

Diplomarbeit

**ENDOTHELIALE FUNKTION UND BRACHIALE INTIMA-MEDIA
DICKE ALS LANGZEITPARAMETER FÜR KARDIOVASKULÄRE
EREIGNISSE NACH ENDOVASKULÄRE REKANALISATION
PERIPHERER ARTERIEN**

eingereicht von

Andrea Kieninger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Angiologie

unter der Anleitung von

Ass.-Dr. Franz Hafner

und

Ao. Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann

Graz, am

(Andrea Kieninger)

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 benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Anmerkung: In dieser Diplomarbeit wurde aus Gründen der Lesbarkeit auf die gendergerechte Form verzichtet. Ich möchte betonen, dass das völlig wert- und vorurteilsfrei geschah.

Graz, am

(Andrea Kieninger)

Vorwort

Wie es dazu gekommen ist, dass ich in meinem Studium der Humanmedizin eine Diplomarbeit zu diesem Thema verfasst habe, sei kurz erzählt.

Die Möglichkeiten der ärztlichen Berufsausübung sind wahnsinnig mannigfaltig. Während seines Studiums lernt man all die Bereiche kennen, die einen später betreffen können. Den ein oder anderen Bereich genauer, manche weniger. Und doch habe ich meine initiale Begeisterung für das kardiovaskuläre System unseres Körpers beibehalten.

Warum die Arbeit gerade das Gebiet der „Angiologie“ umfasst, ist zum einen dadurch begründet, dass ich zu „unserem Gefäßsystem“ schon seit einiger Zeit eine „besondere Beziehung“ habe und hat auch ein wenig mit Zufall zu tun. Dies hat vor allem mit meinem großen Interesse an der Kardiologie zu tun. Zusätzlich habe ich durch meine Tätigkeit beim Roten Kreuz gelernt, dass die meisten Notrufe aufgrund internistischer Notfälle getätigt werden.

Obwohl ich mein Diplomarbeitsthema schon vor meinem Auslandsaufenthalt in Südafrika hatte, wurde mein Interesse dadurch noch verstärkt. Mir wurde vor Augen geführt, welche starke Verbreitung die pAVK auf der Welt hat.

Graz, am

(Andrea Kieninger)

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, danken, die mich während des gesamten Studiums unterstützt hat. Danke auch an meine Schwestern Michaela und Elisabeth, die mich immer wieder von vorne motiviert haben. Vor allem Elisabeth möchte ich danken, die mir mit ihrem Wissen zur Seite gestanden ist und ohne deren Hilfe und Zuspruch gewisse Seiten in meiner Arbeit wahrscheinlich lange Zeit leer geblieben wären.

Genauso danke ich meinem Verlobten Alexander, der mich zu jedem Zeitpunkt in den letzten Jahren begleitet und unterstützt hat, all meine Launen geduldig ertragen hat und mir auch während des Verfassens dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Mein besonderer Dank gilt meinem Hauptbetreuer, Herrn Ass.-Dr. Franz Hafner, der mich immer hilfsbereit mit konstruktiven Ideen und Verbesserungsvorschlägen bei der Planung und Durchführung dieser Arbeit unterstützt hat und jederzeit für mich bei Schwierigkeiten und Fragen erreichbar war. Ebenso möchte ich Frau Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann danken.

Nicht zu Letzt möchte ich all den sonstigen beteiligten Personen der Universitätsklinik für Angiologie für die freundliche Unterstützung während der Durchführung der Studie danken.

Zu guter Letzt danke ich all meinen Freunden und Kollegen, die mir die Zeit des Studiums zu einem unvergesslichen Lebensabschnitt gemacht haben!

Zusammenfassung

Einleitung:

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) handelt es sich um eine Störung der arteriellen Durchblutung im Bereich der Extremitäten, verursacht durch stenosierende oder okkludierende Plaques. Die Prävalenz der pAVK steigt mit zunehmendem Alter und beträgt über dem 70. Lebensjahr 15-20%. Neben Ischämiebedingten Beschwerden im Bereich der Extremitäten geht diese Erkrankung jedoch zusätzlich oft mit weiteren kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall einher.

Material und Methoden:

Es handelt sich um eine Follow-up Studie der „Restenose“-Studie aus den Jahren 2002 bis 2004. Im Rahmen dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass die endotheliale Funktion, gemessen als Fluss-medierte Dilatation (FMD) bei Patienten im pAVK Stadium IIb im Gegensatz zur brachialen Intime-Media Dicke (B-IMT) nicht mit dem Auftreten einer Restenose nach endovaskulärer Rekanalisation der Extremitätenarterien korreliert. Alle 128 Patienten der primären Studie wurden eingeschlossen. In einem Telefongespräch wurden die Patienten kontaktiert und die erforderlichen Daten über die kardiovaskulären Ereignisse erhoben. Wenn der Telefonkontakt nicht möglich war, wurde alternativ der Hausarzt über die Studie aufgeklärt und die Daten über den Hausarzt erhoben. Die kardiovaskulären Ereignisse umfassen den Tod aufgrund einer vaskulären bzw. einer anderen Ursache gemeinsam, sowie getrennt, einen Myokardinfarkt, einen Insult bzw. die Amputation. Die statistische Auswertung erfolgte mittels linearer (Anzahl der Antihypertensiva) und univariabler logistischen (IMT, FMD) Regressionsmodellen. Ein p-Wert < 0.05 wurde als signifikant angenommen.

Ergebnisse:

Das mittlere Alter des Patientenkollektiv war (mean \pm SD) 66.5 ± 10.9 Jahre. Das Follow-up (mean \pm SD) war 8.8 ± 0.7 Jahre nach endovaskulärer Rekanalisation im Rahmen der Restenose-Studie. Im Patientenkollektiv waren 36 Patienten Raucher (28.1%), 27 Nichtraucher (21.1%) und 65 Ex-Raucher (50.8%). Im Durchschnitt entspricht die Anzahl der gerauchten Zigaretten (mean \pm SD) 34.3 ± 25.2 pack years. Insgesamt litten im

Patientenkollektiv 57 Patienten (44.5%) an Diabetes mellitus, 103 Patienten an Hyperlipidämie (80.5%) und 115 Patienten an arterieller Hypertonie (89.9%). Auf die bestehende Medikation der Patienten wurde genau geachtet. In die Betrachtung wurden alle Antihypertensiva, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer und Medikamente zur oralen Antikoagulation mit einbezogen. Die gemessenen FMD-Werte zum Studieneinschluss (mean \pm SD) betragen 3.53 ± 3.55 %, die IMT (mean \pm SD) 0.29 ± 0.14 mm. Die kardiovaskulären Ereignisse sind normalverteilt. Es konnte eine Signifikanz der IMT im Bezug auf den Tod aufgrund vaskulärer und anderer Ursachen ($p=0.037$) sowie isoliert den Tod vaskulärer Ursachen ($p=0.016$) nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Ereignissen und IMT ($p=0.029$) beobachtet werden. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte hinsichtlich der FMD und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen kein signifikanter Zusammenhang beobachtet werden.

