmesser}) / \text{Ausgangsdurchmesser}] * 100$ die NMD in Prozent berechnet. (48,49) In der Studie von Kiani et al. und der von Maruhashi et al. konnte aufgezeigt werden, dass Patient*innen mit einer pAVK eine verringerte NMD aufweisen als Patient*innen ohne pAVK und dass der Schweregrad der pAVK ebenfalls einen Einfluss auf die Höhe der NMD hat. Demzufolge konnte bei Patient*innen mit CLTI eine niedrigere NMD als bei Patient*innen ohne CLTI objektiviert werden. (50,51)

1.5 Differentialdiagnosen

Einige Differentialdiagnosen müssen bei Verdacht auf Vorliegen einer pAVK bedacht werden. Die häufigste Differentialdiagnose zur pAVK sind muskuloskeletale Erkrankungen. Eine Abgrenzung hierzu kann durch eine exakte Anamneseerhebung gelingen. Tritt eine Besserung der Beschwerden im Sitzen bzw. bei Flexion der Lumbalregion auf, sollte dies ein Indikator für lumbale Ursachen sein. Können die Beschwerden durch eine Examination des Knies oder der Hüfte provoziert werden, könnte die Ursache der Beschwerden im Bereich des Knies oder der Hüfte angesiedelt sein. Seltener Differentialdiagnosen beinhalten das popliteale Entrapment Syndrom (vordergründig bei athletischen Patienten*innen), die Thromboangiitis obliterans (vordergründig bei jüngeren Männern mit starker Raucheranamnese), die zystische Adventitiadegeneration (bei jungen Patienten*innen ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren) und eine persistierende Ischiasarterie. (34,52)

1.6 Therapie

Die Therapie der pAVK umfasst mehrere Ansatzpunkte, welche sowohl eine Symptomreduktion bzw. -freiheit als auch eine Reduktion der kardiovaskulären Risiken anstreben. Primäres Ziel sollte die Therapie der Atherosklerose, welche eine Erkrankung des gesamten kardiovaskulären Systems darstellt, sein. Patient*innen mit pAVK zeichnen sich demzufolge auch durch ein erhöhtes Risiko für das gesamte Spektrum kardiovaskulärer Erkrankungen und Ereignisse aus. Um diese anderen Manifestationen der Atherosklerose bei der Behandlung der pAVK nicht außer Acht zu lassen, sind Major

adverse cardiac events (MACE) häufig ein weiterer Endpunkt in Studien (neben Offenheitsraten der intervenierten Gefäße, Lebensqualität, schmerzfreier Gehstrecke etc.) und fassen schwere kardiale Komplikationen wie beispielsweise einen nicht tödlichen Myokardinfarkt (MI), einen kardial bedingten Tod oder eine Hospitalisation im Zuge einer Herzinsuffizienz unter einem Begriff zusammen. Demzufolge reicht die Therapie der pAVK von einer Lifestyleänderung über die Optimierung des kardiovaskulären Risikoprofils und Sekundärprophylaxe mit Thrombozytenaggregationshemmern bis hin zu endovaskulären Eingriffen und Bypassoperationen. Die Minor- oder Majoramputation an der betroffenen Extremität gilt als Ultima Ratio. (8)

Additive Therapiemaßnahmen der CLTI sind eine adäquate und ausreichende analgetische Therapie, ein qualifiziertes Wundmanagement und die Therapie von Infektionen. Das Wundmanagement reicht vom Débridement von nekrotischem Material bis hin zu orthopädischem Schuhwerk. Besteht eine Infektion, muss diese mit einer Antibiotogramm-gerechten Antibiose therapiert werden. (8)

1.6.1 Kardiovaskuläre Risikoreduktion: Nicht-medikamentöse Therapie

Unter dem Begriff der nicht-medikamentösen Therapie werden vier Teilaspekte mit dem Ziel der Risikofaktorenreduktion zusammengefasst. Es handelt sich hier um einen Rauchstopp bei bestehendem Nikotinabusus, regelmäßige körperliche Aktivität, eine ausgewogene, gesunde Ernährung und bei bestehender Adipositas einen nachhaltigen Gewichtsverlust. Ziel ist die Senkung des individuellen, kardiovaskulären Risikos des*der Patienten*in. (29)

Schon Bullen C. wies 2008 in einem Expertenreview auf die Dringlichkeit eines sofortigen Rauchstopps bei chronischen Nikotinabusus hin, um das kardiovaskuläre Risiko und die Mortalität zu senken. Hierzu stehen Unterstützungsmöglichkeiten wie Gruppentreffen und Beratung sowie auf dem medikamentösen Bereich auch Nikotinplaster zur Verfügung. (53)

Hinsichtlich regelmäßiger körperlicher Aktivität sollten Patient*innen in Bezug auf das Durchhaltevermögen zu einem Sport motiviert werden, welcher Freude bereitet und leicht in den individuellen Tagesablauf integriert werden kann. (29) Die Empfehlung lautet hierbei 150 Minuten Sport in moderater Intensität oder 75 Minuten Sport mit hoher

Intensität pro Woche. Im Fall der moderaten Intensität sollten die 150 Minuten pro Woche auf mehr als fünf Tage aufgeteilt werden und pro Tag zumindest 30 Minuten betragen. Bei Betätigung mit hoher Intensität sollten zumindest 20 Minuten pro Tag an mehr als drei Tagen pro Woche absolviert werden. (54)

Ein weiterer Eckpfeiler ist eine gesunde und ausgewogene Ernährung. Hierzu gibt es eine ausführliche Erläuterung in der ESC-Leitlinie aus 2021 zur Senkung des kardiovaskulären Risikos. (55) Die mediterrane Diät trifft diese Empfehlungen am ehesten. In Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch diese Ernährungsform das kardiovaskuläre Risiko signifikant gesenkt werden kann. (56)

In den letzten Jahrzehnten nahm der Body-Mass-Index (BMI) der Weltbevölkerung kontinuierlich zu. Der BMI ist zwar kein optimaler Parameter zur Definition einer Adipositas, findet in der klinischen Praxis aufgrund der Praktikabilität jedoch häufig Anwendung. Mögliche Folgen des Übergewichts sind mitunter ein erhöhter Blutdruck und eine Insulinresistenz sowie ein erhöhtes Risiko für sämtliche kardiovaskuläre Ereignisse. (29) Ein optimaler BMI sollte zwischen 20-25 kg/m² liegen. Die Gesamtmortalität ist laut einer Studie aus 2010 von Berington de Gonzales et al. am geringsten bei einem BMI zwischen 20 und 24,9 kg/m². (57) Sinkt der BMI unter 20 kg/m² ab, nimmt die Gesamtmortalität ebenso zu wie bei pathologisch erhöhtem BMI. Standardtherapien, die dem Übergewicht entgegenwirken sollen, sind ungemein bekannt und umfassen Diäten, körperliche Aktivität und Verhaltensmodifikation, welche aber für eine dauerhafte Anwendung nicht immer praktikabel sind. Alternativen hierzu können die bariatrische Operation und eine medikamentöse Therapie mit Orlistat darstellen. (29)

1.6.2 Kardiovaskuläre Risikoreduktion: Medikamentöse Therapie

Dyslipidämien sind mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert. Eine besondere Bedeutung kommt im Management der kardiovaskulären Risikofaktoren dem LDL-Cholesterinwert zu, da dieser eine thrombogene Wirkung innehat. Das LDL-Cholesterin sollte gemäß aktuellen Empfehlungen bei Patient*innen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, wie bei pAVK, zumindest unter 55 mg/dl bzw. unter 1,4 mmol/L und um zumindest 50% des Ausgangswertes gesenkt werden. Bei dieser Patient*innenpopulation mit höchstem kardiovaskulärem Risiko kann bei

kardiovaskulärem Rezidivereignis innerhalb von 2 Jahren nach dem Letztereignis eine weitere Senkung auf unter 40 mmol/l bzw. unter 1,0 mmol/L erfolgen. (26,55) Die medikamentöse Therapie der ersten Wahl zur Reduktion des LDL-Cholesterinwertes stellen Statine dar. In Studien konnte durch Statintherapie eine Reduktion der Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen werden. (58,59) Auszüge aus dem REACH-Register attestieren der Statintherapie bei pAVK-Patienten*innen eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 17% und eine Reduktion von Ereignissen der Extremitäten (z.B. Verschlechterung der pAVK-Symptome, Revaskularisation und Amputation) um 18%. (60) Als Zweitlinientherapie bei Nichterreichen des LDL-Zielcholesterins ist die Kombination von Statinen mit Ezetemib angezeigt. (8)

Hinsichtlich der Optimierung des Risikofaktors der arteriellen Hypertonie soll ein Ziel-Blutdruck von zumindest unter 140/90 mmHg gemäß der aktuellen ESC-Leitlinie erreicht werden, da die Reduktion des systolischen Blutdruckwertes nachweislich zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen führt. (61,62) Zur medikamentösen Blutdrucksenkung können Diuretika, Kalziumantagonisten, Angiotensin Converting Enzym (ACE)-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker eingesetzt werden. Gestartet werden sollte primär mit einer medikamentösen Monotherapie in Kombination mit Lifestyle-modifizierenden Maßnahmen, in weiterer Folge können auch Kombinationstherapien bei insuffizienter Blutdrucksenkung zum Einsatz kommen. (62) Auch Beta-Blocker können zur Blutdrucktherapie bei Patienten*innen mit pAVK verschrieben werden, da es nachweislich keine negative Beeinflussung in Hinblick auf die Gehstrecke oder die Perfusionsverhältnisse gibt. (63) Die HOPE-Studie und die ONTARGET-Studie kamen zu dem Ergebnis, dass ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker bei Patienten*innen mit pAVK generell sowie auch bei CLTI kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduzieren. (64,65)

Die ESC-Leitlinie 2017 empfiehlt zur Sekundärprävention bei pAVK eine thrombozytenaggregationshemmende Monotherapie mit Clopidogrel oder Aspirin bei symptomatischen Patienten*innen mit pAVK. (8) Eine plättchenhemmende Therapie bei asymptomatischen Patienten*innen, entsprechend einem Stadium I der Fontaine-Klassifikation, hat keinen signifikanten Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse und ist demzufolge bei nicht anderweitig bestehender Indikation zur Thrombozytenfunktionshemmung nicht empfohlen. Bezogen auf Patient*innen mit pAVK im Stadium 2 nach Fontaine senkt Aspirin das Risiko für einen MI signifikant, jedoch nicht

das Risiko für Schlaganfälle und die kardiovaskuläre Mortalität im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe. (66) Im gleichen Patient*innenkollektiv kann im Vergleich zwischen Clopidogrel und Aspirin nachgewiesen werden, dass Clopidogrel die Gesamtmortalität, das Risiko für non-fatal MI und das Risiko für zusammengesetzte kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, non-fatal MI und Schlaganfall) signifikant senkt (CAPRIE-Studie). (67) Eine duale plättchenhemmende Therapie ist einer Monotherapie in der Langzeitprophylaxe nicht überlegen. (8) Die CHARISMA-Trial Studie kam zu dem Schluss, dass eine duale plättchenhemmende Therapie zwar das Risiko für einen MI und eine Hospitalisation aufgrund von ischämischen Ereignissen reduziert, zugleich jedoch das Risiko für Blutungsereignisse, wenn auch nicht für fatale und schwere Blutungen, im Vergleich zu einer Aspirin-Monotherapie ansteigt. (68)

1.6.3 Bewegungstherapie (Gehtraining)

Ein Cochrane-Review zeigt, dass Bewegungstherapien zu einer Verlängerung der schmerzfreien und der insgesamt möglichen Wegstrecke führen, wodurch sich auch eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität für Patient*innen mit Claudicatio intermittens ermitteln lässt. Die schmerzfreie Wegstrecke verlängerte sich im Mittel um 82 Meter, die absolute Wegstrecke um 120 Meter. Ein Einfluss auf den ABI, die Amputationsrate und die Mortalität konnte nicht festgestellt werden. (69) Supervidierte Bewegungstherapien weisen anhand der vorliegenden Studienergebnisse einen besseren Outcome im Vergleich zu Bewegungstherapien ohne Supervision auf. In einer Gruppe mit supervidiertem Gehtraining konnte eine Verlängerung der Wegstrecke um 180 Meter objektiviert werden. Im zugrundeliegenden Review betrug der Beobachtungszeitraum 6 Wochen bis 12 Monate. Der positive Effekt auf die Wegstrecke war in der supervidierten Gruppe nach 12 Monaten gewahrt. (70) Liegt eine CLTI vor, ist eine Bewegungstherapie zunächst kontraindiziert, kann jedoch nach erfolgreicher Revaskularisation reevaluiert werden. Optimale Ergebnisse können grundsätzlich durch eine Kombination aus Revaskularisation und Gehtraining erzielt werden. (71)

1.6.4 Pharmakologische Therapien mit Einfluss auf die Wegstrecke

Einige Medikamente, die zur Reduktion des generellen kardiovaskulären Risikos eingesetzt werden, haben additiv einen positiven Effekt auf die Wegstrecke und die

Beinfunktion. Vordergründig sind hier blutdrucksenkende Medikamente, vor allem Verapamil, Statine aber auch Prostaglandine (I2 und E1) (72,73,74) zu nennen. Prostaglandine und Statine führen zu einer moderaten Wegstreckenverlängerung. (75)

1.6.5 Revaskularisation

Die etablierte Standardmethode zur endovaskulären Revaskularisation ist die perkutane transluminale Ballonangioplastie (PTA). Wird alleinig mit der Ballon-Angioplastie ein insuffizientes Ergebnis erzielt (flusslimitierende Dissektion oder Stenoseresiduen), kann in Abhängigkeit der Morphologie sowie der Lokalisation der Läsion ein Stent gesetzt werden. Ein großes Problem stellen In-Stent Re-Stenosen dar, da diese komplex zu therapieren sind. Seit einiger Zeit stehen auch sogenannte „Drug-eluting“ Ballone und Stents zur Verfügung. An ihrer Oberfläche weisen sie eine Medikamentenbeschichtung auf, welche einer neointimalen Hyperplasie entgegenwirken soll. Die Beschichtung erfolgt überwiegend mit der antiproliferativen Substanz Paclitaxel, welche ursprünglich in der Therapie von Malignomerkrankungen eingesetzt wurde. Seltener eingesetzt zur Revaskularisation werden Atherektomie-Instrumente. Das Spektrum an modernen Technologien zur endovaskulären Behandlung ist stetig wachsend und umfasst aktuell mitunter die Etablierung von Lithoplastiesystemen, Mikrostroms (e.g. STAND-Trial – Studie mit heutigem Datum noch in Durchführung/nicht abgeschlossen) und Spezial-Ballonen (Cutting-/Scoring Ballone). (76,77) Der endovaskulären Revaskularisation kann eine operative Revaskularisation gegenübergestellt werden. Die operative Revaskularisation kann als offener oder als Hybrideingriff in Verbindung mit einer endovaskulären Intervention durchgeführt werden. Welche Therapievariante zur Revaskularisation gewählt wird, muss anhand der patient*innen-spezifischen Charakteristika und optimalerweise auch interdisziplinär entschieden werden. (8,34)

1.6.5.1 Revaskularisation bei CLTI

Bei Patient*innen mit CLTI sollte der endovaskulären Therapieoption aufgrund der rapiden wissens- und technologischen Fortschritte in den letzten Jahren gegenüber der offen-chirurgischen Alternative Vorzug gegeben werden. (78,79) Zwei Studien, die diese unterschiedlichen Therapieansätze miteinander vergleichen, sind momentan in der Durchführungs-/Beobachtungsphase und sind mit heutigem Datum noch nicht publiziert. Es handelt sich hierbei zum einen um den BEST-CLI Trial und zum anderen um den BASIL-2 Trial. Letzterer ist der Nachfolger des BASIL Trials, der einen Vergleich

zwischen den Behandlungen gezogen hat. (8) Unabhängig davon, welche Revaskularisationsmethode gewählt wurde, waren die Mortalität und die Amputationsrate im BASIL Trial hoch und nur etwas mehr als 1/3 der Studienteilnehmer*innen erreichte den primären Endpunkt (keine Amputation nach 2 Jahren) und weniger als 50% waren am Ende des Beobachtungszeitraumes noch am Leben. Zwischen dem endovaskulären Therapievorgehen und der Bypassoperation gab es in dieser Studie hinsichtlich der beiden Endpunkte Mortalität und amputationsfreies Überleben keinen signifikanten Unterschied. (80) Die optimale Behandlungsstrategie zur Revaskularisierung wird mitunter auch anhand der Lokalisation der Gefäßobstruktion bestimmt. Die aorto-iliakale arterielle Erkrankung tritt selten nur lokalisiert auf und häufig sind im distalen Verlauf weitere atherosklerotische Läsionen anzufinden. (8) Die Sicherheit und der Nutzen einer Stentimplantation in dieser anatomischen Lokalisation konnte in mehreren Studien aufgezeigt werden. (79) Femoropopliteale Erkrankungen gehen ebenso selten mit isolierten Läsionen in diesem Gefäßsegment einher, sodass häufig eine Kombination mit Läsionen der aorto-iliakalen Achse sowie der Unterschenkelarterien vorliegt. (8) Aufgrund des hohen Bewegungsumfanges des Knies sind Stents in der A. poplitea sowie auch in der A. femoralis communis Torsionen, Kompressionen und Verlängerung ausgesetzt, wodurch ein erhöhtes Komplikationsrisiko mitunter durch Stentbrüche und Stentokklusionen besteht. Die Inzidenz für Stentbrüche in diesen sogenannten Bewegungssegmenten wird laut vorliegender Studiendaten sehr variabel von 2 bis zu 65% angegeben. Die Implantation eines Stents in ein Bewegungssegment gilt bestmöglich zu vermeiden. (79) Ausgedehnte infra-popliteale Läsionen sind häufig bei Patient*innen mit Diabetes mellitus anzufinden. Meist treten auch diese Läsionen wiederum nicht isoliert im Unterschenkel auf, sondern es finden sich auch Stenosen/Okklusionen in proximal gelegenen Gefäßabschnitten der Becken- und Beinarterien. (8) Grundsätzlich muss im Rahmen der Therapieplanung bedacht werden, dass bei endovaskulären Eingriffen mit einer Standard-Angioplastie Re-Stenosen auftreten können. Das Risiko von Re-Stenosen und damit einhergehenden Re-Interventionen soll anhand des Einsatzes moderner Technologie sowie auch durch Risikofaktorenmanagement und Sekundärprophylaxe optimal reduziert werden. (79)

1.6.1 Thrombozytenaggregationshemmung nach endovaskulären Eingriffen

Anschließend an einen endovaskulären Eingriff empfehlen die aktuellen Leitlinien eine zumindest einmonatige duale Thrombozytenaggregationshemmung und anschließend eine dauerhafte Monotherapie mit einem Thrombozytenaggregationshemmer. Die duale Therapie der Wahl ist die Kombination von Clopidogrel und Aspirin. Analog dazu können bei der Monotherapie Clopidogrel oder Aspirin eingesetzt werden. Die Etablierung einer alleinigen therapeutischen Antikoagulation führt im Vergleich zur alleinigen Thrombozytenfunktionshemmung nicht zu einer verbesserten Durchgängigkeit der Gefäße, jedoch erhöht sich das Risiko für Blutungen signifikant und ist deshalb nicht empfohlen. (81) Einen modernen Therapieansatz für ein Hochrisikokollektiv stellt die duale antithrombotische Therapie in Form einer Kombination aus Aspirin mit dem direkten oralen Antikoagulanz Rivaroxaban in der „vascular dose“ dar, welche sowohl postinterventionell als auch als dauerhafte Therapie verabreicht werden kann. (82,83)

1.6.2 Amputation

Ziel der Amputation ist die vollständige Resektion von nekrotischem Gewebe und das Ermöglichen einer guten und adäquaten Wundheilung. Unterschieden wird zwischen Minor Amputationen, welche bis zum Vorfuß reichen, und Major Amputationen, worunter Amputationen auf Höhe des Unter- oder Oberschenkels zusammengefasst sind. Major Amputationen gelten als letzte Option bei Vorliegen von ausgedehnten Nekrosen oder Gangränen, um generalisierte Komplikationen und das weitere Fortschreiten zu verhindern. In Abhängigkeit des Lokalbefundes kann auch nach einem endovaskulären Eingriff eine Amputation ergänzend erforderlich sein. (8)

2 Methoden

2.1 Hypothese

Die häufigste Ursache der pAVK stellt die Atherosklerose dar. (7,14) In der pathophysiologischen Entstehung der Atherosklerose stellt die Endotheldysfunktion einen der ersten gestörten Mechanismen bzw. Manifestationen dar. (5) Diese Dysfunktion kann mittels FMD nicht-invasiv dargestellt werden. (47) Die endovaskulären Eingriffe, respektive PTA und Stent-Implantation, stellen wichtige und auch häufige Therapien dar, um eine pAVK vor allem bei Patient*innen mit CLTI zu behandeln. (79) Somit soll die Frage untersucht werden, welchen Einfluss endovaskuläre Interventionen bei Patient*innen mit pAVK und vordergründig im Stadium einer CLTI auf diese frühe Manifestation der Atherosklerose haben. Hierfür wird die Veränderung der FMD nach einem endovaskulären Eingriff als Hauptparameter und stellvertretend für die Endothelfunktion definiert. Als Nullhypothese wird angenommen, dass ein endovaskulärer Eingriff zu keiner Veränderung der FMD führt. Weiters soll betrachtet werden, welchen Einfluss endovaskuläre Interventionen generell auf die Krankheitslast einer systemischen Atherosklerose bei pAVK Patient*innen haben. Hierzu werden als Nebenparameter die NMD, der ABI, die Intima-Media-Dicke (IMD) und die sonographischen Offenheitsraten definiert. Auch hier wird im Sinne einer Nullhypothese davon ausgegangen, dass ein endovaskulärer Eingriff keinen Einfluss auf die Nebenparameter hat.