Diskussion:

Es konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten, die sich bereits einer endovaskulären Revaskularisation der Extremitätenarterien im Rahmen einer pAVK unterzogen hatten, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der brachialen IMT und den sekundär auftretenden kardiovaskulären Events gibt. Die IMT kann somit als eigenständiger Risikofaktor angesehen werden. Im Gegensatz zu den signifikanten Ergebnissen der B-IMT konnte, wie auch bereits im Rahmen der Vorstudie betreffend die Restenose, kein Zusammenhang zwischen FMD und kardiovaskulären Ereignissen in einem längeren Beobachtungszeitraum nach endovaskulärer Therapie nachgewiesen werden.

Abstract

Introduction:

The peripheral arterial disease (PAD) is a disorder of the arterial circulation in the lower extremities caused by stenotic or occlusive plaques. The overall prevalence of PAD increases in patients over the age of 70 to 15-20%. Beside ischemic symptoms at the extremities, PAD additionally goes along with cardiovascular events like myocardial infarction and stroke.

Materials and Methods:

This is the follow-up study of “restenosis”, conducted between 2002 and 2004. In contrast to endothelial function, measured as decreased flow-mediated dilatation (FMD), this study could prove a correlation between enlarged brachial intima-media thickness (B-IMT) and restenosis after endovascular recanalization of peripheral arteries in patients with PAD IIb. All 128 patients from primary study were included. In a telephone interview, patients were contacted and all necessary data on cardiovascular events were collected. If phone contact was not possible, the general practitioner was alternatively informed about the study and data were recorded during this call. Cardiovascular events include cardiovascular death, death independent from cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke and amputation. Statistics were calculated by a linear (amount of antihypertensive drugs) and univariable logistic (IMT, FMD) regression model. Statistical significance was assumed for p-values below 0.05.

Results:

The mean age of patient cohort was (mean \pm SD) 66.5 ± 10.9 years. The follow-up (mean \pm SD) was 8.8 ± 0.7 years after the revascularization of peripheral arteries during the preceding restenosis trial. Thirty-six patients (28.1%) were smokers, 27 patients (21.1%) were non-smokers and 65 out of 128 (50.8%) were ex-smokers. On average, the number of cigarettes smoked (mean \pm SD) was 24.3 ± 25.2 pack years. A total of 57 patients (44.5%) were suffering from diabetes mellitus, 103 patients (80.5%) from hyperlipidemia and 103 patients (89.9%) from arterial hypertension. All antihypertensives, statins, antiplatelet drugs and oral anticoagulation were included in the view. The measured value for FMD at study entry (mean \pm SD) are 3.53 ± 3.55 %, the range 0 – 21.55 %, the IMT (mean \pm SD)

0.29 ± 0.14 mm with the corresponding range 0.1 – 0.7 mm. The cardiovascular events were normally distributed including death due to vascular or any other cause together, and separately, myocardial infarction, stroke or an amputation. It was shown that the IMT is significant associated to overall death (p = 0.037) and vascular causes of death (p = 0.016). In addition, a correlation between IMT and any cardiovascular events (p = 0.029) was observed. In contrast to these data, we could not observe a statistically significant correlation between FMD and cardiovascular events.

Conclusion:

We observed a correlation between the brachial IMT and the following cardiovascular events in PAD-patients, who had already undergone endovascular revascularization. The IMT may thus be regarded as an independent risk factor. In contrast to these results, similarly to the preceding trial, we could not prove a correlation between FMD and cardiovascular events in a longer observation period after endovascular therapy.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	ii
Vorwort.....	iii
Danksagung	iv
Zusammenfassung	v
Abstract.....	vii
Inhaltsverzeichnis	ix
1. Grundlagen	1
1.1. Endothel	1
1.1.1. Histologie	1
1.1.2. Physiologie.....	1
1.2. Atherosklerose – Arteriosklerose.....	3
1.2.1. Definition	3
1.2.2. Epidemiologie	3
1.2.3. Ätiologie.....	4
1.2.4. Risikofaktoren	4
1.2.5. Pathogenese.....	5
1.2.5.1. Response-to-injury-Hypothese.....	5
1.2.5.2. Lipidhypothese	5
1.2.5.3. Monoklonale Hypothese	6
1.2.5.4. Perfusionshypothese.....	6
1.2.5.5. Thrombotische Theorie	6
1.2.5.6. Endothelläsionstheorie	6
1.2.5.7. Filtrationstheorie	6
1.2.6. Pathomorphologie	6
1.2.7. Folgen der Atherosklerose	7
1.3. pAVK– periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	8
1.3.1. Definition	8
1.3.2. Epidemiologie	8
1.3.3. Ätiologie.....	9
1.3.4. Risikofaktoren	9
1.3.4.1. Hauptrisikofaktoren.....	9
Nikotinabusus	9

Diabetes mellitus	10
Arterielle Hypertonie	10
Dyslipidämie	10
1.3.4.2. Nebenrisikofaktoren	10
Ethnische Herkunft	10
Geschlecht	11
Alter	11
Entzündungsfaktoren	11
Hyperviskosität und Hyperkoagulation	11
Hyperhomocysteinämie	11
1.3.5. Pathophysiologie	12
1.3.6. Einteilung der PAVK der unteren Extremität	12
1.3.7. Lokalisation	13
1.3.8. Klinik	13
1.3.9. Kreuzrisiko der Atherothrombose-Manifestationen	14
1.3.10. Diagnostik	14
1.3.10.1. Anamnese, Inspektion, Palpation, Auskultation	15
1.3.10.2. CW-Dopplersonographie	15
1.3.10.3. FKDS - Farbkodierte Duplexsonographie	16
1.3.10.4. Weiterführende Diagnostik	16
1.3.11. Therapie	17
1.3.11.1. Konservative Therapie	18
1.3.11.2. Interventionelle und gefäßchirurgische Therapie	18
1.4. FMD	20
1.4.1. Physiologie und Pathophysiologie	20
1.4.2. Risikofaktoren	21
1.4.3. Messverfahren, Untersuchungsablauf	22
1.4.3.1. Voraussetzungen und Einflussfaktoren	22
Tageszeit	22
Temperatur	23
Ruhezeit	23
Nikotin	23
Flüssigkeiten (Kaffee, Tee)	23
Nahrung	23

	Medikamente	23
	Brachialisdurchmesser	24
1.4.4.	Anwendung	24
1.5.	IMT	25
1.5.1.	Physiologie und Pathophysiologie	26
1.5.2.	Messverfahren	26
1.5.3.	Probleme	27
1.5.4.	Anwendung	27
2.	Zielsetzung und Fragestellung	29
3.	Material und Methoden	30
4.	Ergebnisse.....	33
4.1.	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	33
4.2.	Ergebnisse der Telefonbefragung	34
4.2.1.	Stadieneinteilung.....	34
4.2.2.	Risikofaktoren	35
4.2.3.	Therapie der Studienpopulation	36
4.2.4.	Messwerte und kardiovaskuläre Ereignisse	37
4.3.	Bewertung in Abhängigkeit der IMT	38
4.4.	Bewertung in Abhängigkeit der FMD	40
4.5.	Bewertung in Abhängigkeit der Anzahl der antihypertensiven Therapie.....	41
5.	Diskussion	42
5.1.	Allgemeines und Auswertung des Fragebogens – Demographische und klinische Daten der Studienpopulation.....	42
5.2.	Auswertung des Fragebogens – Fragestellung der Studie	45
5.2.1.	Bewertung des kardiovaskulären Risikos nach Höhe der IMT	46
5.2.2.	Bewertung des kardiovaskulären Risikos nach Höhe der FMD	47
5.2.3.	Bewertung des kardiovaskulären Risikos nach der Anzahl der antihypertensiven Therapie.....	47
6.	Schlussfolgerung	50
7.	Mögliche Stärken und Schwächen der Arbeit	51
8.	Literaturverzeichnis	52
9.	Glossar und Abkürzungen	66
10.	Abbildungsverzeichnis	69
11.	Tabellenverzeichnis	70

12. Appendix	71
--------------------	----

1. Grundlagen

1.1. Endothel

Das Endothel ist mit der Basalmembran, die mit den Perizyten verschmolzen ist, ein Bestandteil der Kapillaren. Mit einem Gesamtgewicht von etwa einem Kilogramm, einer Anzahl von 10.000 Milliarden Zellen und einer Fläche von 6.000 m², die mit dem Blut in Kontakt tritt, zeigt sich die Bedeutung des endothelialen Systems.¹

1.1.1. Histologie

Das Endothel kleidet die Kapillarwände allseits aus und besteht aus einem in Längsrichtung der Kapillaren gestreckten einschichtigen Plattenepithel, dessen Zellkerne vereinzelt, unregelmäßig ins Lumen ragen. Zwischen den Endothelzellen finden sich Gap junctions und Zonulae occludentes, selten Desmosomen und Zonulae adhaerentes². Man unterscheidet ein kontinuierliches (z.B. Endothel der Blut-Hirn Schranke), ein fenestriertes (z.B. Endothel der Niere, des Darmes und der endokrinen Drüsen) und ein diskontinuierliches (z.B. Leberendothel) Endothel¹.

Morphologisch werden dünne (0,1-0,2µm) und dicke (0,3-1µm) Endothelzellen unterschieden, funktionell sind sie zum Einen am Stoff- und Gasaustausch beteiligt, zum Anderen haben sie zusätzlich jedoch auch metabolische Eigenschaften.¹

1.1.2. Physiologie

Das Endothel hat in allen Gefäßen die Funktion einer regulierbaren Barriere. Diese Funktion zwischen Intravasalraum und interstitiellen Raum beruht auf einer selektiven Permeabilität. Diese ist zum Einen durch den Aufbau (strukturelle Barriere) und zum anderen durch die hohe Stoffwechselaktivität der Endothelzellen (metabolische Barriere) bedingt. Eine weitere Eigenschaft, die Antithrombogenität, erklärt sich durch das Freisetzen von Hemmstoffen der Blutgerinnung. Kommt es allerdings zur Schädigung oder Verlust dieser Endothelfunktion, kann dies zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und somit zu Thrombosen führen. Im Rahmen eines Entzündungsvorganges wird die Adhäsion der Leukozyten durch endotheliale Adhäsionsmoleküle (Integrine, Selektine), die parakrin

oder autokrin freigesetzt werden, vermittelt. Die aktivierten Leukozyten emigrieren dann in das daruntergelegene Gewebe. Im Weiteren ist das Endothel auch an der Angiogenese und Wundheilung beteiligt.³ Durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) wird der Gefäßtonus und somit der Blutdruck reguliert. NO wurde im Jahre 1980 zunächst als EDRF (endothelialer vasodilatierender Faktor) beschrieben. Furgott und Zawadzki beobachteten, dass Acetylcholin nur bei gesunden Gefäßen zur Vasodilatation führt. Es wurde daraus geschlossen, dass Acetylcholin von einer Substanz stimuliert werden muss.⁴ Acetylcholin hat somit zwei unterschiedliche Effekte. Einerseits einen indirekt durch das Endothel vermittelten, andererseits einen direkt vasokonstriktorisches Effekt³. NO wird aus L-Arginin über die NO-Synthase gebildet⁵, hat nur eine Halbwertszeit von wenigen Sekunden und ist trotzdem an vielen Funktionen beteiligt³.

1.2. Atherosklerose – Arteriosklerose

1.2.1. Definition

Die Atherosklerose ist eine generalisierte, chronisch progrediente, inflammatorische Gefäßerkrankung. Das Wort Atherosklerose wurde erstmalig 1904 von Marchand (Leipzig) benutzt und leitet sich aus dem griechischen Worten „athära“ (Grütze) und „skleros“ (hart) ab. Es kommt zu diffusen Veränderungen der Intima und Media in den großen und mittleren elastischen, sowie muskulären Arterien. Das Wort „athära“ beschreibt die herdförmige Ansammlung von Lipiden, Kohlenhydraten, Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen.⁶⁻⁸

Arteriosklerose wird häufig als Synonym benutzt, ist jedoch nur ein Oberbegriff für eine Reihe von Arterienerkrankungen, bei denen es zu Wandverhärtungen, Elastizitätsverlust und somit Lumeneinengung kommt. Die Arteriosklerose umfasst folgende drei Erkrankungsbilder. Die wichtigste Form ist die Atherosklerose, die durch Bildung von fibrinösen Plaques und Lipideinlagerungen gekennzeichnet ist, die Mönckeberg-Mediaverkalkung, die spangenartige Kalkablagerungen aufweist, und die Arteriolosklerose/ -hyalinose als Erkrankung der kleinen Arterien.^{6,9}

1.2.2. Epidemiologie

Bereits in der Kindheit sind atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand nachweisbar, die klinischen Komplikationen treten jedoch meist erst im Erwachsenenalter auf und werden durch Risikofaktoren (siehe 1.2.4) gefördert.^{6,7}

In den westlichen Industrieländern sind in der Altersgruppe der 30-60 Jährigen 30% aller Todesfälle auf die Atherosklerose und ihre Folgeerkrankungen zurückzuführen. Durch die besseren Behandlungsmethoden, die Prävention und die bessere Behandlung der Folgeerkrankungen ist diese Zahl nach jahrzehntelangem Anstieg mittlerweile wieder rückläufig. Die Atherosklerose weist jedoch geographische Unterschiede auf. In Afrika und Asien setzt die Atherosklerose später ein, zeigt eine langsamere Progression und auch die Folgeerscheinungen sind später sichtbar, jedoch mit der Übernahme unserer Lebensgewohnheiten nach Migration gleichen sich die Zahlen wieder an.⁹