2.2 Studiendesign

Die Grundlage der vorliegenden Diplomarbeit bilden Daten, welche an 120 Patient*innen im Rahmen der prospektiven, randomisierten, monozentrischen Studie „Perkutane transluminale Ballonangioplastie (PTA) vs. Primäres Stenting der infrapoplitealen Gefäße bei kritischer Extremitätenischämie unter Verwendung eines Nitinol Stents“ an der klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz im Zeitraum von 2005 bis 2006 erhoben wurden. Die Patient*innen wurden in zwei Gruppen unterteilt, wobei die eine Gruppe eine Therapie mittels PTA und die zweite Gruppe eine primäre Stentimplantation mit einem Nitinol-Stent erhielt. In der PTA-Gruppe erfolgte eine Bailout-Stentimplantation nur nach frustraner primärer PTA, definiert durch persistierende hochgradig kalzifizierte Plaques mit Restenose oder langstreckiger Dissektionen. Die stratifizierte und geblockte Randomisierung erfolgte mit Hilfe einer computergenerierten

Liste. Durch die Verwendung von versiegelten Umschlägen wurde eine Verblindung sichergestellt. Die Randomisierung erfolgte direkt nach erfolgter Rekanalisation der Zielläsion mit dem Führungsdraht.

2.3 Studienpopulation

Statistische Berechnungen hinsichtlich der Studienpopulation ergaben, dass 110 Patient*innen ausgewertet werden müssen, um eine Non-Inferiority des Nitinol-Stents im Vergleich zur primären Ballondilatation zu untersuchen. Eine Ausfallsrate von 10% der initial eingeschlossenen Patient*innen im Laufe der Studie wurde miteingerechnet, sodass 120 Patient*innen rekrutiert werden mussten. Einschlusskriterien waren eine kritische Extremitätenischämie (Rutherford Kategorie 4-6), Okklusionen und Stenosen der cruralen arteriellen Gefäße, die Darstellung des Zielgefäßes bis an den Vorfuß, ein Mindestalter von 18 Jahren, eine Lebenserwartung von mehr als 12 Monaten, sowie das Vorliegen einer unterzeichneten schriftlichen Einverständniserklärung. Zu den Ausschlusskriterien zählten: ein endovaskulärer Eingriff am arteriellen Zielgefäß innerhalb der letzten drei Monaten, eine vor auszusehende oder geplante Amputation in den nächsten drei Monaten, eine Verweigerung der Einverständniserklärung, eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber Heparin und Aspirin, Schwangerschaft, eine aktive Blutung oder ein vorliegendes hohes Blutungsrisiko und die Teilnahme an einer anderen Studie.

2.4 Studienintervention

Bei den Interventionen wurde ein antegrader Zugang von der Leiste aus gewählt. Nach erfolgreicher intraarterieller Punktion der A. femoralis communis wurde perkutan eine fünf French Schleuse in die Arterie gelegt. Jedem*r Patient*in wurden 3000 internationale Einheiten (IE) unfraktioniertes Heparin intraarteriell verabreicht. Nach erfolgreicher Rekanalisation der Zielläsion mit dem Führungsdraht erfolgte die Randomisierung der Patient*innen. Eine Angiographie wurde im Rahmen des Eingriffs vor sowie nach der PTA bzw. Stentimplantation in mindestens zwei Ebenen mit einem Winkelunterschied von 30° angefertigt.

Für die PTA wurden Standard-Ballone eingesetzt, deren Durchmesser so groß wie der Durchmesser des Gefäßes proximal der zu behandelnden Läsion war. Beim verwendeten Stent handelte es sich um einen karbonbeschichteten, Ballon-expandierbaren Nitinol-Stent (Motion Explorer von Biotronik) mit einem Durchmesser von 3 mm. Der Stent wurde so

platziert, dass sowohl 5 mm proximal als auch distal der Läsion abgedeckt wurden. Zur Nachdilatation wurde ein Ballon exakt in der Länge des Stents gewählt.

Um die Lokalisation der behandelten Läsion wieder aufzufinden und damit eine Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, wurde ein Maßband verwendet. Im Rahmen der Intervention wurde dieses direkt am Kniegelenksspalt platziert und nach distal bis zum oberen Knöchelende ausgerollt.

Eine medikamentöse Begleittherapie wurde bei allen Teilnehmer*innen eingeleitet. Jeder*e Patient*in erhielt 40 mg Enoxaparin subkutan nach der Intervention und darauffolgend alle 12 Stunden für den Zeitrahmen von 48 Stunden. Ebenso wurde bei jedem*r Patient*in eine Sekundärprophylaxe mit Aspirin 100 mg täglich und Clopidogrel 75 mg täglich für drei Monate etabliert. Angeschlossen an diese duale Therapie wurde eine Monotherapie mit Aspirin 100 mg als Langzeitprophylaxe. Im Falle einer bestehenden Indikation zur Antikoagulation wie z.B. bei Vorhofflimmerarrhythmie wurde stattdessen eine orale Antikoagulation in Kombination mit einem Thrombozytenfunktionshemmer (Clopidogrel) als Sekundärprophylaxe eingesetzt. Bei Patient*innen ohne vorangegangene thrombozytenaggregationshemmende Therapie wurde eine Aufsättigungsdosis, eine sogenannte „Loading Dose“, mit Clopidogrel 300 mg verabreicht.

2.5 Studienvisiten

Im Rahmen der Studie wurden zu genau definierten Zeitpunkten die zu erhebenden Parameter gemessen und dokumentiert. Die Basisuntersuchung erfolgte bis maximal 28 Tage vor der Intervention. Follow-up Visiten wurden an Tag 1, Tag 2, sowie 3 Monate, 6 Monate und 12 Monate nach dem Eingriff durchgeführt.

In die Datenerhebung inkludiert wurden folgende Parameter: Geschlecht, Alter zum Interventionszeitpunkt, klinisches Stadium (Rutherford Kategorie und Fontaine Stadium), Interventionsgebiet und Interventionsmethode. Der basale Längsdurchmesser (in cm) der A. brachialis, der postischämische Längsdurchmesser (in cm) der A. brachialis, der basale Längsdurchmesser der A. brachialis nach Ablassen der Blutdruckmanschette (in cm), der Post-Nitro-Längsdurchmesser (in cm) der A. brachialis, die FMD (in Prozent), die NMD (in Prozent), der ABI sowie die IMD der A. brachialis und der A. carotis communis (ACC) rechts und links (in cm) wurden zum Baseline-Zeitpunkt an Tag 1, Tag 2 sowie 3 Monate und 6 Monate nach der endovaskulären Intervention erhoben. Die FKDS wurde zum

Baseline-Zeitpunkt und im Rahmen des Follow Up II 3 Monate postinterventionell und des Follow Up III 6 Monate postinterventionell erhoben.

Als crurale Arterien bzw. infrapopliteale Gefäße wurde im Sinne einer Below-the-knee (BTK) Intervention das distale Segment der A. poplitea, der Truncus tibiofibularis, die A. tibialis anterior, die A. tibialis posterior und die A. fibularis definiert.

Die Berechnung der FMD erfolgte anhand folgender Formel: $[(\text{postischämischer Längsdurchmesser} - \text{basaler Längsdurchmesser}) / \text{basaler Längsdurchmesser}] * 100$. Die NMD wurde mit nachfolgender Formel berechnet: $[(\text{Post-Nitro-Längsdurchmesser} - \text{basaler Längsdurchmesser}) / \text{basaler Längsdurchmesser}] * 100$.

Im Falle der FKDS wurde nur darauf geachtet, ob ein Hinweis auf eine Stenose oder eine Re-Okklusion der Unterschenkelarterien vorlag. Die Oberschenkelarterien wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Lag eine Stenose bzw. Okklusion in mehreren Unterschenkelarterien vor, so wurde auf jene Arterie Bezug genommen, an der die Intervention stattfand.

Die erhobenen Daten wurden direkt in einer Microsoft Excel Tabelle dokumentiert.

2.6 Statistik

Nach Abschluss der Datenerhebung wurde eine Statistik generiert. Die Daten aus der Microsoft Excel Tabelle wurden in das Statistikprogramm SPSS übertragen. Im ersten Schritt wurde eine deskriptive Statistik zu den Patient*innencharakteristika wie z.B. Alter bei erfolgter Intervention sowie zu weiteren Parametern an unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten erstellt. Aufgrund einer unvollständigen Datenerhebung und damit einhergehend fehlenden Daten – Daten lagen entweder für Tag 1 oder Tag 2 vor, aber nie für beide Tage - wurden Tag 1 und Tag 2 zu einem einzigen Erhebungszeitpunkt zusammengefasst. Für die Erstellung der deskriptiven Statistik wurden zuerst alle Daten ungeachtet der Zuordnung zu einer der beiden Therapiegruppen herangezogen, anschließend erfolgte eine Aufteilung in die zwei Gruppen. Im Sinne einer As-treated-Analyse wurden die Patient*innen mit einer Bail-out-Stentimplantation in die Stent-Gruppe zugeordnet. Weiters wurde darauf geachtet, nur Patient*innen mit Interventionen im Bereich der cruralen Arterien den jeweiligen Gruppen zuzuteilen. Bei Patient*innen mit Eingriffen an den Oberschenkel- und aortoiliacalen Arterien erfolgte keine Zuordnung zu den zwei Subgruppen. Als statistische Größen wurden der Median, die 25-, die 75

Perzentile und die Anzahl an gültigen Daten definiert und in Tabellen zusammengefasst. Ebenso wurden Boxplots zur graphischen Darstellung der Daten angefertigt.

Im Fall der FKDS wurde für den Begriff der Stenose eine Verengung angenommen und der Begriff der Okklusion wurde im Sinne eines Totalverschlusses verwendet. Lag eine Verengung innerhalb eines Stents vor, wurde der Begriff der In-stent-Restenose dafür verwendet. Bei Vorliegen einer Verengung im Gebiet der PTA wurde der Begriff Re-Stenose herangezogen.

In weiterer Folge wurde mit Hilfe der Daten eine schließende Statistik erarbeitet. Zur Überprüfung hinsichtlich des Vorliegens einer Normalverteilung der Daten wurde aufgrund der hohen statistischen Power der Shapiro-Wilk-Test angewendet. Als Nullhypothese wurde das Vorliegen einer Normalverteilung angenommen, im Falle eines Wertes $p < 0,05$ wurde die Nullhypothese verworfen und davon ausgegangen, dass keine Normalverteilung vorliegt. Die ausgewählte Nullhypothese, um die Fragen der Diplomarbeit zu klären, war: Zwischen dem Median der Variable zum Baseline-Zeitpunkt und der Variable zum postinterventionellen Zeitpunkt (entweder Tag 1/2, 3 Monate oder 6 Monate postinterventionell) besteht kein signifikanter Unterschied. Als Signifikanzniveau wurde durchgehend ein Wert von 0,05 gewählt. Handelte es sich um zwei verbundene Variablen, die nicht normalverteilt waren, wurde zur Überprüfung der Nullhypothese der Wilcoxon-Vorzeichen Rangsummentest angewandt. Lagen hingegen zwei verbundene Variablen mit Normalverteilung vor, wurde der t-Test für verbundene Stichproben zur Hypothesenüberprüfung ausgewählt. Trat der Fall auf, dass eine Variabel normalverteilt war und eine nicht, wurde zur Prüfung der Hypothese der Wilcoxon-Vorzeichen Rangsummentest herangezogen. Die Voraussetzung für diese statistischen Tests ist jedoch, dass die Daten paarweise vorliegen müssen, das heißt die Daten müssen zu beiden Untersuchungszeitpunkten erhoben worden sein. Nur dann können diese Daten auch zur Berechnung herangezogen werden. Lag ein statistisch signifikanter Unterschied vor, wurde zusätzlich noch die Effektstärke r berechnet. Wurde als Hypothesentest der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummentest eingesetzt, wurde zur Berechnung von r folgende Formel angewandt: $r = z / \sqrt{n}$. Im Fall des t-Test für verbundene Stichproben wurde als Effektmaß das Cohen's d herangezogen ($d = M / SD$). Diese Vorgehensweise wurde bei den Variablen FMD, NMD, ABI, IMD der A. brachialis und der ACC rechts und links eingesetzt. Statistische Berechnungen wurden zunächst am gesamten Patient*innenkollektiv

angewandt, im Anschluss daran erfolgte abermals die Unterteilung in eine PTA- und eine Stent-Gruppe.

Die Literaturrecherche erfolgte mit Hilfe von PubMed®. Hierzu wurden Schlagwörter wie folgt zur Suche angewandt: „peripheral arterial disease“, „critical limb ischemia“, „Stent“, „percutaneous transluminal angioplasty“, „flow mediated dilation“ und „intimal medial thickness“. Eine weitere Quelle, um passende Literatur aufzufinden, waren die aktuell gültigen Guidelines. Zur Darstellung von medizinischem Grundlagenwissen wurden auch medizinische Lehrbücher herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Patient*innencharakteristika der gesamten Studienpopulation

Von 120 Studienteilnehmer*innen konnte von 118 das Alter bei Intervention ermittelt werden. Der Median des Alters bei EVR lag bei 73 [67-81] Jahren, wobei der*die jüngste Teilnehmer*in 41 und der*die älteste Teilnehmer*in 90 Jahre alt war, wodurch sich eine Spannweite von 49 Jahren ergibt (Abbildung 1). 44 der teilnehmenden Patient*innen waren zwischen 70 und 79 Jahre alt. Es wurden 61 Männer (50,8%) und 59 Frauen (49,2%) in die Studie eingeschlossen.

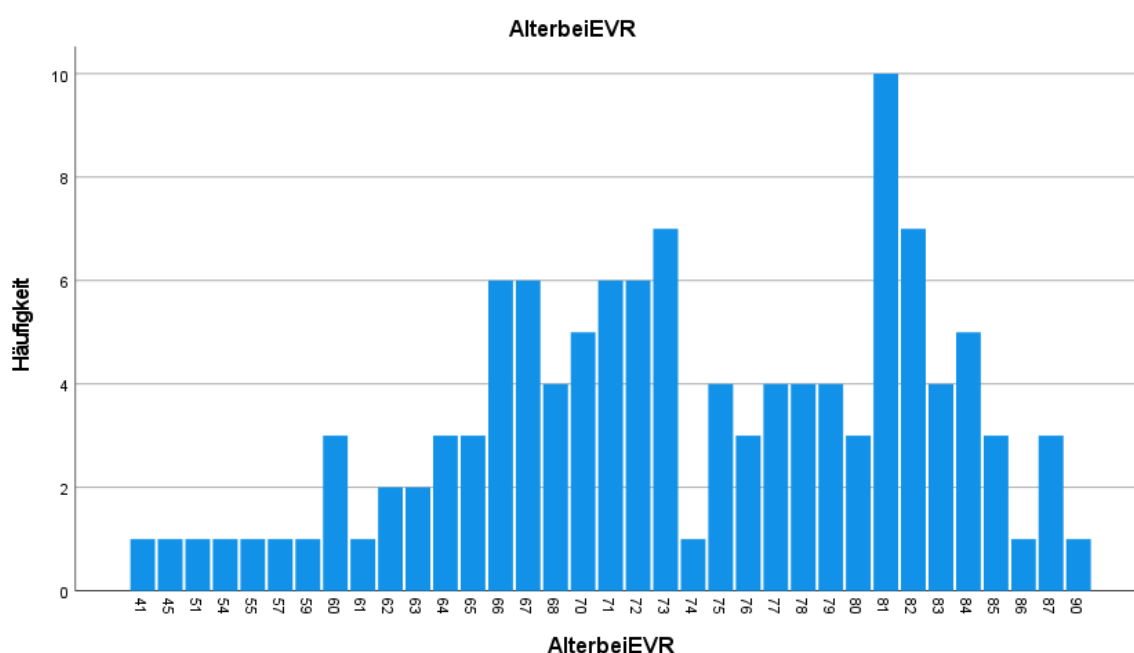


Abbildung 1 – Altersverteilung bei EVR (Gesamtkollektiv)

Bei 67 Teilnehmer*innen (55,8%) erfolgte die Intervention im Bereich der linken unteren Extremität und bei 53 (44,2%) im Bereich der rechten unteren Extremität. 27 Patient*innen (22,5%) wiesen ein pAVK-Stadium gemäß Rutherford Grad 3, weitere 14 (11,7%) einen Grad 4, 41 (34,2%) einen Grad 5 und die restlichen 38 (31,7%) einen Grad 6 auf. Bezogen auf die Stadien nach Fontaine wurden 27 (22,4%) dem Stadium 2b, 14 (11,7%) dem Stadium 3 und 79 (65,8%) dem Stadium 4 zugeordnet. Von den insgesamt zu Beginn 120 rekrutierten Teilnehmer*innen konnte bei 28 (23,3%) weder eine PTA noch eine Stent-Implantation im Rahmen der Studie erfolgen. Präinterventionell wurde bei 3 Patient*innen (2,4%) die EVR abgesagt. Gründe hierfür waren ein zu hohes periinterventionelles Risiko aufgrund von Adipositas, ein starker Anstieg des Troponin Ts und der Notwendigkeit einer

perkutanen transluminale Koronarangioplastie, eine deutliche Beschwerdebesserung (Ulcera abgeheilt) und schwere Komplikationen im Rahmen des letzten Eingriffes. Bei zwei Patient*innen (1,6%) wurde weder eine PTA noch eine Stentimplantation als therapeutische Intervention angewandt, sondern eine Aspiration. Bei 19 Patient*innen (15,8%) wurde isoliert eine DSA durchgeführt. Gründe hierfür waren multiple Verschlüsse der A. femoralis superficialis in Kombination mit fehlenden Originalgefäßen an der unteren Extremität, ein frustraner Rekanalisationsversuch der Unterschenkelarterien (jedoch 1-Gefäßabstrom vorhanden als Versorgung), fehlende Darstellung eines Nativgefäßes am Unterschenkel oder das Fehlen von dilatationswürdigen Obstruktionen. Der häufigste Grund für eine frustrane Rekanalisation waren ausgeprägte Kalzifikationen der Arterienwand. Ein BTK-Eingriff ist bei drei Patient*innen (2,4%) nicht durchgeführt worden, stattdessen erfolgte isoliert eine PTA der Arterien im Oberschenkelbereich. Da die pAVK der Unterschenkelarterien häufig in Kombination mit Läsionen im Bereich des Oberschenkels auftritt, wurde im Rahmen der Intervention additiv und unabhängig von der Behandlung im Rahmen der Studie meist eine PTA oder Stentimplantation auch in der A. femoralis superficialis durchgeführt. Eine alleinige PTA wurde bei 64 Patient*innen (53,3%) im Rahmen der Studie angewandt, bei 28 (23,3%) wurde eine Stentimplantation als Therapie eingesetzt. Bei 7 (5,8%) dieser 28 Teilnehmer*innen mit Stentimplantation war zunächst eine PTA durchgeführt worden, diese zeigte jedoch nicht den optimalen Erfolg und es wurde im Sinne einer Bail-out-Procedure anschließend noch ein Stent implantiert.

Hinsichtlich des Interventionsgebietes ergaben sich die folgenden Werte: Bei 42 Patient*innen (35%) erfolgte eine Intervention im Bereich der A. poplitea, bei 37 (30,8%) im Bereich des Truncus tibiofibularis, bei 35 (29,2%) in der A. tibialis anterior, bei 11 (9,2%) in der A. tibialis posterior und bei 38 (31,7%) in der A. fibularis. Häufig wurde eine Intervention an mehreren unterschiedlichen Arterien notwendig.

3.2 Patient*innencharakteristika der PTA-Gruppe

In dieser Gruppe lag das mediane Alter bei 74 [70-81] Jahren. Die genaue Verteilung der Häufigkeit des Alters bei EVR ist in Abbildung 2 dargestellt. 34 Patient*innen (53,1%) waren männlich und 30 (46,9%) weiblich. Von den 64 Patient*innen der PTA-Gruppe wurde bei 33 (51,6%) eine Intervention im Bereich der linken Extremität und bei 31 (48,4%) der rechten Extremität durchgeführt. 18 Patient*innen (28,1%) wiesen ein pAVK-

Grad 3, 7 (10,9%) einen Grad 4, 19 (29,7%) einen Grad 5 und 20 (31,3%) einen Grad 6 nach Rutherford auf. Hinsichtlich der Stadien nach Fontaine zeigten 18 (28,1%) ein Stadium 2b, 7 (10,9%) ein Stadium 3 und 39 (60,9%) ein Stadium 4 am Beginn der Studie.

Die A. poplitea war bei 33 Patient*innen (51,6%) der PTA-Gruppe das untersuchte Interventionsgebiet, der Truncus tibiofibularis bei 22 (34,4%), die A. tibialis anterior bei 19 (29,7%), die A. tibialis posterior bei 8 (12,5%) und die A. fibularis bei 25 (39,1%).

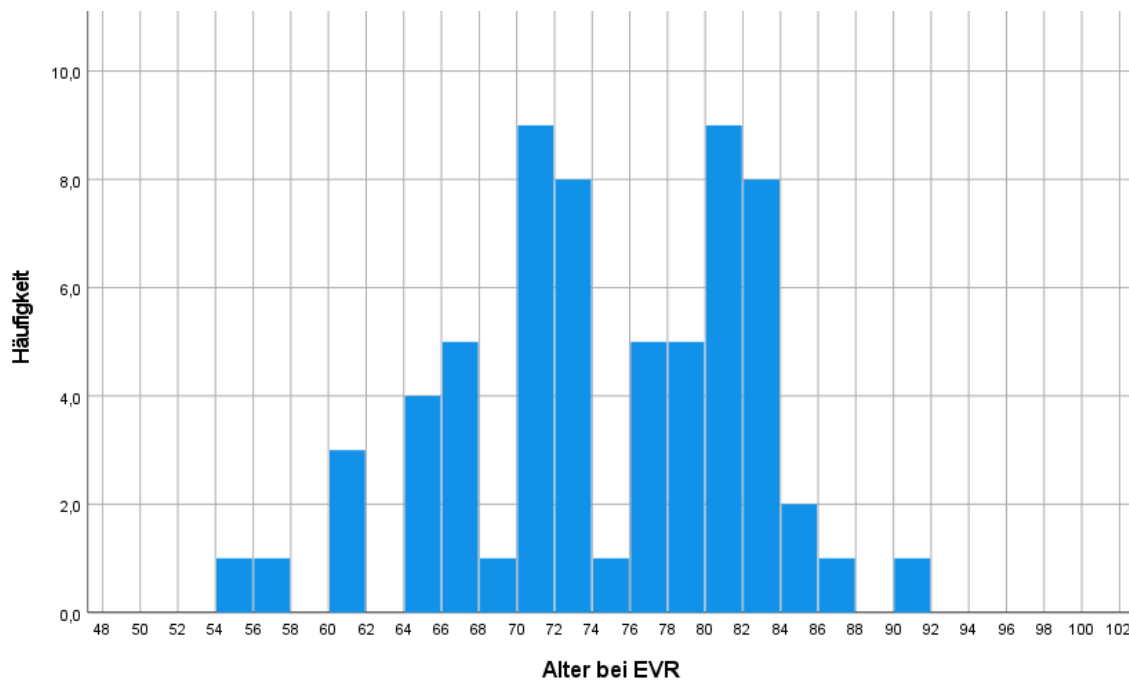


Abbildung 2 – Altersverteilung bei EVR (PTA-Gruppe)

3.3 Patient*innencharakteristika der Stent-Gruppe

Die Stent-Gruppe (inkl. Bail-Out-Procedure) umfasst 28 Patient*innen. Das mediane Alter bei EVR lag bei 72 [63,50-82,75] Jahren. Die Häufigkeitsverteilung des Alters bei EVR in diesem untersuchten Patient*innenkollektiv ist in Abbildung 3 dargestellt. Hinsichtlich des Geschlechts befinden sich in dieser Gruppe 14 Männer (50%) und 14 Frauen (50%). Bei 19 Patient*innen (67,9%) erfolgt die EVR an der linken unteren Extremität und bei 9 (32,1%) an der rechten. 5 Teilnehmer*innen (17,9%) wiesen einen pAVK Grad 3-, 4 (14,3%) einen Grad 4-, 8 (28,6%) einen Grad 5- und 11 (39,3%) einen Grad 6 nach Rutherford auf. Bei 5 Patient*innen (17,9%) konnte ein Stadium 2b-, bei 4 (14,3%) ein Stadium 3- und bei 19 (67,9%) ein Stadium 4 nach Fontaine diagnostiziert werden. Im Bereich der A. poplitea erfolgte bei 9 Teilnehmer*innen (32,1%) eine Intervention. Am häufigsten wurde eine Intervention im Bereich des Truncus tibiofibularis durchgeführt (15

Patient*innen, 53,6%). Die A. tibialis anterior war bei 12 (42,9%) die Lokalisation an der eine EVR notwendig wurde und lediglich bei 2 Patient*innen (7,1%) erfolgte diese an der A. tibialis posterior. Bei 13 Personen (46,4%) der Stent-Gruppe erfolgte die Intervention in der A. fibularis.

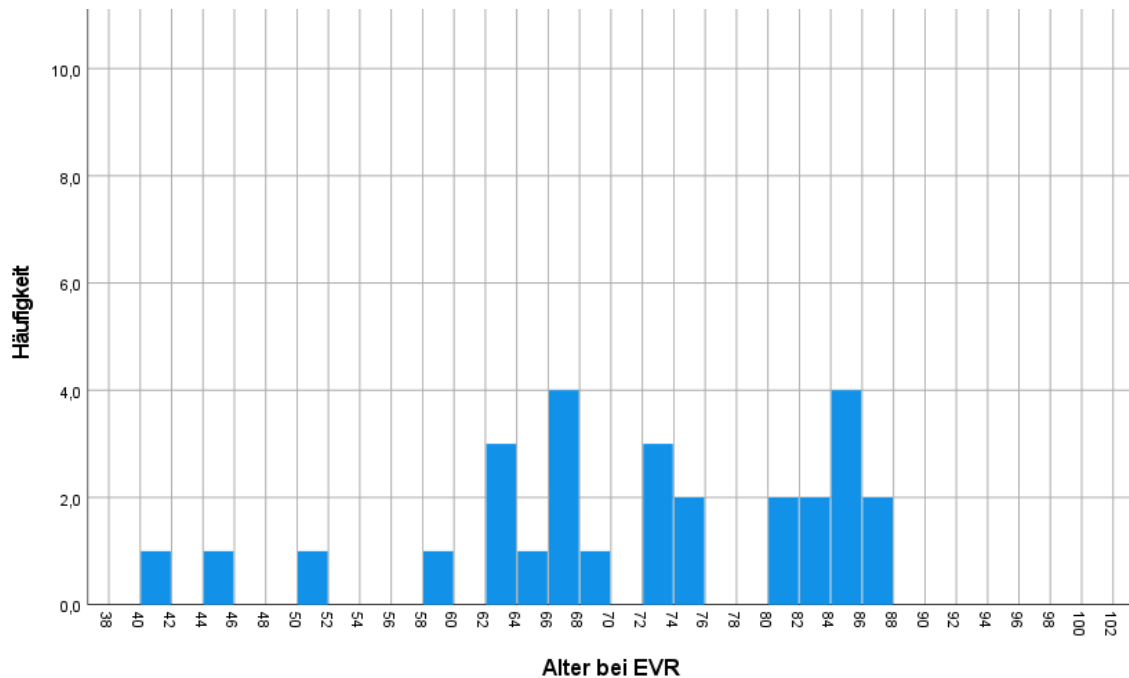


Abbildung 3 – Altersverteilung bei EVR (Stent-Gruppe)

3.4 FMD

Signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollvisiten	Baseline – Follow-Up I	Baseline – Follow-Up II	Baseline – Follow-Up III
FMD (Gesamtkollektiv)	p=0,510 (n=36)	p=0,666 (n=29)	p=0,516 (n=23)
FMD (PTA-Gruppe)	p=0,115 (n=24)	p=0,532 (n=18)	p=0,683 (n=14)
FMD (Stent-Gruppe)	p=0,272 (n=12)	p=0,965 (n=11)	p=0,674 (n=9)

Tabelle 4 – Vergleich Kontrollvisiten (FMD)

Die in den Abbildungen 4-6 dargestellten Entwicklungen wurden auf signifikante Unterschiede zwischen den Beobachtungszeiträumen hin untersucht. In Tabelle 4 sind diese p-Werte zusammengefasst. Die niedrige Anzahl an herangezogenen Daten ergibt sich durch die verwendeten statistischen Tests zur Überprüfung der Hypothese. Wie oben beschrieben, können somit nur paarweise vorliegende Daten zur Berechnung herangezogen werden. Insgesamt zeigt sich vom Baseline-Zeitpunkt ausgehend bis zu den Kontrollvisiten

am Tag 1/2, nach drei und sechs Monaten in keiner der untersuchten Gruppen (Gesamtkollektiv, PTA-Gruppe und Stent-Gruppe) eine signifikante FMD-Änderung.

In der nachfolgenden Tabelle 5 sind die statistischen Parameter der FMD zum Baseline-Zeitpunkt, am Tag 1+2 (Follow-Up I), drei Monate (Follow-Up II) und sechs Monate (Follow-Up III) nach erfolgter Intervention für das Gesamtkollektiv, die PTA-Gruppe und die Stent-Gruppe dargestellt. In der Tabelle lässt sich anhand der Mediane eine leichte Tendenz zu einem Anstieg der FMD über das beobachtete Zeitintervall erkennen. Im Gesamtkollektiv findet sich zwischen dem Beginn und dem Ende der Studie ein Anstieg von 0,35%. In der PTA-Gruppe ist dieser Anstieg mit 0,39% nur geringfügig größer. Bezieht man sich nur auf die Stent-Gruppe fällt der Median der FMD zum Zeitpunkt des Follow-Ups III jedoch hinter den Baseline-Wert ab und somit besteht eine Abnahme von 1,86% zwischen diesen Beobachtungszeiträumen. Insgesamt kann in dieser Gruppe eine tendenzielle Abnahme der FMD beobachtet werden. Die Anzahl an erhobenen Daten nimmt im Gesamtkollektiv und in der PTA-Gruppe über die Dauer der Studie im Sinne eines Lost to Follow-Up ab.

	Baseline	Follow-Up I	Follow-Up II	Follow-Up III
Gesamtkollektiv				
FMD(%)-Median	1,32	2,11	1,47	1,67
25-75 Perzentile	[0,00-3,67]	[0,30-4,30]	[0,50-3,01]	[0,40-3,86]
Anzahl	n=89/120	n=51/120	n=51/120	n=40/120
PTA-Gruppe				
FMD(%)- Median	1,32	2,66	1,23	1,71
25-75 Perzentile	[0,00-3,85]	[0,53-4,61]	[0,47-2,29]	[0,56-3,42]
Anzahl	n=49/64	n=30/64	n=27/64	n=21/64
Stent-Gruppe				
FMD(%)- Median	2,90	1,55	2,30	1,04
25-75 Perzentile	[0,35-4,34]	[0,00-4,09]	[0,52-4,02]	[0,00-4,57]
Anzahl	n=14/28	n=21/28	n=22/28	n=19/28

Tabelle 5 – Deskriptive Statistik FMD

Abbildung 4 stellt die statistischen Größen für alle genannten Kontrollvisiten mit Hilfe von Boxplots dar. Diese Abbildung bezieht sich ausschließlich auf das Gesamtkollektiv. Zunächst besteht im Rahmen des Follow-Ups I ein Anstieg der FMD. Diese fällt zum Follow-Up II wieder nahezu auf das ursprüngliche Niveau ab und steigt zum Erhebungszeitpunkt des Follow-Up III nur leicht an und liegt in der Nähe des Ausgangswertes.

Die in Abbildung 5 gezeigten Boxplots zeigen den Verlauf der statistischen Parameter bezogen auf die PTA-Gruppe. Wie auch schon in Tabelle 4 erkennbar zeigen sowohl Abbildung 4 als auch 5, dass der Median der FMD sich sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der PTA-Gruppe zum Zeitpunkt des Follow-Ups I deutlich verbessert, jedoch zum Zeitpunkt des Follow-Ups II wieder deutlich verringert hat (ungefähr auf das Ausgangsniveau zurück) und im Rahmen des Follow-Ups III wieder etwas ansteigt.

Die FMD-Ergebnisse der Stent-Gruppe, von der Baseline-Messung bis zum Follow-Up II werden in Abbildung 6 dargestellt. Hier zeigt sich eine gegengleiche Tendenz, bezogen auf den zeitlichen Verlauf der Mediane des Gesamtkollektivs und der PTA-Gruppe.

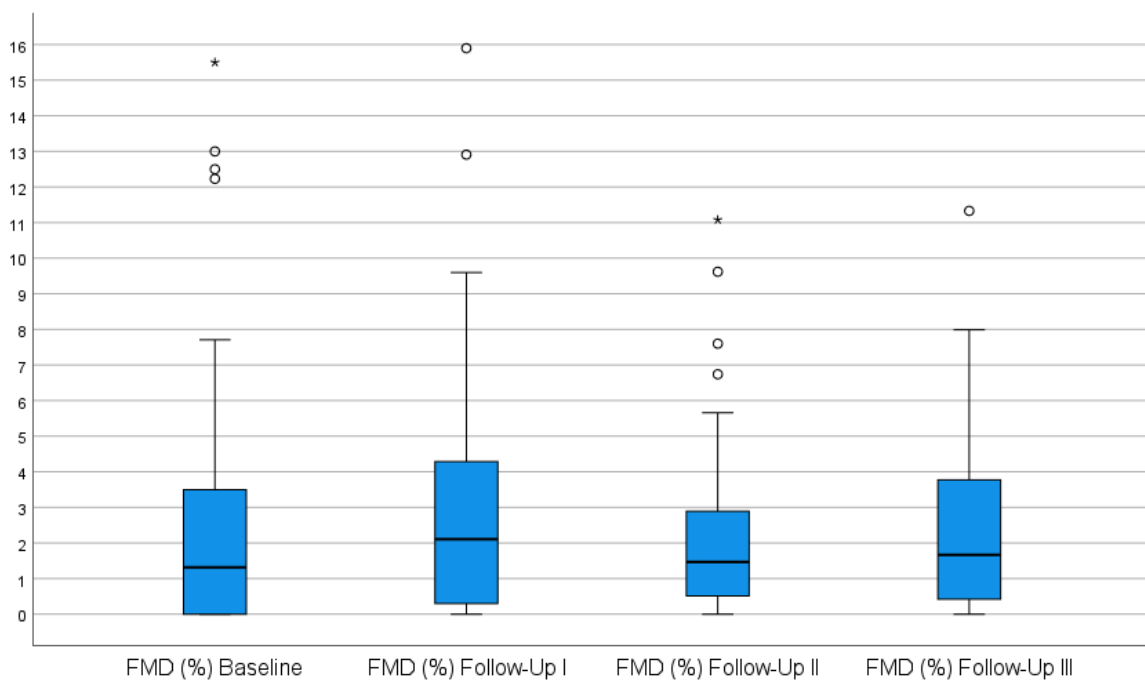


Abbildung 4 – Boxplots FMD (Gesamtkollektiv)

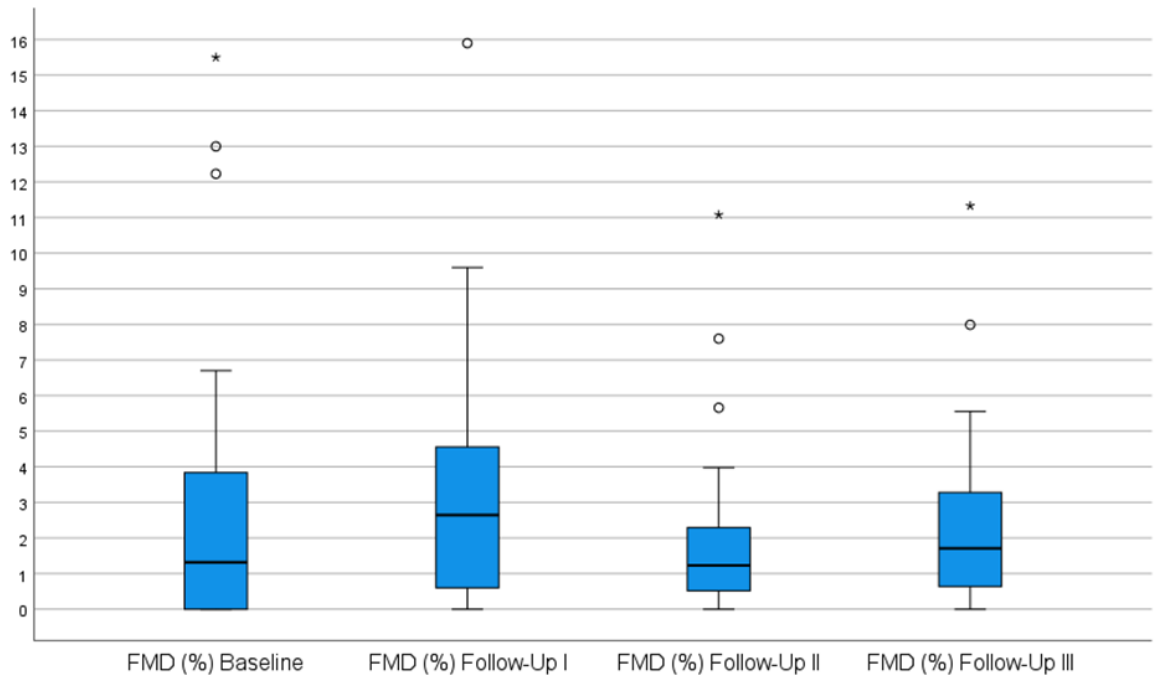


Abbildung 5 - Boxplots FMD (PTA-Gruppe)

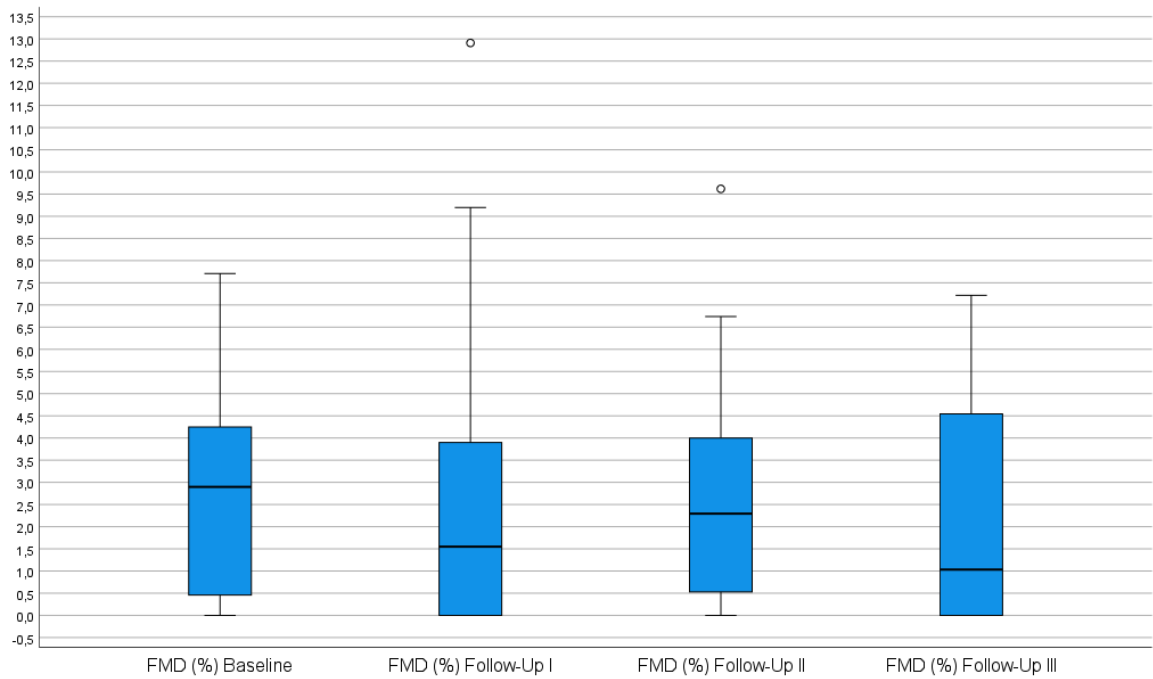


Abbildung 6 - Boxplots FMD (Stent-Gruppe)

3.5 NMD

Signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollvisiten	Baseline – Follow-Up I	Baseline – Follow-Up II	Baseline – Follow-Up III
NMD (Gesamtkollektiv)	p=0,421 (n=32)	p=0,001 (n=28)	p=0,001 (n=22)
NMD (PTA-Gruppe)	p=0,357 (n=21)	p=0,001 (n=17)	p=0,033 (n=13)
NMD (Stent-Gruppe)	p=0,655 (n=11)	p=0,174 (n=11)	p=0,025 (n=9)

Tabelle 6 – Vergleich Kontrollvisiten (NMD)

Wird der Baseline-Zeitpunkte mit dem Follow-Up II ($p=0,001$, $r=0,61$) bzw. III ($p=0,001$, $r=0,70$) verglichen, wird eine signifikante Zunahme der NMD im Gesamtkollektiv ersichtlich. Keine signifikante Besserung besteht zwischen dem Zeitpunkt vor der Intervention und dem ersten bzw. zweiten Tag postinterventionell. Ebenso zeigt sich in Tabelle 6 in der PTA-Gruppe ein signifikanter Anstieg der NMD drei ($p=0,001$, $r=0,77$) bzw. sechs ($p=0,033$, $r=0,59$) Monate postinterventionell. Kein signifikanter Unterschied kann zum Zeitpunkt des Follow-Up I nachgewiesen werden. In der Stent-Gruppe kann eine signifikante Zunahme der NMD erst sechs Monate ($p=0,025$, $d=0,91$) nach der Intervention nachgewiesen werden. Auch hier ergibt sich die niedrige Anzahl an verwendeten Daten durch die Voraussetzungen der statistischen Tests.