Die koronare Herzkrankheit (KHK) und die zerebrale Ischämie (Insult) zählen zu den häufigsten Todesursachen in den industrialisierten Ländern. 40-50% aller Krankenhauseinweisungen und Todesfälle erfolgen in diesen Ländern aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Mortalität durch die KHK beträgt in Mitteleuropa zwischen dem 25. und 34. Lebensjahr 1:10000, steigt jedoch in der Altersgruppe der 55-64 Jährigen massiv an (1:100).^{6, 8}

1.2.3. Ätiologie

Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die von einer Vielzahl an Risikofaktoren abhängig ist. In der INTERHEART-Studie, einer in 52 Ländern groß angelegten Studie, werden neun leicht messbare Risikofaktoren (Nikotinabusus, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, abdominale Adipositas, Ernährung, körperliche Aktivität, Alkoholabusus und Stress) beschrieben, die über 90% des Risikos einen akuten Myokardinfarkt zu erleiden, bestimmen.¹⁰

1.2.4. Risikofaktoren

Risikofaktoren sind jene Faktoren, die das Auftreten oder die Progression der Atherosklerose fördern⁹. Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose sind Nikotinabusus, Stress, abdominale Adipositas, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, körperliche Inaktivität, höheres Lebensalter, familiäre Disposition und die arterielle Hypertonie⁸. In wieweit eine Chlamydieninfektion pathogenetisch eine Rolle spielt oder gar der Auslöser ist, ist noch ungeklärt.¹¹

Bereits in jungen Jahren kommt es schon zu ersten Lipideinlagerungen in die Gefäßintima. Die Aorta ist bereits in der ersten Lebensdekade betroffen, die Koronararterien in der zweiten und die Hirnarterien in der dritten. Durch die erhöhten Blutglukosespiegel bei einem Diabetes mellitus kommt es durch vermehrte Phagozytose und reaktive Fibrose zu Endothelschäden. Atherosklerotische Gefäßveränderungen betreffen Männer früher und häufiger als Frauen. Das Myokardinfarkttrisiko ist in der Altersgruppe der 35-55 Jährigen bei Männern um das 4-fache höher als bei Frauen. Jedoch nähern sich die Zahlen nach der Menopause der Frauen wieder an. Dies spricht für eine protektive Wirkung der weiblichen Sexualhormone.⁹ Das Risiko unter Rauchen an einer KHK zu versterben ist um das 1,4 bis

2,4-fache, bei starken Rauchern um das 3,5-fache, höher als unter Nicht-Rauchern. Das Risiko kann nur mit einer absoluten Nikotinkarenz gesenkt werden, nicht jedoch durch Zigaretten mit schwächeren Teer- bzw. Nikotingehalt. Das Risiko einer KHK wird bei 35-40 Jährigen, die einen Serumcholesterinwert über 265mg/dl haben, im Vergleich zu Personen mit Cholesterinwerten <220mg/dl, auf das fünffache erhöht.¹¹

1.2.5. Pathogenese

Die Pathogenese der Atherosklerose ist trotz intensiver Forschungsbemühungen immer noch nicht zur Gänze geklärt, es gibt einige Aspekte, wie zum Beispiel eine primäre Chlamydieninfektion, deren Zusammenhang mit der Atherosklerose Gegenstand von Diskussionen sind. Derzeit gibt es zur Entstehung folgende Hypothesen.^{11, 12}

1.2.5.1. Response-to-injury-Hypothese

Im Mittelpunkt der Response-to-injury-Hypothese stehen die Endothelläsionen, die meist an Stellen hoher mechanischer Belastung (z.B. an Verzweigungsstellen, durch arterielle Hypertonie) entstehen. Durch diese ist die Endothelpermeabilität erhöht und Plasmabestandteile, vor allem Lipide, werden aufgenommen. Monozyten und Thrombozyten heften sich daraufhin an und es entsteht ein Plaque. Die Monozyten dringen in die Intima ein und wandeln sich zu Makrophagen um, die wiederum zellschädigende O₂-Radikale freisetzen. Durch diese Reaktion wird NO unwirksam (siehe 1.1.2), es kommt zum Gefäßspasmus und das eingewanderte LDL (low-density lipoprotein) wird oxidativ modifiziert. Dieses modifizierte LDL wird nun vom Scavenger-Rezeptor, anstelle des Apo100-Rezeptor, der Makrophagen erkannt und zu sesshaften Schaumzellen (große, fetthaltige Zellen) umgewandelt. In weiterer Folge führen chemotaktische Faktoren der Monozyten und Thrombozyten zur Muskelzelleinwanderung aus der Media in die Intima und regen dort zur Proliferation an. Es kommt wiederum zur Schaumzellbildung durch das oxidierte LDL und einem weiteren Beitrag zur Atherombildung.^{9, 11}

1.2.5.2. Lipidhypothese

Die Lipidhypothese gibt den Lipiden die Hauptverantwortung an der Entstehung der Atherosklerose. Die Lipide, die den atherosklerotischen Plaque bilden, stammen aus den

Lipoproteinen im Blut und es besteht ja ein Zusammenhang zwischen der Schwere der Atherosklerose und der Höhe des Serumlipidspiegles.¹²

1.2.5.3. Monoklonale Hypothese

Die monoklonale Hypothese besagt, dass jede Zelle in einem Plaque als Klon einer bereits bestehenden Zelle entsteht, die allerdings durch mutagene Faktoren genetisch verändert wurden. Klone der glatten Muskulatur proliferieren aus diesem Grund tumorartig und werden als „benigne Neoplasie“ gesehen. Die Auslöser der Transformation sind noch unklar, aber es könnte sich um Viren oder Chemikalien handeln.^{9, 12}

1.2.5.4. Perfusionshypothese

In der Perfusionshypothese werden Lipide durch das Endothel in die Lymphkapillaren der Adventitia transportiert und hier vermehrt angereichert.⁹

1.2.5.5. Thrombotische Theorie

Die Intimaveränderung wird durch thrombotisches Material, das aufgenommen wurde, verursacht.⁹

1.2.5.6. Endothelläsionstheorie

Die Arterienwandverdickung kommt durch Endotheldefekte zustande. Durch diese werden Thrombozyten aggregiert und Wachstumsfaktoren für glatte Muskulatur freigesetzt.⁹

1.2.5.7. Filtrationstheorie

Lipide werden aus dem Blut in die Intima der Arterien filtriert und somit vermehrt angereichert.⁹

1.2.6. Pathomorphologie

Die früheste Erscheinung der Atherosklerose nennt man „Fatty streaks“ gut sichtbare, längs angeordnete, schmale, leicht erhabene, gelbliche Areale. Diese bestehen aus einer subendothelialen Anhäufung von Schaumzellen. In diesem Stadium ist die Atherosklerose noch reversibel.^{9, 11, 12}