Die errechneten statistischen Maßzahlen der NMD zu den Erhebungszeitpunkten Baseline, Follow-Up I, Follow-Up II und Follow-Up III sind in Tabelle 7 aufgezeigt. Zunächst wurde das Gesamtkollektiv herangezogen und anschließend erfolgte eine Unterteilung in die PTA-Gruppe und die Stent-Gruppe. In allen drei Gruppen nimmt der Median über den Verlauf der Kontrollvisiten zu. Im Gesamtkollektiv steigt die NMD zwischen dem Start und dem Ende der Studie um 2,42% an. In der PTA-Gruppe ist ein noch größerer Anstieg um 4,59% zu beobachten und auch in der Stent-Gruppe beträgt dieser 3,29%.

	Baseline	Follow-Up I	Follow-Up II	Follow-Up III
Gesamtkollektiv				
NMD(%)- Median	9,10	9,71	11,53	11,52
25-75 Perzentile	[5,64-15,18]	[5,70-13,58]	[6,32-18,30]	[6,46-16,44]
Anzahl	n=89/120	n=45/120	n=49/120	n=39/120
PTA-Gruppe				
NMD(%)- Median	9,10	11,80	10,96	13,69
25-75 Perzentile	[5,62-14,47]	[6,70-15,90]	[4,96-20,06]	[6,10-17,95]
Anzahl	n=49/64	n=27/64	n=25/64	n=20/64
Stent-Gruppe				
NMD(%)- Median	7,35	8,10	13,36	10,82
25-75 Perzentile	[2,97-13,64]	[5,53-10,05]	[7,33-15,49]	[6,87-15,50]
Anzahl	n=14/28	n=18/28	n=22/28	n=19/28

Tabelle 7 – Deskriptive Statistik NMD

Die statistischen Parameter des Gesamtkollektivs werden in Abbildung 7 mittels Boxplots dargestellt. Wie in der Tabelle 5 an den Zahlenwerten schon erkennbar, zeigt sich auch in der Graphik bereits eine ansteigende Tendenz der NMD über die Zeitachse hinweg.

Entsprechend der festgelegten Vorgehensweise wurde auch hier wieder eine Unterteilung in die zwei Gruppen durchgeführt und eine graphische Darstellung der errechneten Werte mittels Boxplots über den Zeitverlauf der festgelegten Kontrollvisiten erstellt. Abbildung 8 stellt hier die Werte der PTA-Gruppe dar. Generell kommt es zu einer Zunahme der NMD über die Zeit. Im Rahmen des Follow-Up II kann jedoch ein Abfall der NMD, bezogen auf das Follow-Up I, beobachtet werden. Dies erholt sich zum Zeitpunkt des Follow-Up III wieder und erreicht hier einen Höchstwert. In Abbildung 9 wird die Stent-Gruppe dargestellt. Wie auch schon bei den vorigen Abbildungen, zeigt sich auch hier ein genereller Anstieg. Zum Zeitpunkt des Follow-Up III fällt der Median jedoch etwas hinter jenen des Follow-Up II zurück.

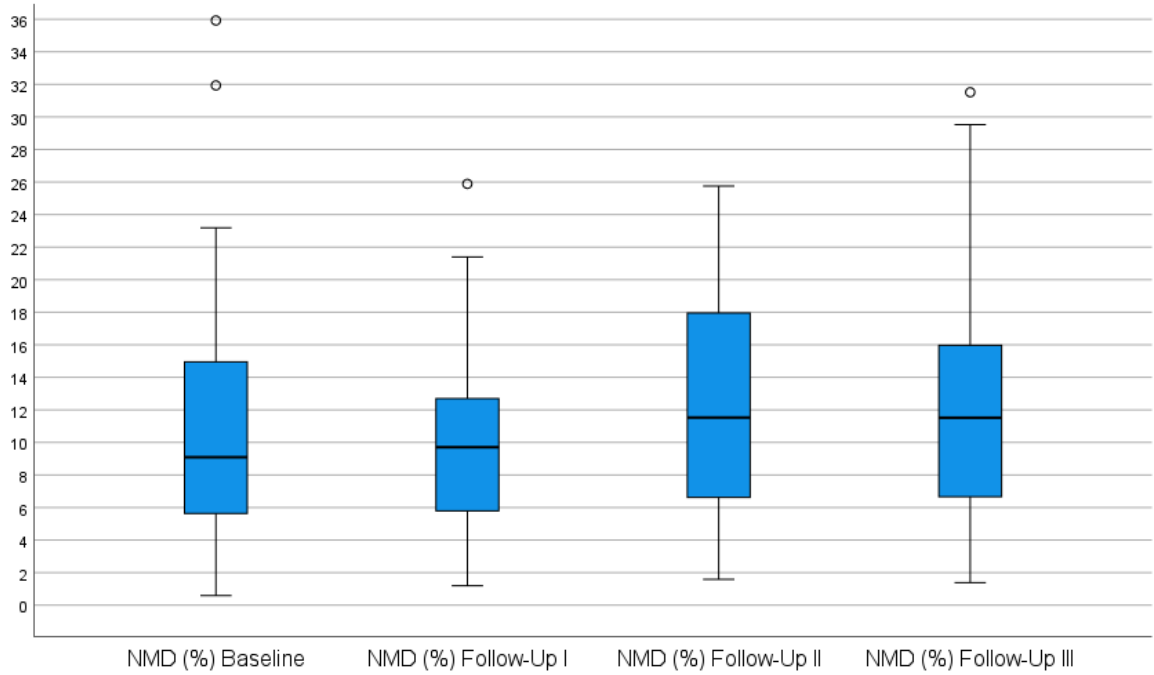


Abbildung 7 – Boxplots NMD (Gesamtkollektiv)

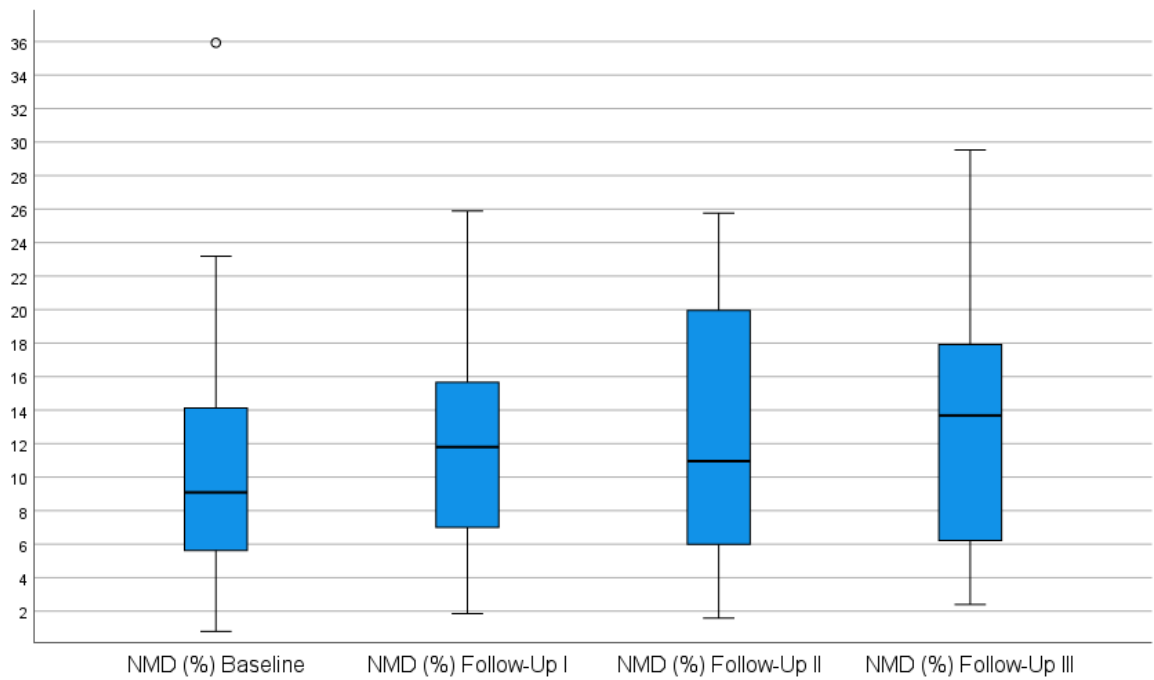


Abbildung 8 – Boxplots NMD (PTA-Gruppe)

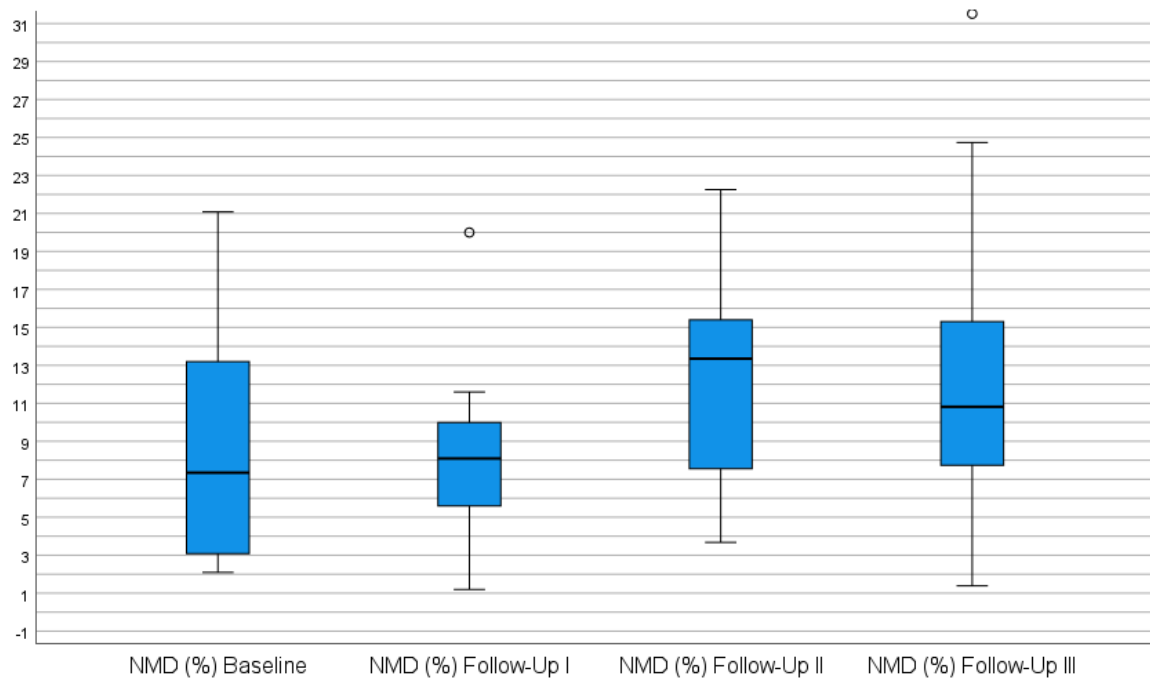


Abbildung 9 – Boxplots NMD (Stent-Gruppe)

3.6 ABI

Signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollvisiten	Baseline – Follow-Up I	Baseline – Follow-Up II	Baseline – Follow-Up III
ABI (Gesamtkollektiv)	p=0,007 (n=74)	p=0,007 (n=65)	p=0,048 (n=60)
ABI (PTA-Gruppe)	p=0,401 (n=47)	p=0,090 (n=41)	p=0,139 (n=40)
ABI (Stent-Gruppe)	p=<0,001 (n=18)	p=0,091 (n=20)	p=0,134 (n=19)

Tabelle 8 – Vergleich Kontrollvisiten (ABI)

Im Gesamtkollektiv kommt es zu einer signifikanten Zunahme des ABIs zum Zeitpunkt aller drei Kontrollvisiten. Die Effektstärke r für das Follow-Up I liegt bei 0,31 ($p=0,007$), für das Follow-Up II bei 0,33 ($p=0,007$) und für das Follow-Up III bei 0,26 ($p=0,048$). In der PTA-Gruppe findet sich zu allen drei Kontrollvisiten kein signifikanter ABI-Anstieg. Die zugehörigen p -Werte sind ebenfalls in Tabelle 9 zu finden. Ähnliches trifft auf die Stent-Gruppe zu. Lediglich zum Zeitpunkt des Follow-Up I stellt sich eine signifikante Zunahme des ABI ($p=<0,001$, $r=0,82$) dar. Drei Monate und sechs Monate postinterventionell konnte kein signifikanter Unterschied mehr nachgewiesen werden. Auch hier mussten die Daten paarweise vorliegen, damit sie zur Berechnung herangezogen wurden.

Die statistischen Ergebnisse für den ABI über den Verlauf der Kontrollvisiten hinweg für das Gesamtkollektiv, die PTA- und die Stent-Gruppe sind in Tabelle 9 dargestellt. Der ABI nimmt bis zur Kontrollvisite des Follow-Up II in allen drei Gruppen zu und erreicht hier nahezu einen Normbefund – in der Stent-Gruppe wird dieser erreicht. Im Gesamtkollektiv und in der PTA-Gruppe fällt der Median zum Zeitpunkt des Follow-Up III jedoch wieder, nahezu auf den Wert des Follow-Up I, ab. In der Stent-Gruppe unterschreitet er den Wert des Follow-Up I.

	Baseline	Follow-Up I	Follow-Up II	Follow-Up III
Gesamtkollektiv				
ABI-Median	0,67	0,85	0,95	0,87
25-75 Perzentile	[0,36-1,00]	[0,50-1,06]	[0,69-1,22]	[0,54-1,10]
Anzahl	n=102/120	n=88/120	n=75/120	n=72/120
PTA-Gruppe				
ABI- Median	0,69	0,81	0,93	0,81
25-75 Perzentile	[0,47-1,00]	[0,47-1,06]	[0,64-1,29]	[0,54-1,18]
Anzahl	n=55/64	n=55/64	n=45/64	n=45/64
Stent-Gruppe				
ABI- Median	0,71	0,97	1,00	0,89
25-75 Perzentile	[0,00-1,00]	[0,75-1,13]	[0,71-1,15]	[0,47-1,04]
Anzahl	n=21/28	n=23/28	n=25/28	n=25/28

Tabelle 9 – Deskriptive Statistik ABI

In Abbildung 10 sind die ABI-Werte des Gesamtkollektivs mittels Boxplots für die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte dargestellt. Der oben aufgezeigte Trend der Verbesserung des ABI-Wertes bis zum Follow-Up II und der anschließende Abfall sechs Monate nach der Intervention sind hier nochmals deutlich sichtbar.

Die PTA-Gruppe bzw. deren statistische Größen werden in gleicher Weise wie für das Gesamtkollektiv in Abbildung 11 aufgezeigt. Der über alle Gruppen bestehende Trend einer primären Besserung und anschließenden Verschlechterung ist auch hier ersichtlich. Abbildung 12 beinhaltet die graphische Aufbereitung der in Tabelle 9 aufgelisteten Werte für die Stent-Gruppe. Die Entwicklung der Zahlenwerte über die Zeitdauer hinweg wird auch in dieser Abbildung deutlich.