Im Folgestadium bilden sich runde, weiß gefärbte, erhabene Läsionen. Diese fibrinöse Plaques bzw. Atherome bestehen aus einer Hülle aus glatter Muskulatur, Leukozyten und dichtem Bindegewebe. Die Basalmembran besteht aus Makrophagen, T-Lymphozyten und glatter Muskulatur. Der Kern besteht aus Cholesterin- und Kalkablagerungen, extrazellulären Lipidtröpfchen und abgestorbenen Zellbestandteilen.^{11, 12}

In weiterer Folge verkalken die fibrinösen Plaques und es entstehen komplizierte atherosklerotische Läsionen. Hier kann es zu Intimarrupturen, Thrombosen und aneurysmatischen Erweiterungen kommen.^{11, 12}

1.2.7. Folgen der Atherosklerose

Die Folgen der Atherosklerose sind eine Lumeneinengung der Gefäße, die zur Ischämie des nachfolgenden Versorgungsgebietes führen kann. Die drei Hauptmanifestationen sind die koronare Herzkrankheit (KHK), häufig manifestiert als Angina pectoris oder Myokardinfarkt, die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und die zerebrale Ischämie (Insult, vaskuläre Demenz). Weitere häufige Lokalisationen sind die Aorta (atherosklerotische Aneurysmen), die absteigende thorakale Aorta, Mesenterialgefäße (Angina abdominalis), Nierenarterien (Niereninsuffizienz, Hypertonie), Beckenarterien (Impotenz), sowie die Aa. carotis internae und der Circulus arteriosus cerebri.^{6, 11}

1.3. pAVK– periphere arterielle Verschlusskrankheit

1.3.1. Definition

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) handelt es sich um eine Störung der arteriellen Durchblutung im Bereich der Extremitäten. Verursacht wird sie durch stenosierende oder okkludierende Veränderungen der Gefäßwand (Plaques), welche durch eine langsame Zunahme charakterisiert sind. Umgangssprachlich wird die pAVK aufgrund der häufig assoziierten belastungsabhängigen Schmerzen im Bereich der Beinmuskulatur auch als „Schaufensterkrankheit“ bezeichnet.¹³⁻¹⁵

1.3.2. Epidemiologie

Die Gesamtprävalenz der pAVK (symptomatisch und asymptomatisch) liegt laut mehreren epidemiologischen Studien zwischen 3-10% und steigt bei Patienten über dem 70. Lebensjahr auf 15-20%. Die asymptomatische und symptomatische pAVK stehen in einem Verhältnis von 3:1. Die Prävalenz der symptomatische pAVK liegt bei 40-jährigen Patienten um 3%, bei 60-jährigen Patienten um 6%. Die jährliche Inzidenz ist schwieriger zu erfassen und wahrscheinlich auch weniger aussagekräftig und bedeutend als die nachgewiesenen hohe Prävalenz.¹⁶

Die schwarze Bevölkerung hat ein zweifach erhöhtes Risiko an einer pAVK zu erkranken. Dieser Unterschied lässt sich allerdings nicht mit der höheren Anzahl an Risikofaktoren erklären. Lediglich eine größere Anzahl an Arteritiden wurde in der jungen schwarzen Bevölkerung beschrieben und kann den proliferativen Effekt auf die peripheren Arterien beeinflussen.¹⁶

Die Inzidenz ist in der sechsten und siebten Lebensdekade am höchsten, das Verhältnis zwischen Männern und Frauen liegt bei 2,2% zu 1,8% pro Jahr^{17, 18}. Die Prävalenz der KHK bei pAVK Patienten liegt zwischen 14% - 90%. Die große Breite zeigt die Unterschiede in der Sensitivität einzelner Studien auf. Ähnlich große Schwankungen der Prävalenz wurde bei der KHK angegeben, dies abhängig von der im Rahmen der Studien angewendeten Diagnostik. In Studien, die als diagnostische Methode die Anamnese und ein EKG (Elektrokardiogramm) einbezogen, betrug die KHK-Prävalenz beträgt 19% -

47%. Die Prävalenz der KHK erhöhte sich jedoch auf bis 62%, wenn Stresstests zur Diagnose halfen und gar 90% wenn eine Angiographie durchgeführt wurde.¹⁹

Die Markerfunktion der pAVK für eine hohe Mortalität wird häufig unterschätzt. Oft bestehen gleichzeitig eine KHK und eine zerebrale Durchblutungsstörung.¹⁸ Haupttodesursache von Patienten mit symptomatischer pAVK sind die KHK bei 55%, Insulte bei 11% und andere vaskuläre Events bei 10%¹⁷. Aus diesem Grund ist auch die Lebenserwartung bei pAVK Patienten um 10 Jahre geringer als unter der Normalbevölkerung¹⁸.

Bei asymptomatischen Patienten liegt die Fünf-Jahres-Mortalität bei 19%, bei symptomatischen bei 24%. Bestehen jedoch bereits Ischämie-bedingte Nekrosen, einem Stadium IV der pAVK entsprechend, so beträgt die Ein-Jahres-Mortalität 20%.¹³

1.3.3. Ätiologie

Als häufigste Ursache (95%) der pAVK ist die Atherosklerose (Atherosclerosis obliterans) zu nennen. Sie ist die Hauptursache bei Patienten über dem 40. Lebensjahr. Die restlichen 5 % sind entzündlicher Genese. Seltene Ursachen sind Embolien, Vaskulitiden, Thrombosen, ein Engpasssyndrom, Traumata oder fibromuskuläre Dysplasien.¹⁷

1.3.4. Risikofaktoren

Risikofaktoren können in Hauptrisikofaktoren und Nebenrisikofaktoren unterteilt werden. Vor allem bei den Nebenrisikofaktoren wird die tatsächliche Evidenz oft kontrovers diskutiert. Es wurde häufig nur ein Zusammenhang zwischen diesen Nebenrisikofaktoren und der Prävalenz einer pAVK gefunden.

1.3.4.1. Hauptrisikofaktoren

Nikotinabusus

Schon im Jahre 1911 wurde erstmalig beschrieben, dass die symptomatische pAVK unter Rauchern dreifach erhöht ist. Auch die Diagnose der pAVK wird unter Rauchern im Durchschnitt um 10 Jahre früher gestellt, als bei Nicht-Rauchern. Der Schweregrad der

pAVK korreliert des Weiteren mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten, welche als „pack years“ (py) angegeben wird.¹⁶

Diabetes mellitus

Die pAVK kommt bei Diabetikern zweimal häufiger vor und hat auch eine aggressivere Verlaufsform als bei Nicht-Diabetikern. Das Risiko eine pAVK zu entwickeln steigt um 26%, wenn der HbA1c um einen 1% ansteigt.¹⁶

Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie wird mit allen Formen kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert, auch mit der pAVK. Allerdings ist das Risiko, eine pAVK zu entwickeln, bei isoliert vorliegender arterieller Hypertonie geringer als für Patienten mit Diabetes oder Nikotinkonsum.¹⁶