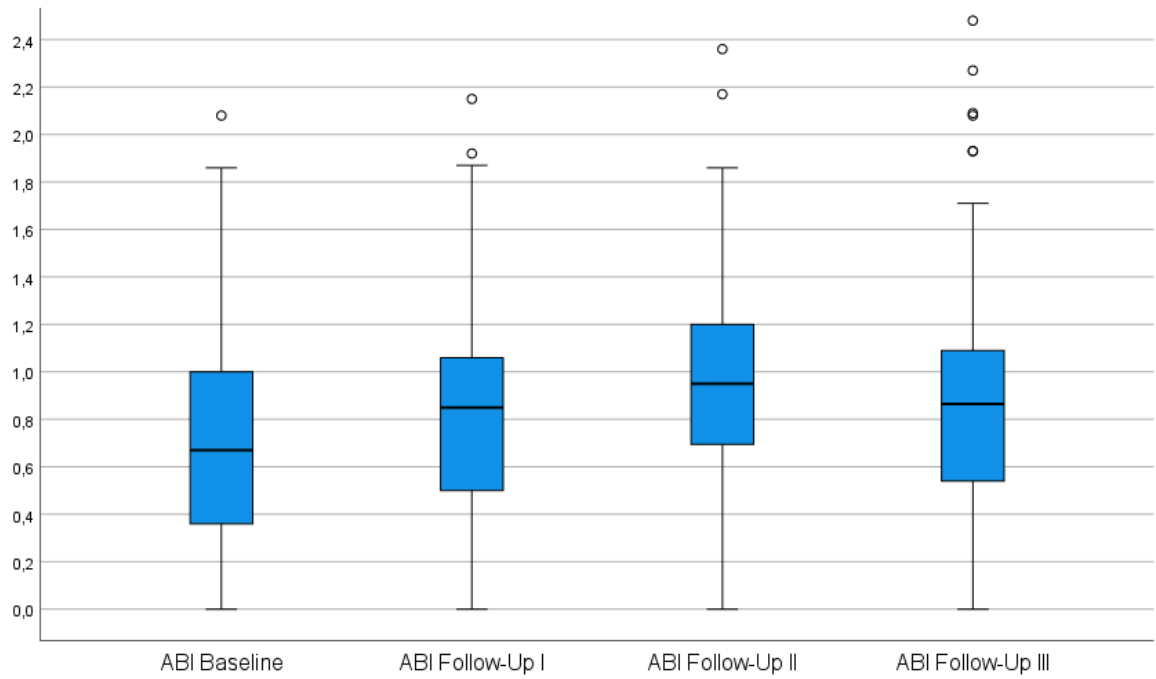


Abbildung 10 – Boxplots ABI (Gesamtkollektiv)

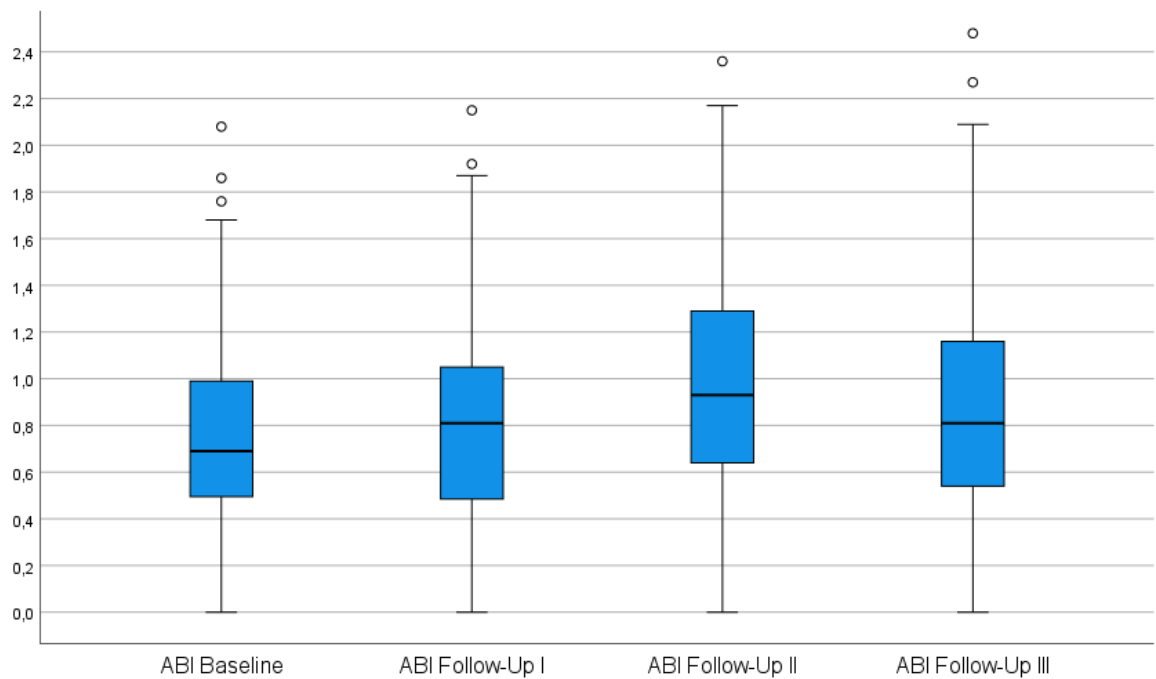


Abbildung 11 – Boxplots ABI (PTA-Gruppe)

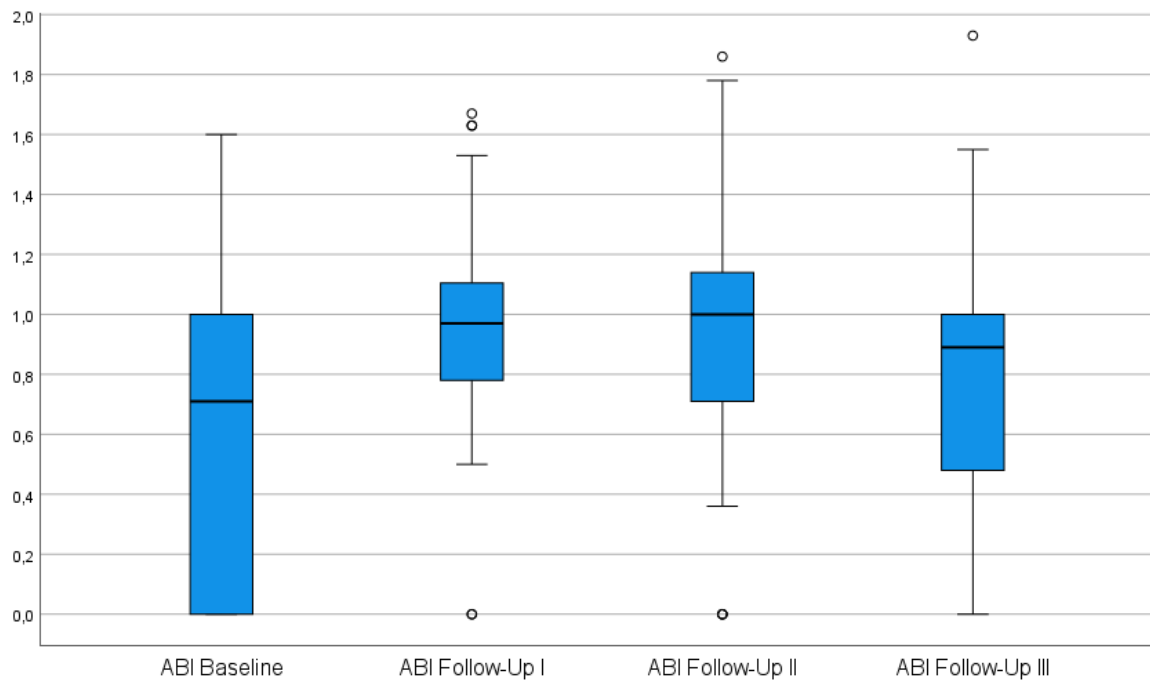


Abbildung 12 – Boxplots ABI (Stent-Gruppe)

3.7 IMD der A. brachialis

Signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollvisiten	Baseline – Follow-Up I	Baseline – Follow-Up II	Baseline – Follow-Up III
IMD-brach. (Gesamtkollektiv)	p=0,787 (n=31)	p=0,005 (n=29)	p=0,037 (n=22)
IMD-brach. (PTA-Gruppe)	p=0,866 (n=20)	p=<0,001 (n=18)	p=0,025 (n=13)
IMD-brach. (Stent-Gruppe)	p=0,834 (n=11)	p=0,865 (n=11)	p=0,809 (n=9)

Tabelle 10 – Vergleich Kontrollvisiten (IMD A. brach.)

Auch für die IMD der A. brachialis wurde errechnet ob zwischen dem Start der Studie und den Kontrollvisiten ein signifikanter Unterschied besteht. Im Gesamtkollektiv findet sich eine signifikante Abnahme der IMD zum Zeitpunkt des Follow-Up II ($p=0,005$, $d=0,56$) und III ($p=0,037$, $r=0,45$). Auch in der PTA-Gruppe konnte zur ersten Kontrollvisite noch keine signifikante Abnahme festgestellt werden. Drei Monate ($p=<0,001$, $d=0,96$) und sechs Monate ($p=0,025$, $r=0,62$) postinterventionell zeigt sich auch in der PTA-Gruppe eine signifikante Reduktion der IMD. In der Stent-Gruppe besteht zu allen drei Kontrollvisiten keine signifikante Abnahme der IMD. Wie auch schon im Fall der FMD und der NMD, ergibt sich die niedrige Anzahl an Daten durch die verwendeten statistischen Tests und deren Voraussetzungen.

Die statistischen Parameter der IMD der A. brachialis für alle drei Gruppen und für alle Erhebungszeitpunkte sind in Tabelle 11 gezeigt. Hierbei kommt es im Gesamtkollektiv und in der PTA-Gruppe zu einer insgesamten Abnahme des Medians um 0,05 mm über die Kontrollvisiten hinweg. Im Gesamtkollektiv tritt diese Abnahme zwischen dem Baseline-Zeitpunkt und dem Follow-Up I auf und anschließend stagniert die IMD bis sechs Monate postinterventionell. In der PTA-Gruppe tritt diese Abnahme erst zum Follow-Up II auf und auch hier stagniert die IMD ab diesen Zeitpunkt bis zum Follow-Up III. In der Stent-Gruppe stagniert der Median bis zum Follow-Up II und steigt dann sechs Monate postinterventionell um 0,05 mm an.

	Baseline	Follow-Up I	Follow-Up II	Follow-Up III
Gesamtkollektiv				
IMD (brach.)- Median	0,044	0,039	0,039	0,039
25-75 Perzentile	[0,036-0,049]	[0,034-0,049]	[0,034-0,044]	[0,034-0,044]
Anzahl	n=88/120	n=46/120	n=52/120	n=40/120
PTA-Gruppe				
IMD (brach.)- Median	0,044	0,044	0,039	0,039
25-75 Perzentile	[0,039-0,049]	[0,036-0,049]	[0,033-0,045]	[0,034-0,044]
Anzahl	n=48/64	n=26/64	n=28/64	n=21/64
Stent-Gruppe				
IMD (brach.)- Median	0,039	0,039	0,039	0,044
25-75 Perzentile	[0,034-0,046]	[0,034-0,049]	[0,038-0,044]	[0,034-0,049]
Anzahl	n=14/28	n=20/28	n=22/28	n=19/28

Tabelle 11 – Deskriptive Statistik IMD A. brach.

In Abbildung 13 sind die in Tabelle 11 zu findenden IMD-Werte der A. brachialis für das Gesamtkollektiv mittels Boxplots für jede Kontrollvisite dargestellt. Auch hier wird der oben bereits erwähnte Trend der Zahlenwerte sichtbar.

Die Werte für die PTA-Gruppe sind in Abbildung 14 ebenfalls mittels Boxplots für die Erhebungszeitpunkte dargestellt, wobei der Verlauf der statistischen Parameter über die Zeitachse hinweg hier noch deutlicher sichtbar wird. Die statistischen Messgrößen der Stent-Gruppe sind in Abbildung 15 zu finden. Graphisch ist die 25-Perzentile des Follow-Up III nicht sichtbar. Dies ergibt sich dadurch, dass sich die 25-Perzentile und der Median nur um 0,001 cm unterscheiden. Der Trend zum Anstieg des Medians über die Beobachtungszeiträume hinweg spiegelt sich jedoch auch in dieser Graphik wider.

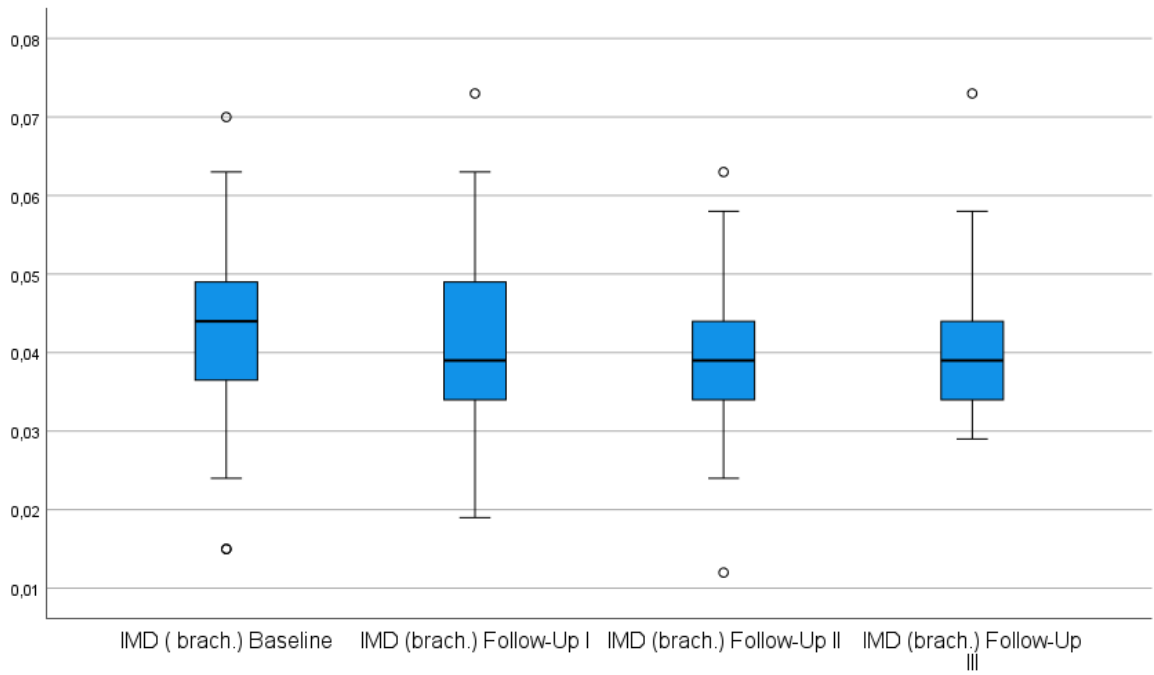


Abbildung 13 – Boxplots IMD A. brach. (Gesamtkollektiv)

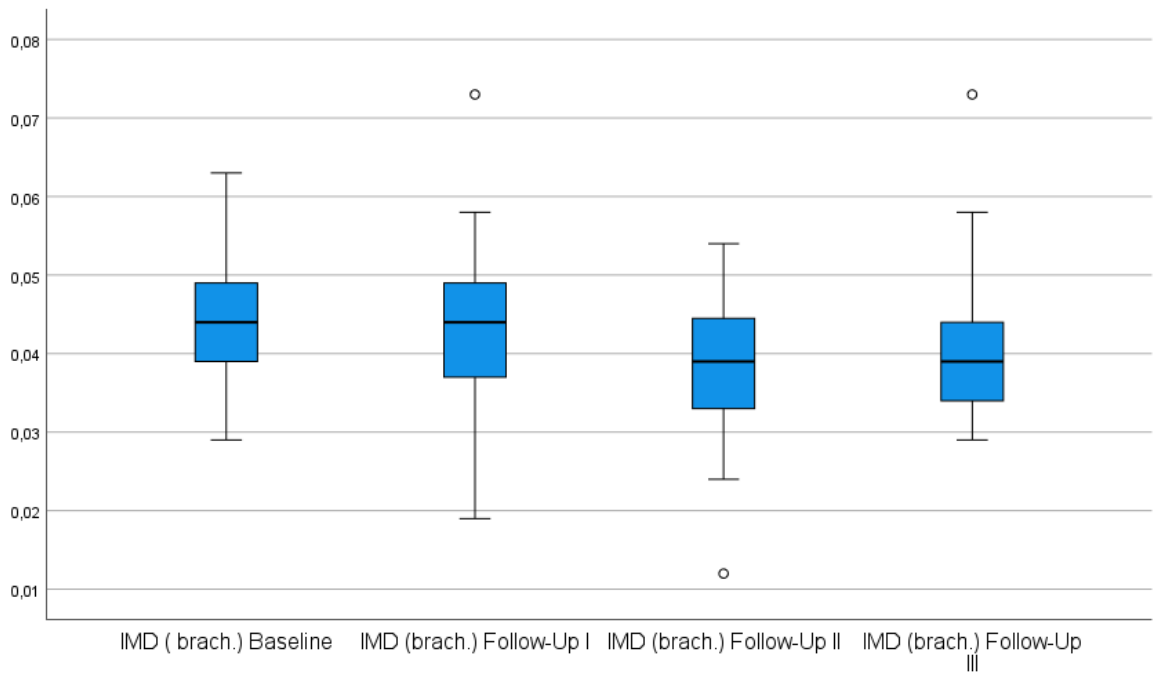


Abbildung 14 – Boxplots IMD A. brach. (PTA-Gruppe)

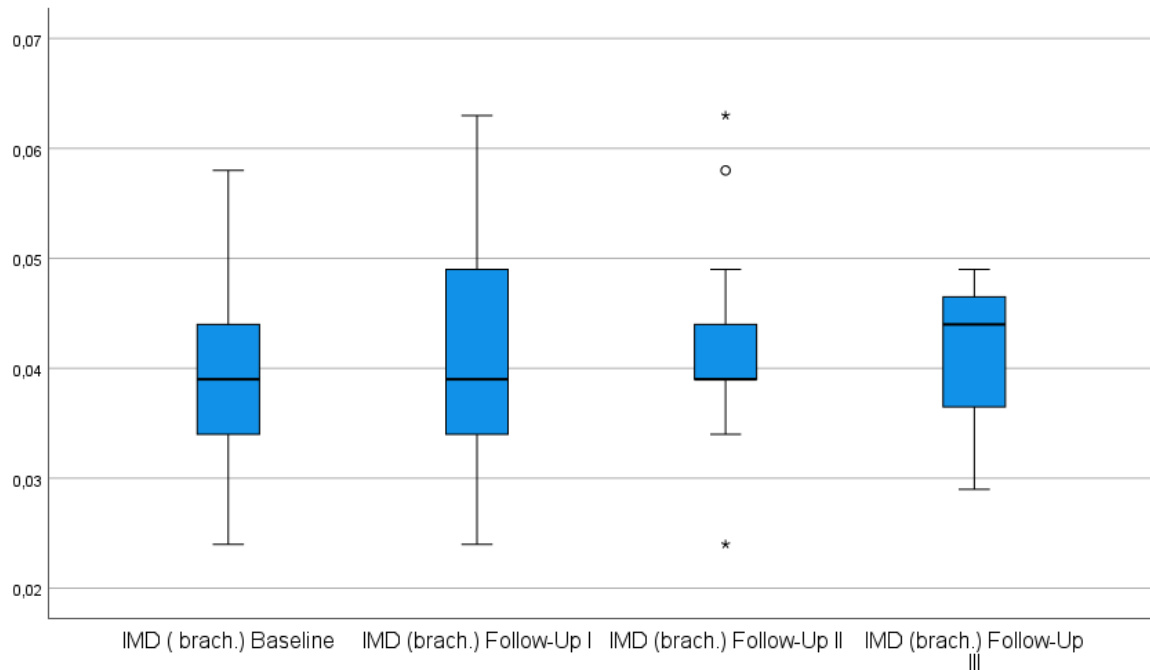


Abbildung 15 – Boxplots IMD A. brach. (Stent-Gruppe)

3.8 IMD der A. carotis communis sinistra

Signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollvisiten	Baseline – Follow-Up I	Baseline – Follow-Up II	Baseline – Follow-Up III
IMD-ACC li. (Gesamtkollektiv)	p=0,109 (n=3)	p=0,005 (n=24)	p=0,002 (n=18)
IMD-ACC li. (PTA-Gruppe)	p=0,317 (n=1)	p=0,021 (n=16)	p=0,012 (n=11)
IMD-ACC li. (Stent-Gruppe)	p=0,272 (n=2)	p=0,108 (n=8)	p=0,025 (n=7)

Tabelle 12 – Vergleich Kontrollvisiten (IMD ACC li.)

Ob eine signifikante Abnahme der IMD der ACC links vom Ausgangswert im Vergleich zu den Kontrollvisiten vorliegt, wurde berechnet und die Ergebnisse mit den p-Werten in Tabelle 12 aufgelistet. Im Gesamtkollektiv stellt sich eine signifikante Abnahme der IMD zum Zeitpunkt des Follow-Up II ($p=0,005$, $r=0,57$) und III ($p=0,002$, $r=0,74$) dar. Auch in der PTA-Gruppe konnte zu diesen Zeitpunkten eine signifikante Abnahme aufgezeigt werden. Die Effektstärke r beträgt zum Follow-Up II 0,58 ($p=0,021$) und zum Follow-Up III 0,75 ($p=0,012$). In der Stent-Gruppe stellt sich ausschließlich sechs Monate ($p=0,025$, $d=1,12$) nach der Intervention eine signifikante Reduktion der IMD dar. Die niedrige Anzahl an Daten lässt sich auch hier durch die Verwendung der Hypothesentests und der Notwendigkeit von paarweise vorliegenden Daten erklären.

Tabelle 13 beinhaltet die statistischen Ergebnisse der IMD der ACC sinistra des Gesamtkollektivs, der PTA-Gruppe und der Stent-Gruppe über die festgelegten Kontrollzeitpunkte hinweg. Vom Baseline-Zeitpunkt zum Follow-Up I nimmt der Median im Gesamtkollektiv zunächst um 0,09 mm ab um dann zum Follow-Up II wieder um 0,04 mm anzusteigen. Schlussendlich zeigt sich jedoch zum Zeitpunkt des Follow-Up III insgesamt eine Abnahme des Medians über die Zeit hinweg. Die erhobenen Daten zum Zeitpunkt des Follow-Up I sind in allen drei Gruppen extrem niedrig. Die Datenerhebung dieses Parameters zum Follow-Up I war ursprünglich gemäß dem Protokoll nicht vorgesehen, bei Vorhandensein wurden die Daten jedoch trotzdem in die Analyse inkludiert. Der Trend, der im Gesamtkollektiv besteht, setzt sich auch in der PTA-Gruppe fort, sodass sechs Monate nach der Intervention eine Abnahme des Medians um 0,1 mm beobachtet werden kann. Vergleicht man den Baseline-Zeitpunkt und das Follow-Up III in der Stent-Gruppe, erkennt man ebenso eine Abnahme der IMD der ACC links um 0,14 mm. Die Anzahl an zu erhebenden Daten nimmt im Gesamtkollektiv und in der PTA-Gruppe über die Zeit ab.