Dyslipidämie

In der *Framingham Studie*^{a 20} wurde beschrieben, dass ein Nüchtern-Cholesterin Wert größer als 270mg/dl (7mmol/l) mit einer doppelt so großen Inzidenz an symptomatischer pAVK assoziiert ist. Andere Studien zeigen, dass PAVK Patienten einen signifikant höheren Serum Spiegel an Triglyzeriden, VLDL (very low-density lipoprotein) Cholesterin, VLDL Triglyceriden, VLDL Proteinen, IDL (intermediate density lipoprotein) Cholesterin sowie IDL Triglyceriden aufweisen. Gleichzeitig besteht ein sehr geringer HDL (high density lipoprotein) Cholesterin Spiegel. Lipoprotein(a) ist ein signifikanter eigenständiger Risikofaktor der pAVK.¹⁶

1.3.4.2. Nebenrisikofaktoren

Ethnische Herkunft

Die *NHANES*^b („*National Health and Nutrition Examination Survey*“)²¹ in den USA beschreibt, dass ein ABI < 0.90 (Arm-Bein Index) bei der farbigen Bevölkerung nicht-

^a Die *Framingham Studie* ist eine seit 1949 in Framingham (Massachusetts, USA) durchgeführte prospektive Kohortenstudie. Das Ziel ist, den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem späteren Auftreten der KHK und Arteriosklerose herauszufinden.

^b Die „*National Health and Nutrition Examination Survey*“ ist eine Sammlung an Studien, die den Gesundheits- und Ernährungszustand von Erwachsenen und Kindern in den USA mit Hilfe von Anamnesegesprächen und klinischen Untersuchungen beschreibt.

spanischer Herkunft häufiger (7.8%) vorkommt, als bei der weißen Bevölkerung (4.4%). Das GENOA^c („Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy“)²² bestätigte dies in einer Studie.¹⁶

Geschlecht

Die Prävalenz der pAVK erscheint vorwiegend bei asymptomatischen Patienten geschlechtsabhängig zu sein, wobei Männer mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen sind als Frauen.¹⁶

Alter

Die Inzidenz und Prävalenz der pAVK ist altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter an.¹⁶

Entzündungsfaktoren

Studien zeigen, dass das C-reaktive Protein (CRP) bei asymptomatischen pAVK Patienten ungefähr fünf Jahre vor der Entwicklung einer Symptomatik ansteigt.¹⁶

Hyperviskosität und Hyperkoagulation

PAVK Patienten weisen einen erhöhten Hämatokrit und eine höhere Blutviskosität auf, möglicherweise als Folge des Nikotinabusus. Ein erhöhter Plasma Fibrinogen Spiegel, der auch als Risikofaktor für Thrombosen gilt, wird bei pAVK Patienten ebenfalls beschrieben.¹⁶

Hyperhomocysteinämie

Die Normalbevölkerung weißt in 1% eine Hyperhomocysteinämie auf. Bei jungen pAVK Patienten beschreiben Studien das Vorhandensein dieser metabolischen Störung in bis zu 30%.¹⁶

^c Das „Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy“ ist eines von vier Netzwerken, die das „NHLBI Family Blood Pressure Program (FBPP)“ bilden. Seit 1995 untersucht GENOA die Genetik der Hypertension und die dadurch hervorgerufene arteriosklerotische Organschädigung.

1.3.5. Pathophysiologie

Chronische Arterienverschlüsse entwickeln sich im Gegensatz zu akuten Verschlüssen aufgrund stenosierender Arterienwandveränderungen langsam¹⁵. Die Größe der Restdurchblutung bzw. die Möglichkeit der hämodynamischen Kompensation lässt sich durch das Hagen-Poiseuillesche Gesetz erklären. Folgende Faktoren beeinflussen dieses: der Stenosegrad, die Anzahl der betroffenen Gefäßetagen, der Kollateralkreislauf, die Verschlusslänge des Gefäßes und der Versorgungsbedarf der betroffenen Gebiete. Patienten mit vorliegender pAVK können im Gegensatz zu gesunden Personen die Durchblutung der Extremitäten bei steigendem Bedarf nicht bis zum 20fachen steigern.¹⁴ Unter Ruhebedingungen kann durch die Dilatation der präkapillären Widerstandgefäße (Arteriolen) der poststenotische Blutfluss bis zu einem gewissen Grad erhalten werden. Durch Muskelarbeit wird normalerweise durch Erhöhung des Herzzeitvolumens der Blutfluss kurzfristig erhöht. Dies ist bei pAVK Patienten nur bedingt möglich.¹⁵

1.3.6. Einteilung der PAVK der unteren Extremität

Es gibt zwei gängige Einteilungen der pAVK. Die Klassifikation nach Fontaine-Ratschow (siehe Tabelle 1) wird vor allem im deutschsprachigen Raum genutzt¹⁴. Im angloamerikanischen Raum ist diese weitgehend unbekannt. Die Klassifikation erfolgt nach Rutherford (siehe Tabelle 2) in „claudicatio intermittens“ und „critical leg ischemia“¹⁸. Die Einteilung erfolgt jeweils nach dem Schweregrad der Symptome.¹⁴

Tabelle 1. Klassifikation der pAVK nach Fontaine-Stadien^{14, 17, 18}

Stadium	Symptomatik
I	Asymptomatisch
II	Claudicatio intermittens = Belastungsschmerz (Spezifität 30%, Sensitivität 70%)
IIa	Schmerzfremie Gehstrecke > 200m, bzw. nicht limitierend
IIb	Schmerzfremie Gehstrecke < 200m, bzw. limitierend
III	(nächtlicher) Ruheschmerzen, Cutis mamorata, Temperaturdifferenz, systolischer Knöchelarteriendruck < 50mmHg
IV	Ulkus, Gangrän, systolischer Knöchelarteriendruck < 50mmHg

Tabelle 2. Klassifikation der pAVK nach Rutherford-Kategorien¹³

Grad	Kategorie	Symptomatik
0	0	Asymptomatisch
I	1	Leichte Claudicatio intermittens
I	2	Mäßige Claudicatio intermittens
I	3	Schwere Claudicatio intermittens
II	4	Ischämische Ruheschmerz
III	5	Kleinflächige Nekrose
III	6	Großflächige Nekrose

1.3.7. Lokalisation

In Tabelle 3 sind die typischen Verschlusstypen mit ihrer Häufigkeit, Lokalisation und Klinik schematisch aufgezeigt.