	Baseline	Follow-Up I	Follow-Up II	Follow-Up III
Gesamtkollektiv				
IMD ACC li.- Median	0,078	0,069	0,073	0,065
25-75 Perzentile	[0,069-0,092]	[0,060-0,098]	[0,063-0,083]	[0,061-0,077]
Anzahl	n=77/120	n=6/120	n=47/120	n=36/120
PTA-Gruppe				
IMD ACC li.- Median	0,078	0,064	0,075	0,068
25-75 Perzentile	[0,072-0,091]	[0,063-0,090]	[0,066-0,083]	[0,063-0,083]
Anzahl	n=41/64	n=3/64	n=28/64	n=19/64
Stent-Gruppe				
IMD ACC li.- Median	0,077	0,079	0,066	0,063
25-75 Perzentile	[0,062-0,098]	[0,051-0,098]	[0,060-0,084]	[0,058-0,071]
Anzahl	n=13/28	n=3/28	n=18/28	n=17/28

Tabelle 13 – Deskriptive Statistik IMD ACC li.

Die errechneten statistischen Parameter für die IMD der ACC links im Gesamtkollektiv zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten werden in Abbildung 16 mit Hilfe von Boxplots graphisch dargestellt. Selbiges gilt für die Abbildung 17, nur wurden hierfür die Parameter der PTA-Gruppe herangezogen. Die Stent-Gruppe und ihre zugehörigen und in Tabelle 13 aufgezeigten statistischen Größen werden in Abbildung 18 nochmals mittels Boxplots

dargestellt. In allen drei Abbildung werden die oben näher beschriebenen Trends der Mediane nochmals auf graphische Weise zum Ausdruck gebracht.

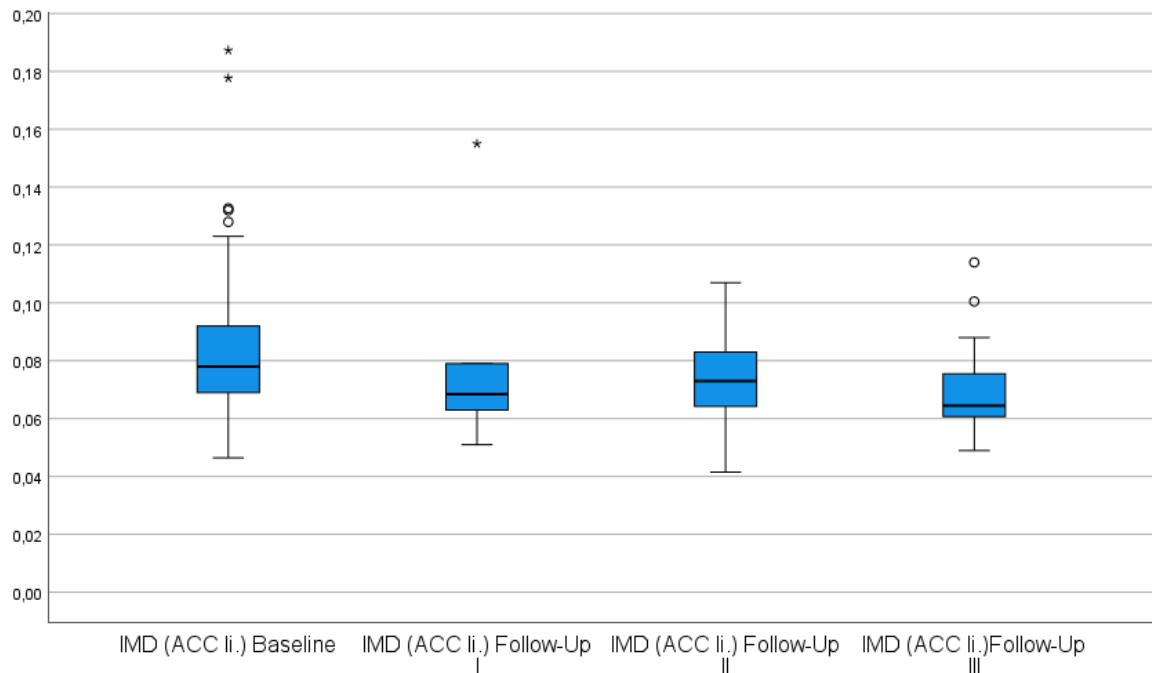


Abbildung 16 – Boxplots IMD ACC li. (Gesamtkollektiv)

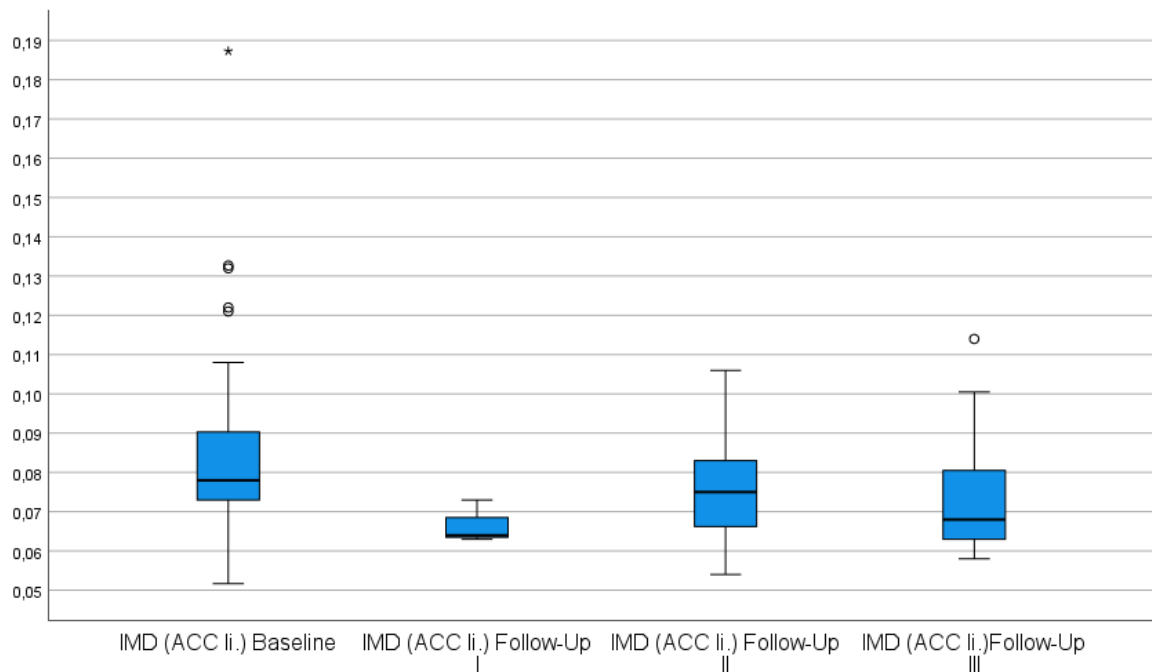


Abbildung 17 – Boxplots IMD ACC li. (PTA-Gruppe)

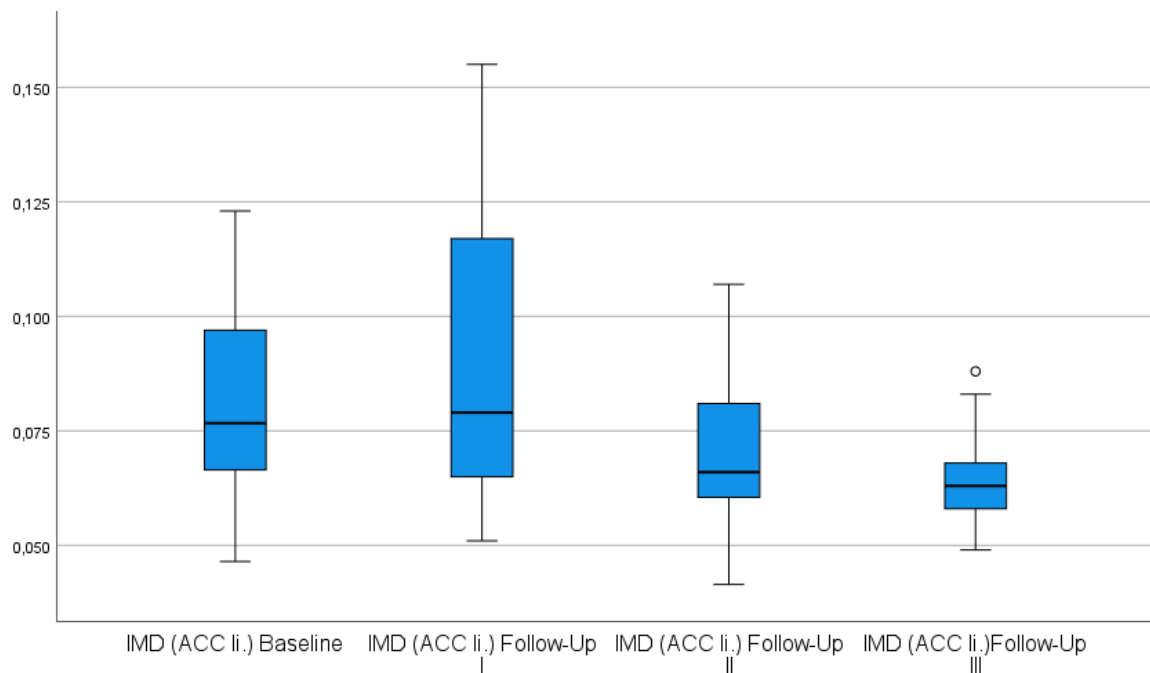


Abbildung 18 – Boxplots IMD ACC li. (Stent-Gruppe)

3.9 IMD der A. carotis communis dextra

Signifikante Unterschiede zwischen den Kontrollvisiten	Baseline – Follow-Up I	Baseline – Follow-Up II	Baseline – Follow-Up III
IMD-ACC re. (Gesamtkollektiv)	p=0,465 (n=4)	p=0,063 (n=25)	p=0,383 (n=18)
IMD-ACC re. (PTA-Gruppe)	p=0,180 (n=2)	p=0,064 (n=15)	p=0,929 (n=11)
IMD-ACC re. (Stent-Gruppe)	p=0,526 (n=2)	p=0,333 (n=10)	p=0,165 (n=7)

Tabelle 14 – Vergleich Kontrollvisiten (IMD ACC re.)

Ob ein signifikanter Unterschied der IMD der ACC rechts zwischen dem Start der Studie und den Kontrollvisiten besteht, wurde für alle drei Gruppen überprüft und die Ergebnisse in Tabelle 14 festgehalten. Hierbei zeigt sich im Gesamtkollektiv, in der PTA-Gruppe und in der Stent-Gruppe jeweils zu allen drei Erhebungszeitpunkten keine signifikante Abnahme der IMD der ACC rechts. Auch hier ist die niedrige Anzahl an herangezogenen Daten durch die statistischen Tests erklärbar.

Die errechneten statistischen Maße der IMD der ACC rechts für alle drei Gruppen und für alle festgelegten Kontrollvisiten sind in der unten vorliegenden Tabelle 15 festgehalten. Auch hier war ursprünglich zum Zeitpunkt des Follow-Up I die Erhebung der IMD der ACC rechts nicht vorgesehen, wodurch sich die niedrige Anzahl an vorliegenden Daten erklären lässt. Im Gesamtkollektiv erreicht der Median sechs Monate nach der Intervention einen um 0,07 mm geringeren Wert als am Beginn der Studie. Dies zeigt sich auch in der PTA-Gruppe, jedoch beträgt hier die Abnahme zwischen dem Start und dem Ende der Studie nur 0,03 mm. Auch in der Stent-Gruppe besteht zwischen dem Baseline-Zeitpunkt und dem Follow-Up I ein Unterschied von 0,03 mm.

	Baseline	Follow-Up I	Follow-Up II	Follow-Up III
Gesamtkollektiv				
IMD ACC re.- Median	0,083	0,071	0,078	0,076
25-75 Perzentile	[0,073-0,097]	[0,053-0,095]	[0,068-0,090]	[0,068-0,085]
Anzahl	n=78/120	n=8/120	n=49/120	n=35/120
PTA-Gruppe				
IMD ACC re.- Median	0,084	0,057	0,083	0,081
25-75 Perzentile	[0,073-0,096]	[0,043-0,081]	[0,070-0,090]	[0,068-0,087]
Anzahl	n=42/64	n=4/64	n=27/64	n=18/64
Stent-Gruppe				
IMD ACC re.- Median	0,076	0,090	0,073	0,073
25-75 Perzentile	[0,059-0,089]	[0,060-0,120]	[0,069-0,086]	[0,066-0,84]
Anzahl	n=13/28	n=4/28	n=20/28	n=17/28

Tabelle 15 – Deskriptive Statistik IMD ACC re.

Die in Abbildung 19 dargestellten Boxplots spiegeln die statistischen Größen des Gesamtkollektivs für alle vier Kontrollvisiten wider. Die Ergebnisse für die PTA-Gruppe werden in Abbildung 20 graphisch dargestellt. Die Stent-Gruppe und deren zugehörige statistische Parameter sind in Abbildung 21 graphisch dargestellt. Generell kann in allen drei Abbildungen eine tendenzielle Abnahme der IMD der ACC rechts angenommen werden.

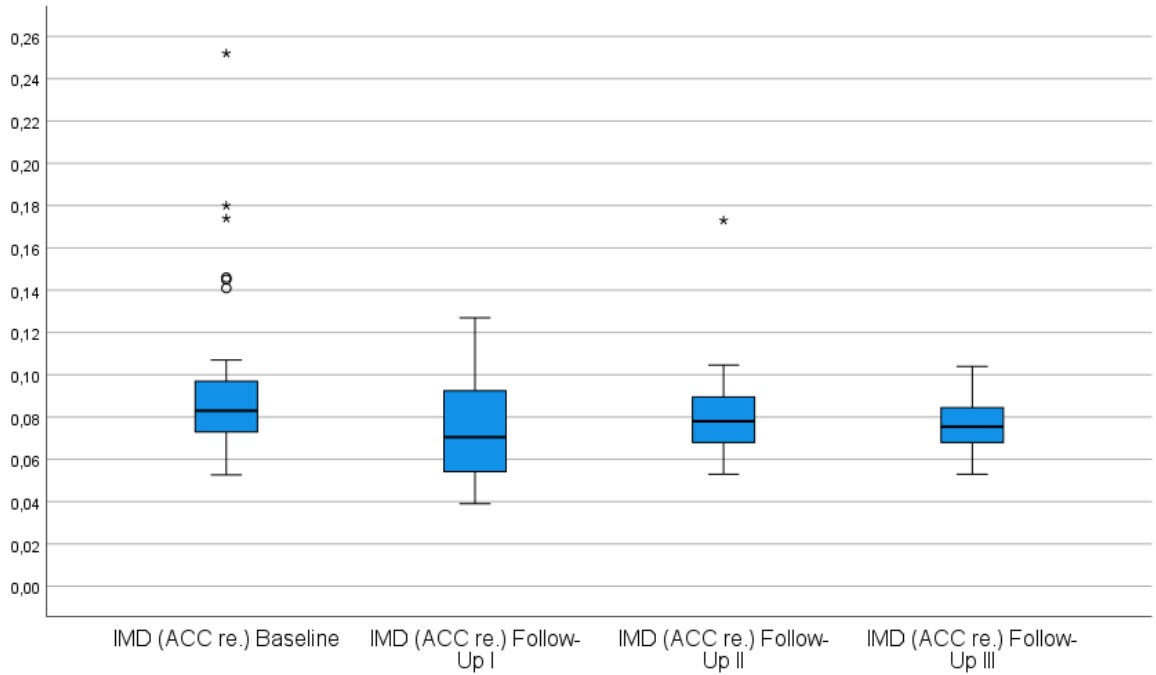


Abbildung 19 – Boxplots IMD ACC re. (Gesamtkollektiv)

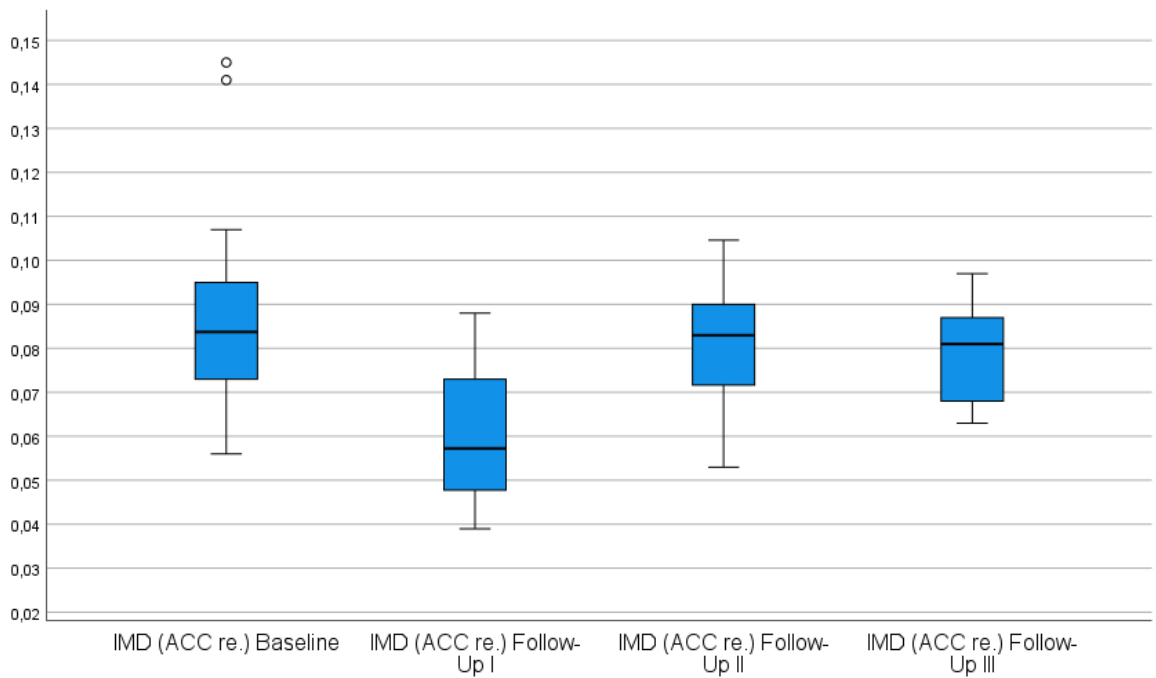


Abbildung 20 – Boxplots IMD ACC re. (PTA-Gruppe)

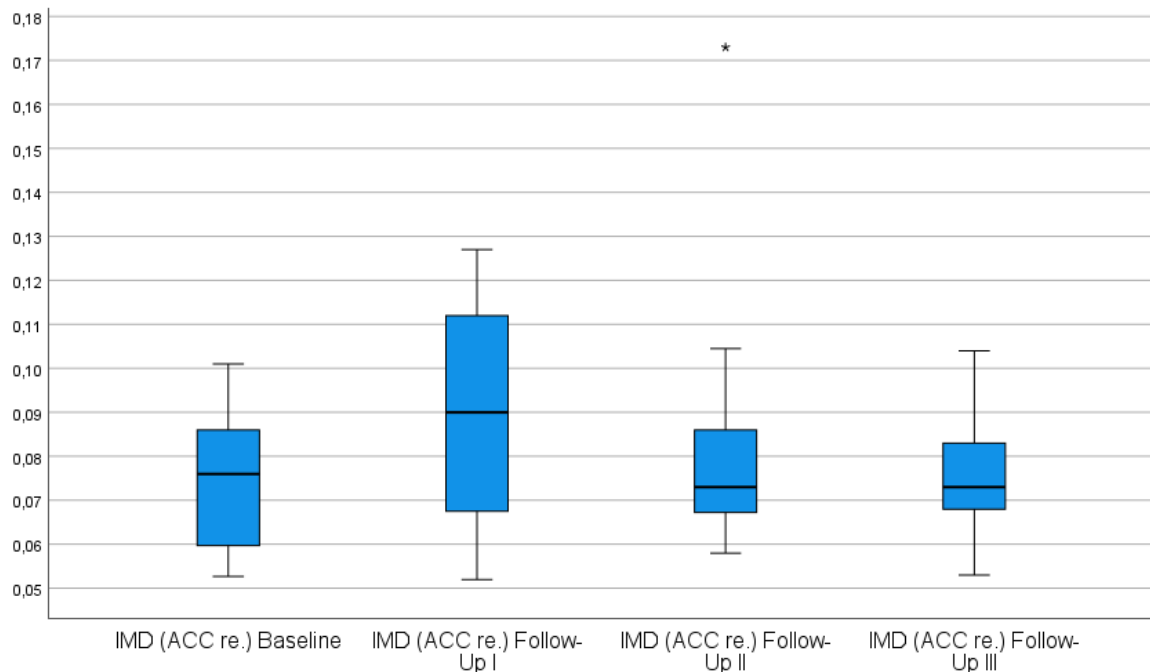


Abbildung 21 – Boxplots IMD ACC re. (Stent-Gruppe)

3.10 Farbkodierte Duplex Sonographie (FKDS)

In Tabelle 16 finden sich die Ergebnisse der FKDS für alle drei Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. In der Zeile „Daten nicht erhoben“ wurden alle Teilnehmer*innen zusammengefasst, bei denen keine Daten zur FKDS auffindbar waren oder es nur eine Dokumentation für den Bereich der Oberschenkelarterien gab. In der Zeile „Keine Hinweise“ wurden alle Teilnehmer*innen zusammengefasst, bei denen eine FKDS durchgeführt wurde, es aber keine Hinweise auf eine Re-Stenose, Okklusion oder eine Instent-Re-Stenose im Bereich der cruralen Arterien gab (somit Offenheit im intervenierten Stromgebiet gegeben).