Tabelle 3. Verschlusstypen der PAVK^{14, 18}

Typ (Häufigkeit)	Lokalisation	Fehlende Pulse	Ischämieschmerz
Aortoiliakaler Typ = Beckentyp (35%)	Aorta / A. iliaca	ab der Leiste	Gesäß, Oberschenkel, Hüfte
Femoropoplitealer Typ = OS-typ (50%)	A. Femoralis / A. poplitea	ab der A. poplitea	Wade
Peripherer Typ (15%)	Unterschenkel- / Fußarterien	Fußpulse	Fußsohle
Mehretagentyp (20%)			

1.3.8. Klinik

Die pAVK verläuft in der Regel lange Zeit asymptomatisch. Die ersten Anzeichen werden von den Patienten anfangs häufig auch nicht ernst genommen. Typisch für arterielle Beinschmerzen sind belastungsabhängige, ziehende bzw. krampfartige (ischämische) Schmerzen in Muskelgruppen distal der Gefäßstenose bzw. -okklusion.^{15, 18} Diese Ischämie-bedingten Muskelschmerzen, auch Claudicatio intermittens genannt, zwingen den Patienten stehenzubleiben. Wenn die Stenose über 90% des Gefäßlumens einengt, ist der Puls distal der Stenose zumeist nicht mehr tastbar.¹⁴ Im fortgeschrittenen Stadium (III)

kann es zu (nächtlichen) Ruheschmerzen, am häufigsten im Bereich der Zehen und des Vorfußes, kommen¹⁸. Die Füße des Patienten sind blass, kühl und können ab einem fortgeschrittenen Stadium (III) trophische Störungen und eine gestörte bzw. verzögerte Wundheilung aufweisen. Im Stadium IV nach Fontaine kommt es zu ischämisch bedingte Ulcera und Nekrosen.¹⁴

1.3.9. Kreuzrisiko der Atherothrombose-Manifestationen

Patienten, die bereits eine Manifestation der Atherothrombose (z.B. pAVK) aufweisen, haben ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Es handelt sich um Hochrisikopatienten. Gefäßpatienten, die bereits ein ischämisches Ereignis erlitten haben, weisen ein deutlich erhöhtes Risiko auf, ein weiteres kardiovaskuläres Ereignis zu durchleben. In Tabelle 4 ist das Kreuzrisiko der verschiedenen Manifestationen der Atherothrombose dargestellt.¹³

Tabelle 4. Kreuzrisiko bei verschiedenen Atherothrombose – Manifestationen¹³

Vergleich zur Gesamtbevölkerung

Neues Ereignis	Häufigkeit des Auftretens nach bereits stattgefundenen Myokardinfarktes	Häufigkeit des Auftretens nach bereits stattgefundenen Insults
	Ischämischer Insult	2-3x ¹
Myokardinfarkt	5-7x ²	3-4x ³
PAVK	4x ⁴	2-3x ³

Erklärung:

¹ einschließlich Angina und plötzlicher Tod binnen einer Stunde, verursacht durch KHK

² einschließlich Tod

³ einschließlich TIA

⁴ tödliche koronare Ereignisse

1.3.10. Diagnostik

Die Diagnostik der pAVK soll zielgerichtet, stadien- und patientenorientiert sein, sowie im Sinne der Wirtschaftlichkeit eine Nutzen-Risikoabschätzung beinhalten.¹³

1.3.10.1. Anamnese, Inspektion, Palpation, Auskultation

In den S3-Guidelines über die Diagnostik und Therapie der PAVK sind die Inspektion, die seitenvergleichende Palpation, die Auskultation der Extremitätenarterien sowie die Ratschow-Lagerungsprobe als Empfehlungsgrad A/Evidenzklasse 2 beschrieben¹³. Die Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung sind in der Regel aussagekräftig genug, um die Diagnose pAVK zu stellen¹⁷. Bei genauer Inspektion können Zeichen schlechter Kompensation arterieller Verschlüsse aufgezeigt werden (Integrität, Turgor, Schweißbildung, Farbe, Muskelatrophie, Deformität und Temperatur¹³). Bei der Auskultation weisen hochfrequente arterielle Strömungsgeräusche auf eine Gefäßstenose hin.¹⁵ Das Fehlen der Fußpulse alleine sollte jedoch nie zur Diagnose führen. Die Untersuchung ist zwar hilfreich, aber mit einer Sensitivität von 20% jedoch unzureichend. In Kombination mit der Auskultation steigt die Sensitivität der Pulsdiagnostik auf 75%, die Spezifität in diesem Falle beträgt 40%.¹³

1.3.10.2. CW-Dopplersonographie

Der Arteriendruck in der unteren Extremität kann nicht invasiv mit einer Blutdruckmanschette und einer Dopplersonde gemessen werden. Anhand dessen ist eine Zuordnung zum Schweregrad der PAVK möglich. Der Arteriendruck wird an der A. dorsalis pedis, der A. tibialis posterior und eventuell der A. fibularis¹³ des Patienten gemessen.¹⁷ „Zur Verwendung kommen unidirektionale Taschendopplergeräte und das bidirektionale continuous-wave-Dopplerverfahren mit akustischer und frequenzanalytischer Flussdarstellung.“¹³ Bei Gesunden ist der systolische Blutdruck an der oberen und unteren Extremität gleich hoch. Wenn jedoch eine hämodynamische wirksame Stenose an der unteren Extremität besteht, sinkt der systolische Blutdruck distal der Stenose. Das Verhältnis zwischen Arm- und Köchelarteriendruck nennt man ABI (Ankle-Brachial-Index) und beträgt beim Gesunden normalerweise 1.0. Um den ABI zu ermitteln, wird der Mittelwert der Oberarmblutdruckamplituden beider Seiten berechnet und mit dem dopplersonographisch gemessenen Knöchelarteriendruck ins Verhältnis gesetzt.¹⁷ Bei gesunden Probanden fallen die Knöchelarterienblutdrücke nach Belastung (Zehenspitzenstehen) um maximal 35% ab, sollten sich aber nach 1 Minute wieder erholen¹⁴. In Leitlinien der TASC (The Inter-Society Consensus) II¹⁶ bzw. der ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)²³ gilt ein Wert, der kleiner 0.9 ist, als beweisend für das Vorliegen einer PAVK (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse

2)¹³. In Tabelle 5 sind ABI-Werte und der dazugehörige Schweregrad der PAVK dargestellt.

Tabelle 5. ABI-Kategorien zur Abschätzung des PAVK-Schweregrads^{13, 14}

ABI-Wert	Schweregrad der PAVK
> 1.3	Falsch hohe Werte → Verdacht auf Mediasklerose
>0.9 – 1.3	Normalbefund
0.75 – 0.9	Leichte PAVK
0.5 – 0.75	Mittelschwere PAVK
<0.5	Schwere PAVK, kritische Ischämie, Amputationsgefahr

1.3.10.3. FKDS - Farbkodierte Duplexsonographie

Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) ist durch ihre flächendeckende Verfügbarkeit, die Wiederholbarkeit und die Nichtinvasivität die Methode der Wahl zur Abklärung der Aorta und ihrer Äste sowie stenotischer Läsionen der Becken- und Beinarterien (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1)^{13, 17}. Differentialdiagnosen von arteriosklerotischen Veränderungen (z.B. Vaskulitis, aneurysmatische Veränderungen, muskuläre Kompressionssyndrome, u.v.a.) können durch diese Untersuchungsmethode bestätigt bzw. ausgeschlossen werden. Sie weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf.²⁴ Diese gleichen der einer Magnetresonanztomographie, allerdings mit deutlich geringeren Kosten¹⁷. Andererseits besitzt die FKDS sowohl eine untersucher- als auch patientenabhängige Ergebnisqualität¹³. Die FKDS ist heute die wichtigste Untersuchung für die Therapieplanung (konservative Therapie, Katheter- oder chirurgische Intervention)²⁵.