Im Gesamtkollektiv zeigt sich im Vergleich zwischen dem Baseline-Zeitpunkt und dem Follow-Up II, dass nach erfolgter endovaskulärer Intervention bei etwas weniger als der Hälfte der Patient*innen nach drei Monaten eine Offenheit in den cruralen Arterien vorliegend ist. Diese sinkt nach sechs Monaten weiter auf nurmehr 38% ab. Zwischen dem Follow-Up II und III nimmt die absolute Anzahl an Re-Stenose leicht und die absolute Anzahl an Instent-Re-Stenosen um zwei Person zu. Insgesamt kommt es zu einer Abnahme der nicht erhobenen Daten.

In der PTA-Gruppe zeigen sich ähnliche Trends bezüglich der Offenheitsraten nach drei und sechs Monaten postinterventionell. 3 Monate postinterventionell findet sich bei ca.

42% der Patient*innen eine Offenheit der infrapoplitealen Gefäße und sechs Monate postinterventionell ist dies noch bei ca. 36% gegeben. In Bezug auf die Re-Stenosen ist ein Anstieg zwischen dem Follow-Up II und III erkennbar (um eine Person). Auch die Anzahl an Okklusionen nimmt zwischen dem Follow-Up II und III um eine Person zu.

In der Stent-Gruppe kann eine Abnahme der Offenheitsraten über die Kontrollvisiten hinweg beobachtet werden. Zum Follow-Up II findet sich bei ca. 54% der Patient*innen eine Offenheit der cruralen Arterien. Zum Follow-Up III ist dies Offenheitsrate um 10%, im Vergleich zum Follow-Up II, reduziert. Drei Monate postinterventionell lag die Okklusionsrate bei zwei Studienteilnehmer*innen und sechs Monate postinterventionell lag diese bei einem*er Patient*in (bei einem*er Patient*in Daten nicht erhoben). Die Anzahl an Re-Stenose ist zwischen dem Follow-Up II und III konstant und die Anzahl an Instent-Re-Stenosen nimmt um zwei Personen zu.

Gesamtkollektiv	Baseline	Follow-Up II	Follow-Up III
Daten nicht erhoben	29/92 (31,5%)	20/92 (21,7%)	24/92 (26,1%)
Kein Hinweis		42/92 (45,7%)	35/92 (38,0%)
Okklusion	24/92 (26,1%)	5/92 (5,4%)	4/92 (4,3%)
Stenose	39/92 (42,4%)		
Re-Stenose		19/92 (20,7%)	21/92 (22,8%)
Instent-Re-Stenose		6/92 (6,5%)	8/92 (8,7%)
PTA-Gruppe			
Daten nicht erhoben	17/64 (26,6%)	18/64 (28,1%)	20/64 (31,3%)
Kein Hinweis		27/64 (42,2%)	23/64 (35,9%)
Okklusion	17/64 (26,6%)	3/64 (4,7%)	4/64 (6,3%)
Stenose	30/64 (46,9%)		
Re-Stenose		16/64 (25,0%)	17/64 (26,6%)
Instent-Re-Stenose			
Stent-Gruppe			
Daten nicht erhoben	12/28 (42,9%)	2/28 (7,1%)	4/28 (14,3%)
Kein Hinweis		15/28 (53,6%)	12/28 (42,9%)
Okklusion	7/28 (25,0%)	2/28 (7,1%)	1/28 (3,6%)
Stenose	9/28 (32,1%)		
Re-Stenose		3/28 (10,7%)	3/28 (10,7%)
Instent-Re-Stenose		6/28 (21,4%)	8/28 (28,6%)

Tabelle 16 – Deskriptive Statistik FKDS

4 Diskussion

4.1 Welchen Einfluss haben endovaskuläre Interventionen der infrapoplitealen Gefäße auf die systemische Endothelfunktion?

Die pAVK geht abgesehen von Extremitätenereignissen auch mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall einher. Diese lebensbedrohlichen Erkrankungen sind meist durch eine Atherosklerose bedingt. Am Beginn des pathophysiologischen Prozesses der Atherosklerose steht die Endotheldysfunktion. Den Ausgangspunkt nimmt die Atherosklerose im Sinne der „Response to injury Theorie“ in einer Schädigung des Endothels, die im weiteren Verlauf zu Umbauprozessen und Verdickung der Arterienwand führt. Wie eingangs beschrieben, versterben Patient*innen mit pAVK meist nicht an der pAVK selbst, sondern an diesen Komorbiditäten. Somit spielt die Verbesserung der systemischen Endothelfunktion eine entscheidende Rolle, um die Mortalität und auch Morbidität dieser Patient*innengruppe zu senken.

In der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Einfluss einer endovaskulären Intervention auf die systemische Endothelfunktion aufgezeigt werden. Betrachtet man jedoch die Tendenz der FMD und der zugehörigen Mediane über den Zeitverlauf der Studie hinweg, lässt sich eine Verbesserung der Endothelfunktion erkennen. Diese Tendenz ist im Gesamtkollektiv und in der PTA-Gruppe gut erkenntlich. In der Stent-Gruppe hingegen kommt es eher zu einer Abnahme der FMD. Anhand dieser Ergebnisse kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine PTA im Bereich der Unterschenkelarterien zu einer, zwar nicht signifikanten, aber nachweisbaren Verbesserung der systemischen Endothelfunktion führt. Hierbei könnte die Anzahl an untersuchten Patient*innen und damit die Studiengröße einen Einfluss haben und bei größeren Studienpopulationen könnte sich diese Verbesserung als signifikant darstellen. Eine Stent-Implantation hingegen kann diesen Effekt einer tendenziellen FMD-Zunahme in der hier vorliegenden Arbeit nicht reproduzieren.

4.2 Welchen Einfluss haben endovaskuläre Interventionen der infrapoplitealen Gefäße auf die arteriellen Gefäßwände des Körpers?

NO ist einer der wichtigsten Signalstoffe in unserem Körper, welche eine Vasodilatation hervorbringen können. Die FMD misst die endothelabhängige Vasodilatation, hervorgerufen durch die Freisetzung von NO aus dem Endothel. Die NMD hingegen misst die endothelunabhängige Vasodilatation, bedingt durch eine exogene Zufuhr von Nitraten und eine dadurch hervorgerufene Relaxation der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand. Eine signifikante Verbesserung der NMD zeigt sich drei und sechs Monate nach der Intervention, sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der PTA-Gruppe. In der Stent-Gruppe konnte diese Zunahme der NMD erst sechs Monate nach Stent-Implantation nachgewiesen werden. Durch eine PTA im Bereich der Unterschenkelarterien kommt es somit zu einem signifikant verbesserten Ansprechen der glatten Muskelzellen auf NO. Auch eine Stent-Implantation kann diesen Effekt gemäß den vorliegenden Daten aus dieser Studie hervorbringen, jedoch mit einer zeitlichen Verzögerung. Dies könnten Hinweise auf mögliche Reparaturprozesse mit konsekutiv besserem Ansprechen auf NO in der arteriellen Gefäßwand sein.

Wie in der Einleitung erwähnt, stellt der ABI die wichtigste apparative Basisdiagnostik zur Diagnose einer pAVK dar. Hinsichtlich des ABI konnte im Gesamtkollektiv zu allen drei Kontrollzeitpunkten eine signifikante Verbesserung aufgezeigt werden. Bei Unterteilung des Gesamtkollektivs in die zwei Interventionsgruppen konnte diese signifikante Änderung jedoch nicht mehr nachgewiesen werden – außer zum Follow-Up I in der Stent-Gruppe. Ein Blick auf die absoluten Zahlenwerte und auf die graphischen Darstellungen mittels der Boxplots zeigt jedoch auch in der PTA-Gruppe und in der Stent-Gruppe eine Verbesserung des ABI über den Verlauf der Studie hinweg – sechs Monate nach Intervention nimmt dieser jedoch wieder ab. Wie im Fall der FMD, könnte auch hier die Studiengröße einen Einfluss auf die Signifikanz der Ergebnisse in diesen zwei Gruppen haben. Im Falle einer größeren Teilnehmer*innenzahl könnten sich die Verbesserungen in diesen beiden Gruppen als signifikant herausstellen. Die signifikante Verbesserung des ABI lässt auf höhere arterielle Blutdrücke in den Unterschenkelarterien und damit auf eine Regredienz der pAVK schließen. Dadurch ist eine Verbesserung der lokalen Durchblutung und in

diesem Zusammenhang auch der Lebensqualität – durch Verlängerung der Gehstrecke, Reduktion von Schmerzen und Abheilung von trophischen Hautstörungen – gegeben.

Drei und sechs Monate nach erfolgreicher Intervention konnte sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der PTA-Gruppe eine signifikante Reduktion der IMD der A. brachialis belegt werden. In der Stent-Gruppe zeigt sich die IMD durchwegs stabil, isoliert zum Follow-Up III kann eine nicht-signifikante Veränderung der IMD im Sinne einer Zunahme nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte drei und sechs Monate postinterventionell eine signifikante Reduktion der IMD der ACC links im Gesamtkollektiv und der PTA-Gruppe dokumentiert werden. Dieser Effekt stellt sich auch in der Stent-Gruppe im Rahmen des Follow-Up III dar. Hierbei ist die Anzahl der untersuchten Daten klein und könnte eine Erklärung für die Signifikanz des Ergebnisses sein. Im Saphiro-Wilk-Test sind die Daten zu diesem Zeitpunkt sehr nahe am p-Wert von 0,05 (damit auch nahe daran, nicht Normalverteilt zu sein) und somit wurde auch eine Analyse mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Eine signifikante Abnahme konnte mit Hilfe dieses Tests nicht bewiesen werden. Über den Studienverlauf hinweg bestätigte sich diese signifikante Abnahme nicht für die IMD der ACC rechts. Im Gesamtkollektiv und in den zwei untersuchten Gruppen kann sowohl in den Zahlenwerten, als auch in den Boxplots eine Tendenz in Bezug auf eine Abnahme der IMD der ACC rechts erkannt werden. Das Gesamtkollektiv weist hierbei eine stärkere Entwicklung in Richtung einer Abnahme auf als die zwei Untergruppen. Insgesamt muss beachtet werden, dass die IMD der ACC links insgesamt niedrigere Werte als die der ACC rechts aufwies. Die Messung der IMD wird in der klinischen Praxis verwendet, um das Ausmaß an atherosklerotischen Gefäßumbauprozessen zu erfassen. Die Grenze zum Übertritt zu einer pathologischen IMD sind je nach Guidelines unterschiedlich festgelegt. In den ESC/ESH Guidelines zur Hypertension gilt eine IMD der ACC von über 0,9 mm als pathologisch wird mit subklinischen Endorganschäden in Verbindung gebracht. Liegt die IMD über der 75. Perzentile, ist laut „American Society of Echography task force“ ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gegeben. (62,84) Laut einer Studie von Willeit et al. kann die IMD der ACC auch als sogenannter „Surrogat-Maker“ für kardiovaskuläre Ereignisse dienen. Je geringer die Progression der IMD der ACC, desto größer war die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse. (85) Die signifikante Reduktion der IMD der A. brachialis und der ACC links und die tendenzielle Abnahme der IMD der ACC rechts in der hier erläuterten Analyse liefern indirekte Hinweise in Bezug auf eine mögliche Verbesserung

der atherosklerotischen Krankheitslast durch endovaskulären Eingriffe im Bereich der Unterschenkelarterien. Wenn diese indirekten Hinweise den morphologischen Veränderungen innerhalb der arteriellen Gefäßwände entsprächen, würde damit auch zeitgleich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse abnehmen.

Der Vergleich der FKDS zwischen Follow-Up II und III zeigt in allen drei Gruppen eine tendenzielle Abnahme der Offenheitsraten. Drei Monate postinterventionell liegt diese sowohl im Gesamtkollektiv und auch in der PTA-Gruppe bei ca. 45% und nimmt sechs Monate postinterventionell auf ca. 38% bzw. 36% ab. In der Stent-Gruppe ist die Offenheitsrate zu diesen zwei Zeitpunkten höher im Vergleich zu den zwei anderen Gruppen (Follow-Up II: ca. 54%, Follow-Up III: ca. 43%). Vom Follow-Up II ausgehend, bis hin zum Ende der Studie sechs Monate nach der Intervention, nahm in allen drei Gruppen die absolute Anzahl an Stenosen und Okklusionen leicht. Sowohl die PTA als auch eine Stent-Implantation zeigten sich in der hier vorliegenden Arbeit als wirksame Therapien zur Behandlung einer pAVK im Bereich der Unterschenkelarterien.

4.3 Parallelen und Gegensätze zu gleichartigen Studien

Rammos et al. konnten in ihrer Studie zum Einfluss von endovaskulären Interventionen bei pAVK-Patienten auf die Endothelfunktion einen signifikanten Anstieg der FMD nach sechs Monaten aufzeigen. Im Vergleich zu der hier bearbeiteten Studie wurden jedoch zum einen Paclitaxel-beschichtete Ballone verwendet, welche zum Durchführungszeitpunkt dieser Studie noch nicht in routinemäßiger Verwendung waren, und zum anderen wurden sowohl Patient*innen mit Claudicatio intermittens (74% Rutherford Grad 2-3) als auch mitischämischen Ruheschmerzen und kleinflächigeren Ulcera (26% Rutherford Grad 4-5) eingeschlossen. (86) Eine ähnlich gestaltete Studie von Husmann et al. konnte auch eine signifikante Verbesserung der FMD nach erfolgreicher PTA (Baseline: $4.96\% \pm 1.86\%$, vier Wochen postinterventionell: $6.44\% \pm 2.88\%$; $p= 0.02$) nachweisen. Auch in dieser Studie wurden ausschließlich Patient*innen mit einer pAVK Grad 2-3 nach Rutherford mit femoropoplitealen Obstruktionen inkludiert. (87) Die Ergebnisse, die in dieser Diplomarbeit vorliegen, beruhen überwiegend auf Patient*innen mit kritischer Extremitätenischämie. Dahingehend könnte es sein, dass Patient*innen mit einem fortgeschritteneren Stadium einer pAVK, bezogen auf die Endothelfunktion, nicht mehr so stark von der Intervention profitieren als Patient*innen mit einer weniger ausgeprägten pAVK. Auch könnte das Endothel in diesen Frühstadien noch bessere Voraussetzungen

und Möglichkeiten haben, seine Funktionen zu regenerieren, und dies könnte auch in einem höheren Ausmaß möglich sein. In der Studie von Rammos et al. erfolgte die Intervention im Bereich der aortoiliakalen und der femoropoplitealen Arterien und auch in der Studie von Husmann et al. wurde nur in den femoropoplitealen Arterien interveniert. (86,87) Somit könnte auch das zu intervenierende Gefäßareal einen Einfluss auf eine Veränderung der Endothelfunktion haben. Weiters wurde in der Studie von Rammos et al. eine Unterteilung in zwei Subgruppen, Stent-freie Gruppe und Stent-Gruppe, durchgeführt. Auch hier konnte in der Stent-Gruppe keine signifikante Verbesserung der FMD (von $4.15 \pm 0.2\%$ zu $4.5 \pm 0.2\%$ $p=0.3$) dargestellt werden. (86) Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Diplomarbeit. Somit kann angenommen werden, dass eine Stent-Implantation bei pAVK Patient*innen keinen bis nur einen geringen Einfluss auf die Funktion des Endothels hat.

Pawlaczyk et al. untersuchten in einer prospektiven nicht-randomisierten Studie den Einfluss von konservativen und invasiven Interventionen auf die Endothelfunktion, gemessen mittels FMD. Hierbei wurden drei Gruppen verglichen – eine PTA-Gruppe, eine Bypass-Gruppe und eine Gruppe mit Gehtraining. Auch hier zeigte sich in der PTA-Gruppe nach drei Monaten eine signifikante Verbesserung der FMD. Es wurden ebenfalls nur Patient*innen mit Interventionen an den femoralen Arterien und mit einem Rutherford Grad 3 eingeschlossen, gleich wie in der Studie von Rammos et al. (88) Somit decken sich die weiter oben aufgestellten Hypothesen auch mit dieser Studie. Weiters fand sich in der Studie von Pawlaczyk et al. keine signifikante Zunahme der NMD (von 14.19 ± 3.98 auf 14.85 ± 4.55 $p=0.116$). In der vorliegenden Diplomarbeit konnte eine signifikante Zunahme der NMD sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten in der PTA-Gruppe nachweisen werden. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Patient*innen mit einer kritischen Extremitätenischämie untersucht wurden. Eventuell „verlernt“ das Endothel in höheren Stadien der pAVK auf NO adäquat zu reagieren und durch die endovaskuläre Therapie erlangt das Endothel, wenn auch nur teilweise, seine physiologische, ursprüngliche Funktion wieder.

Die Endothelfunktion nach einem endovaskulären Eingriff, verglichen zwischen Patient*innen mit und ohne kritischer Extremitätenischämie, wurde in der Studie von Kaczmarczyk et al. untersucht. Entweder wurde nur eine PTA oder zusätzlich eine Stent-Implantation als Intervention eingesetzt. Eine signifikante Verbesserung der FMD konnte bei keiner der zwei Gruppen aufgezeigt werden (CLI: Baseline 3.0 (1.7–4.7); erstes Monat

5.2 (3.3–6.4); sechstes Monat 2.9 (1.9–5.3); $p=0.16$; non-CLI: Baseline 4.4 (2.1–6.6); erstes Monat 3.9 (2.6–6.5); sechstes Monat 2.4 (1.3–4.4); $p=0.08$). Inkludiert wurden Patient*innen mit Obstruktionen/Stenosen der iliakalen, femoropoplitealen und cruralen Arterien. (89) Dies deckt sich mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Diplomarbeit hinsichtlich einer nicht vorliegenden Signifikanz. Jedoch besteht in den gefundenen Ergebnissen dieser Diplomarbeit eine generelle Tendenz zur Verbesserung der FMD. Wie oben ersichtlich, ist dies in der Studie von Kaczmarczyk et al. nicht gegeben. Vergleicht man nun die Daten aus dieser Diplomarbeit mit den Studien von Rammos et al. und Husmann et al. zeigen sich unterschiedlichste Erkenntnisse, die nicht miteinander kongruieren. Eine weitere mögliche Erklärung, warum es in der Studie von Rammos et al. zu einer Verbesserung der FMD gekommen ist, ist die Verwendung von Paclitaxelbeschichteten Ballonen. Die intraluminale Applikation von Paclitaxel könnte einen Einfluss auf die systemische Endothelfunktion haben und diese auch verbessern.

Darüber hinaus wurde in der Studie von Kaczmarczyk et al. die IMD der ACC links und rechts jeweils vor und sechs Monate nach der Intervention bestimmt. Dem Studiendesign zufolge wurde wiederum die Aufteilung in eine Gruppe mit kritischer Extremitätenischämie und eine Gruppe ohne einer solchen kritischen Extremitätenischämie vorgenommen. Ein signifikanter Unterschied konnte hierbei nicht aufgezeigt werden, jedoch wurde eine Abnahme der IMD dokumentiert (CLI: Baseline 0.94 (0.3); sechstes Monat 0.91 (0.26); non-CLI: Baseline 0.055 0.97 (0.29); sechstes Monat 0.94 (0.26) 0.23). (89) Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen dieser Diplomarbeit hinsichtlich einer Abnahme der IMD der ACC links und rechts. Jedoch konnte, im Vergleich zur Studie von Kaczmarczyk et al, eine signifikante Abnahme der IMD der A. brachialis und der ACC links dokumentiert werden. Dies könnte möglicherweise am unterschiedlichen mittleren Alter liegen. Die Patient*innen in der vorliegenden Diplomarbeit waren im Durchschnitt um 7,4 Jahre älter als in der Studie von Kaczmarczyk et al. Ferner könnte auch das Geschlecht einen Einfluss auf diese Unterschiede haben. In der hier vorliegenden Arbeit ist das Verhältnis zwischen Männern und Frauen nahezu ausgeglichen. In der Studie von Kaczmarczyk et al. wurden in beide Gruppen ca. 80% Männer eingeschlossen. Es wäre möglich, dass Frauen im Vergleich zu Männern mit einer geringeren atherosklerotischen Krankheitslast (und damit auch mit einer niedrigeren IMD) bereits Symptome einer pAVK entwickeln und früher eine kritische Extremitätenischämie auftritt,

weswegen die hier gefundenen Ergebnisse niedriger liegen als in der Studie von Kaczmarczyk et al.

4.4 Limitationen

Eine Limitation dieser Arbeit ergibt sich durch die retrospektive Datenanalyse. Es konnte nicht explizit evaluiert werden, ob die Messung der FMD mittels Standardprotokollen erfolgt ist und ob diese auch eingehalten wurden. Im Rahmen der Datensammlung konnte jedoch ermittelt werden, dass darauf geachtet wurde, dass die Patient*innen nüchtern waren und ihre Medikamente nicht eingenommen hatten. Weiters wurde darauf geachtet, die Messung im Bereich des rechten Oberarmes durchzuführen. Andererseits können mögliche Cofounder, welche die Ergebnisse potenziell beeinflussen könnten, nicht ausgeschlossen werden. Somit sind Einflüsse durch z.B. unterschiedliche Therapien hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie eine neu begonnene oder intensiviertere Statin-Therapie oder einer antidiabetischen Therapie, möglich. Weiters ergaben sich Probleme im Rahmen der Datenerhebung, wobei manche Daten nicht mehr aufgefunden werden konnten bzw. aus diversen Gründen unvollständig erhoben wurden. Hierbei sollte beachtet werden, dass in der ursprünglichen Studie eine Anzahl von mindestens 110 Teilnehmer*innen errechnet wurde, um eine Non-Inferiority des Nitinol-Stents aufzuzeigen. Weiters wurde bei 28 Patient*innen keine endovaskuläre Intervention, aufgrund von diversen Ursachen durchgeführt. Deren Daten wurden jedoch zum Beginn der Studie erhoben und in die Studie aufgenommen. Im weiteren Verlauf erfolgte jedoch keine weitere Datenerhebung. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, zukünftig größere, prospektive Studien zu dieser Thematik durchzuführen und mögliche Cofounder zu minimieren. Bei 16 Teilnehmer*innen erfolgte die Beobachtung nicht bis zum Ende der Studie. Unterschiedlichste Ursachen, wie z.B. ein Widerruf zur Teilnahme, eine vorzeitig notwendige Re-PTA, Hospitalisierung in einem anderen Krankenhaus und Versterben wurden hierfür angeführt.

Nach Durchsicht der Daten zeigte sich das nicht nur ausschließlich Patient*innen mit CLTI in die Studie eingeschlossen wurden, sondern auch Patient*innen mit isolierter Claudicatio intermittens und es sich somit nicht um ein reines CLTI-Kollektiv handelt. Der überwiegende Anteil der Teilnehmer*innen (ca. 3/4) wies jedoch eine CLTI auf.

Es sollte beachtet werden, dass sich die Arbeit ausschließlich auf die Endothelfunktion und die Veränderungen in den arteriellen Gefäßwänden bezieht. Ereignisse wie MACE,

Schlaganfall oder Amputation wurden nicht berücksichtigt. Weiters wurden auch eine Verbesserung/Verschlechterung der Lebensqualität und eine Besserung/Verschlechterung der klinischen Symptomatik nicht erhoben. Somit kann kein Rückschluss von der Besserung der Endothelfunktion und der Abnahme der atherosklerotischen Gefäßveränderungen auf klinische Parameter gefasst werden. Bezüglich dieser Interaktionen sind weitere Studien notwendig, um derartige Zusammenhänge zu untersuchen.

Um zu untersuchen, ob ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Erhebungszeitpunkten vorlag, wurden der Wilcoxon-Rangsummentest und der t-Test für verbundene Stichproben herangezogen. Eine Voraussetzung beider Tests ist, dass die Daten immer paarweise vorliegen müssen. Dadurch verringerte sich die Anzahl an Daten die zur Berechnung der Signifikanz herangezogen werden konnten sehr. Um dies zu umgehen, sollten in Zukunft größere, prospektive Studien durchgeführt werden.

Hinsichtlich der Datenanalyse wurde eine „As-treated Analyse“ durchgeführt. Aufgrund dieser kommt es zu einem Durchbrechen der Randomisierung und damit zu einem Selektionsbias. Jedoch eignet sich diese Methode gut dazu, die Wirksamkeit einer Intervention zu untersuchen. Eine weitere Überlegung, warum die Randomisierung nicht beibehalten wurde und die Patient*innen mit einer „Bail-out-Procedure“ in die Stent-Gruppe eingegliedert wurden, war, dass eine Stent-Implantation im Bereich der Unterschenkelarterien heutzutage nicht mehr „state-of-the-art“ ist und somit eine Verzerrung der PTA-Gruppe durch Patient*innen mit einer „Bail-out-Procedure“ verhindert wurde. Weiters konnten Patient*innen mit einem implantierten Stent isoliert betrachtet werden.

4.5 Schlussfolgerung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss von endovaskulären Interventionen im Bereich der cruralen Arterien bei Patient*innen mit kritischer Extremitätenischämie auf die Endothelfunktion zu beleuchten. Die systemische Endothelfunktion wurde mittels FMD bis sechs Monate nach erfolgter Intervention gemessen und zeigt im Verlauf durch die stattgehabte Intervention keine statistisch signifikante Änderung bei jedoch tendenzieller Zunahme im Sinne einer verbesserten Endothelfunktion nach PTA.

Hinsichtlich der untersuchten Nebenparameter konnte eine signifikante Verbesserung der NMD (Gesamtkollektiv, PTA-Gruppe und Stent-Gruppe), des ABIs (Gesamtkollektiv) und eine signifikante Reduktion der IMD der A. brachialis (Gesamtkollektiv und PTA-Gruppe) und der IMD der ACC links (Gesamtkollektiv, PTA-Gruppe und Stent-Gruppe) aufgezeigt werden.

Es zeigt sich, dass endovaskuläre Eingriffe - hier vor allem eine PTA - im Bereich der Unterschenkelarterien bei Patient*innen mit kritischer Extremitätenischämie eine effektive Wirkung auf den Progressionsstopp der Endotheldysfunktion haben. Darüber hinaus liefern die erhobenen Daten indirekte Hinweise dafür, dass endovaskuläre Interventionen möglicherweise zu einer tendenziellen Besserung der Endothelfunktion beitragen können. Dies sollte jedoch in größeren, prospektiven Studien verifiziert werden.

Literaturverzeichnis

1. Hartman M, Pabst MA, Dohr G. Zytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie. 5th ed. Medizinische Universität Graz: Facultas Verlags- und Buchhandels AG; 2011.
2. Silbernagel S, Despopoulos A. Taschenatlas Physiologie. 8th ed. Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
3. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 32nd ed. Deutschland: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2019.
4. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. Duale Reihe, Physiologie. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2017.
5. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 April: p. C7-12.
6. Silbernagel S, Lang F. Taschenatlas Pathophysiologie Stuttgart, Deutschland: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
7. Herold G, Mitarbeiter. Innere Medizin Köln, Deutschland: Dr. med. Gerd Herold; 2020.
8. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J*. 2018 March: p. 763–816.
9. Fowkes F, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg J, McDermott M, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013 Oktober: p. 1329–40.
10. Diehm C, Schuster A, Allenberg J, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004 Januar: p. 95-105.
11. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007 Juni: p. 1185-91.
12. Sampson U, Fowkes F, McDermott M, Criqui M, Aboyans V, Norman P, et al. Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*. 2014 März: p. 145-158.
13. Aboyans V, Bartelink ML. Epidemiology and risk factors. In *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine (3 edn): The European Society of Cardiology Series* (Oxford, 2018; online edn, ESC Publications); July 2018. p. Pages 2693–2694.
14. Krishna S, Moxon J, Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*. 2015 Mai: p. 11294-322.
15. Criqui M, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2015 April: p. 1509-26.
16. Joosten M, Pai J, Bertoia M, Rimm E, Spiegelman D, Mittleman M, et al. Associations between conventional cardiovascular risk factors and risk of peripheral artery disease in men. *JAMA*. 2012 Oktober: p. 1660-7.
17. Emdin C, Anderson S, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, et al. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ*. 2015 September: p. h4865.

18. Howard D, Banerjee A, Fairhead J, Hands L, Silver L, Rothwell P. Population-based study of incidence, risk factors, outcome, and prognosis of ischemic peripheral arterial events: implications for prevention. *Circulation*. 2015 November: p. 1805-15.
19. Meijer W, Grobbee D, Hunink M, Hofman A, Hoes A. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000 Oktober: p. 2934-8.
20. Laschkolnig A, Kollerits B, Lamina C, Meisinger C, Rantner B, Stadler M, et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res*. 2014 Juli: p. 28-36.
21. Ridker P, Stampfer M, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001 Mai: p. 2481-5.
22. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert , et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017 August; 38(32): 2459–2472.
23. Cohen J, Boerwinkle E, Mosley TJ, Hobbs H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006 März; 354(12): 1264-72.
24. Emerging Risk Factors Collaboration , Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012 Juni; 307(23): 2499-506.
25. Prospective Studies Collaboration , Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dezember; 370(9602): 1829-39.
26. Cholesterol Treatment Trialists'(CTT)Collaboration , Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland L, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 November; 376(9753): 1670-81.
27. Tabas I, Williams K, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*. 2007 Oktober; 116(16): 1832-44.
28. Jude E, Oyibo S, Chalmers N, Boulton A. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care*. 2001 August: p. 1433-7.
29. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall , Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016 August: p. 2315–2381.
30. Covassin , Singh P. Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk: Epidemiologic and Experimental Evidence. *Sleep Med Clin*. März 2016; 11(1): 81-9.
31. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber S. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. *Am J Med*. 2019 Oktober; 132(10): 1133-1141.
32. Hafiz S, Lotfollahzadeh S. Infrainguinal Occlusive Disease In: *StatPearls* [Internet].

- Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2022.
33. Amann-Vesti B. Scores und Stadien für die Praxis - Angiologie [Scores and stages in angiology]. *Ther Umsch*. 2013 Oktober: p. 567-71.
 34. Malte L. *Facharztwissen Angiologie, zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung* Starnberg: Springer-Verlag GmbH; 2019.
 35. McDermott M, Greenland P P, Liu K, Guralnik J, Criqui M, Dolan N, et al. Leg symptoms in peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001 Oktober: p. 1599-1606.
 36. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ANGIOLOGIE GfG. S3-LEITLINIE ZUR DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE DER PERIPHEREN ARTERIELLEN VERSCHLUSSKRANKHEIT. Version: 3.3. 2015 September: p. Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-003>, Zugriff am 15.08.2022.
 37. Dua A, Lee CJ. Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016 Juni: p. 91-5.
 38. Mills J, Conte M, Armstrong D, Pomposelli F, Schanzer A, Sidawy A, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014 Jänner; 59(1): 220–234.e1-2.
 39. Aboyans V, Criqui M, Abraham P, Allison M, Creager M, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Dezember: p. 2890-909.
 40. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2013 April: p. 492–498.
 41. Collins R, Granny G, Burch J, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, et al. A systematic review of duplex ultrasound, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography for the diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease. *Health Technol Assess*. 2007 Mai: p. iii-iv, xi-xiii, 1-184.
 42. Amann-Vesti B, Thalhammer C. *Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie* 4te Auflage: Thieme Verlag; 2015.
 43. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007 November: p. 2277-84.
 44. Jens S, Koelemay MJW, Reekers JA, Bipat. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2013 November: p. 3104-14.
 45. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med*. 2010 September: p. 325-34.
 46. Said ZH, Lerakis S. The role of magnetic resonance angiography in peripheral artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2018 April: p. 129-133.
 47. Frick M, Neunteuf T, Schwarzacher S, Wascher T, Weidinger F. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *J Kardiol*. 2002; 9(10): 439-44.
 48. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Assessment of endothelium-independent vasodilation: from methodology to clinical perspectives. *J Hypertens*. 2018 Juli; 36(7):

- 1460-1467.
49. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, Yamaji T, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc.* 2020 Januar; 9(2): e013915.
 50. Maruhashi T, Nakashima A, Matsumoto T, Oda N, Iwamoto Y, Iwamoto A, et al. Relationship between nitroglycerine-induced vasodilation and clinical severity of peripheral artery disease. *Atherosclerosis.* 2014 Juli; 235(1): 65-70.
 51. Kiani S, Aasen J, Holbrook M, Khemka A, Sharmeen F, LeLeiko R, et al. Peripheral artery disease is associated with severe impairment of vascular function. *Vasc Med.* 2013 April; 18(2): 72-8.
 52. Peach G, Griffin M, Jones K, Thompson M, Hinchliffe R. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ.* 2012 August: p. e5208.
 53. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2008 July: p. 883–95.
 54. Garber CE, Blissmer B, Deschenes M, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011 Juli: p. 1334-1359.
 55. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 September; 42(34): 3227-3337.
 56. Sofi , Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 November: p. 1189-96.
 57. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan J, Flint A, Hannan L, MacInnis R, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010 Dezember: p. 2211-9.
 58. Aung P, Maxwell H, Jepson R, Price J, Leng G. Lipid-Lowering for Peripheral Arterial Disease of the Lower Limb. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oktober; Nr. 4(Art. No.: CD000123).
 59. Antoniou GA, Fishera RK, Georgiadis GS, Antoniou SA, Torellaa F. Statin therapy in lower limb peripheral arterial disease: Systematic review and meta-analysis. *Vascul Pharmacol.* 2014 November; 63(2): 79-87.
 60. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith, Jr. SC, Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *Eur Heart J.* 2014 November; 35(41): 2864–2872.
 61. Staessen J, Thijs L, Gasowski J, Cells H, Fagard R, for the SystolicHypertensioninEurope investigators. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: further evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Am J Cardiol.* 1998 November; 82(9B): 20R-22R.
 62. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Juli; 31(7): 1281-1357.
 63. Paravastu S, Mendonca D, Da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease.

- Cochrane Database Syst Rev. 2013 September; 2013(9): CD005508.
64. Investigators HOPES, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2000 Jänner: p. 145–153.
 65. ONTARGET Investigators , Yusuf S, Teo K, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008 April: p. 1547–59.
 66. Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, Vemulapalli S, Hasselblad V, Subherwal S, et al. Comparative Effectiveness Review of Antiplatelet Agents in Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2014 Dezember; 3(6): e001330.
 67. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*. 1996 November; 348(9038): 1329-39.
 68. Cacoub PP, Bhatt DL, Steg , Topol EJ, Creager MA, for the CHARISMA Investigators. Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *Eur Heart J*. 2009 Jänner; 30(2): 192–201.
 69. Lane R, Harwood A, Watson L, Leng G. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Dezember; 12(12): CD000990.
 70. Fokkenrood H, Bendermacher B, Lauret G, Willigendael E, Prins M, Teijink J. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 August;(8): CD005263.
 71. Kruidenier L, Nicolai S, Rouwet E, Peters R, Prins M, Teijink J. Additional Supervised Exercise Therapy After a Percutaneous Vascular Intervention for Peripheral Arterial Disease: A Randomized Clinical Trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2011 Juli; 22(7): 961-8.
 72. Bagger J, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose H, Jensen B. Effect of verapamil in intermittent claudication A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation*. 1997 Januar: p. 411–4.
 73. Gargiulo G, Giugliano G, Brevetti L, Sannino A, Schiattarella G, Serino F, et al. Use of statins in lower extremity artery disease: a review. *BMC Surg*. 2012; 12 Suppl 1(Suppl 1): S15.
 74. Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 April;(4): CD000986.
 75. Momsen A, Jensen M, Norager C, Madsen M, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt J. Drug Therapy for Improving Walking Distance in Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-analysis of Robust Randomised Controlled Studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Oktober; 38(4): 463-474.
 76. Tepe G, Brodmann M, Werner M, Bachinsky W, Holden A, Zeller T, et al. Intravascular Lithotripsy for Peripheral Artery Calcification: 30-Day Outcomes From the Randomized Disrupt PAD III Trial. *JACC Cardiovasc Interv*. 2021 Juni: p. 1352-1361.
 77. Thomas M, Jung Park Y, Grey S, Schreiber T, Gurm H, Leffler D, et al. Temporal trends in peripheral arterial interventions: Observations from the blue cross blue shield of michigan cardiovascular consortium (BMC2 PVI). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017 März: p. 728-734.
 78. Dominguez A, Bahadorani J, Reeves R, Mahmud E, Patel M. Endovascular therapy for critical limb ischemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015 April; 13(4): 429-444.
 79. Patel RAG, Sakhuja , White CJ. The Medical and Endovascular Treatment of PAD: A

- Review of the Guidelines and Pivotal Clinical Trials. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Juli; 45(7): 100402.
80. Bradbury A, Adam D, Bell J, Forbes J, Fowkes F, Gillespie I, et al. Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making. *J Vasc Surg.* 2010 Mai; 51(5): 52S-68S.
 81. Dagher N, Modrall J. Pharmacotherapy before and after revascularization: anticoagulation, antiplatelet agents, and statins. *Semin Vasc Surg.* 2007 März; 20(1): 10–14.
 82. Bauersachs R, Szarek M, Brodmann M, Gudzi I, Debus E, Nehler M, et al. Total Ischemic Event Reduction With Rivaroxaban After Peripheral Arterial Revascularization in the VOYAGER PAD Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Juli; 78(4): 317-326.
 83. Bhagirath VC, Eikelboom JW, Anand SS. Low-dose rivaroxaban plus aspirin for the prevention of cardiovascular events: an evaluation of COMPASS. *Future Cardiol.* 2018 November; 14(6): 443-453.
 84. Simova. Intima-media thickness: appropriate evaluation and proper measurement. *e-Journal of Cardiology Practice.* 2015 Mai; 13: N°21.
 85. Willeit P, Tschiderer L, Allara E, Reuber K, Seekircher L, Gao L, et al. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation.* 2020 August; 142(7): 621-642.
 86. Rammos C, Steinmetz M, Johnstone , Manzke A, Lortz J, Petrikhovich O, et al. The impact of percutaneous peripheral interventions on endothelial function. *Vasa.* 2021 November; 50(6): 423-430.
 87. Husmann M, Dörffler-Melly J, Kalka C, Diehm N, Baumgartner I, Silvestro A. Successful lower extremity angioplasty improves brachial artery flow-mediated dilation in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2008 November; 48(5): 1211-6.
 88. Pawlaczyk K, Gabriel M, Urbanek T, Dzieciuchowicz Ł, Begier-Krasińska B, Stanisic M, et al. Changes in flow-mediated dilatation in patients with femoropopliteal occlusion receiving conservative and invasive treatment. *Kardiol Pol.* 2016; 74(8): 772-778.
 89. Kaczmarczyk P, Frołow M, Januszek R, Belowski A, Gregorczyk-Maga I, Chlopicki S, et al. Endothelial function in patients with critical and non-critical limb ischemia undergoing endovascular treatment. *Kardiol Pol.* 2021; 79(7-8): 804-812.