1.3.10.4. Weiterführende Diagnostik

Weitere diagnostische Untersuchungen sind die segmentale Druckmessung, die Pulsvolumenmessung, die transkutane Sauerstoffdruckmessung (tcPO₂) und Belastungstests, sowie die Magnetresonanztomographie (MRA), Computertomographie- (CT-) und die konventionelle Kontrastmittel Angiographie (Subtraktionsangiographie).¹⁷

Die Messung des tcPO₂ beruht auf der selektiven Reduktion physikalisch gelöster Sauerstoffmoleküle an Edelmetallkathoden (Polarographie). Die Zahl der

Sauerstoffmoleküle ist proportional zum resultierenden Reduktionsstrom. Der $tcPO_2$ beträgt auf gesunder, nicht erwärmter Haut unter 3,5mmHg. Unter Erwärmung kommt es zur Hyperämie und der $tcPO_2$ gleich sich dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck an. Bei PAVK Patienten liegt der $tcPO_2$ bei 44°C deutlich unter den Vergleichswerten von gesunden Probanden.²⁶ Er wird zur Abschätzung des Amputationsrisikos verwendet.¹³

Belastungstests werden z.B. mittels Laufbandergometrie oder aktiver Plantarflexion bei nicht gehfähigen Patienten zur Objektivierung der Gehstrecke und klinischen Symptomatik verwendet.¹³

Die MRA, CT- und Subtraktionsangiographie (DSA) sind keine Routineuntersuchungen. Sie sollten nur verwendet werden, wenn die FKDS nicht verfügbar ist, keine eindeutigen Befunde bietet oder bei geplanter Revaskularisation (Konsensusempfehlung). Die hohe Genauigkeit der Befunde und die geringe Belastung für die Patienten sind die Vorteile der MRA. Bei der CT-Angiographie können wiederum die Stentlumina im Vergleich zur MRA besser beurteilt werden. Die DSA ist jedoch aufgrund der Genauigkeit und Übersichtlichkeit weiterhin der Goldstandard der bildgebenden Diagnostik und unverzichtbar vor endovaskulärer Therapie oder bei speziellen Fragestellungen vor gefäßchirurgischen Operationen.¹³

1.3.11. Therapie

Als Fundament der Therapie der pAVK sind das Management der vaskulären Risikofaktoren und die Verbesserung der Lebensqualität zu nennen. Die Behandlungsziele sind die Risikoreduktion der vaskulären Ereignisse, die Progressionshemmung der pAVK, die Reduktion der zerebro- und kardiovaskulären Ereignisse und die Verbesserung der Lebensqualität (Konsensusempfehlung).¹³

Die Therapie erfolgt stadienabhängig. Im Stadium I und IIa nach Fontaine ist auf die Risikoreduktion kardiovaskulärer Erkrankungen zu achten. Im Stadium IIb steht zusätzlich zur kardiovaskulären Risikoreduktion die symptomatische Behandlung mit dem Erhalt der Gehstrecke und Belastbarkeit im Mittelpunkt. In den Stadien III und IV muss der Gliedmaßenerhalt angestrebt werden.^{16, 23, 27}

Somit unterscheidet man konservative, interventionelle und operative Therapie der PAVK.

1.3.11.1.Konservative Therapie

Zur konservativen Therapie zählen Gehtraining, Gewichtsreduktion bei Adipositas, Nikotinkarenz sowie die medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie (RR < 140/90mmHg), der Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin < 100mg/dl) und des Diabetes mellitus (HbA1c < 7%)²⁸⁻³⁰. Das Gehtraining ist bei symptomatischen Patienten die Therapie der Wahl³¹. Es kommt zur Verbesserung der Lebensqualität durch Verlängerung der Gehstrecke, Veränderungen des Glucose- und Fettstoffwechsels und Verbesserung der endothelialen Funktion und metabolischen Anpassung der Muskulatur³². In der HOPE-Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) sind ACE-Hemmer und Betablocker zur Reduktion der kardialen Ereignisrate empfohlen^{30, 33}. Zusätzlich sind Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure, Clopidogrel) in allen pAVK-Stadien zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse indiziert¹³. Die Datenlage zur Primärprävention ist widersprüchlich^{34, 35}. Vasoaktive Substanzen (Cilostazol, Naftidrofuryl) sind nur in seltenen Fällen indiziert (Gehtraining und revaskularisierende Maßnahmen nicht möglich). Es ist immer auf eine lokale Wundbehandlung, eine ausreichende Schmerztherapie und die Therapie von Infektionen zu achten.¹³

1.3.11.2.Interventionelle und gefäßchirurgische Therapie

Vor jeder interventionellen bzw. gefäßchirurgischen Intervention sollte eine ausführliche Abwägung zwischen Aufwand, Risiko und erzielbarem Ergebnis interdisziplinär durchgeführt werden. Das Problem der progressiven Atherosklerose wird dadurch nicht gelöst. Die endovaskuläre Intervention sollte bevorzugt werden, wenn kurz- bzw. langfristig durch eine chirurgische Operation kein besseres langfristiges Ergebnis erwartet wird. Welches Katheterverfahren (perkutane Ballondilatation, Stentimplantation, Einsatz medikamentenbeschichteter Ballons oder Stents, Rotations-, Laser-, Ultraschall-Angioplastie,...) zur Revaskularisation gewählt wird ist stadien- und segmentabhängig.¹³ Zu den operativen Therapiemaßnahmen zählen die Thrombendarteriektomie, die Bypass-Operation, und die Amputation¹⁴. Die Amputation, vor allem die Majoramputation, sollte als primäres Ziel bei pAVK Patienten aufgrund der nachgewiesenen erhöhten Mortalität vermieden werden. Zusätzlich sollte auf die Abheilung von Fußläsionen und die Wiederherstellung der Gehfähigkeit geachtet werden¹³. In der BASIL Studie (Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg), der einzigen großen prospektiv randomisierten Studie, die die endovaskuläre und operative Therapie vergleicht, ist

beschrieben, dass es nach sechs Monaten keinen Unterscheiden hinsichtlich des amputationsfreien Überlebens gibt³⁶.

1.4. FMD

Für die Aufrechterhaltung des Gefäßtonus spielt das Endothel eine große Rolle (siehe 1.1.2). Eine essentielle Bedeutung für die endothelabhängige Blutflussregulation hat die Fluss-medierte Dilatation (FMD).³⁷

1933 beschrieb Schretzenmayer erstmalig die FMD und zeigte, dass es in den Arterien nach gesteigertem Blutfluss zur Vasodilatation kommt³⁸. Die ersten Messungen der Endothelfunktion erfolgten invasiv mittels Herzkatheteruntersuchung. 1992 wurde das erste Mal ein nicht-invasives Messverfahren der Endothelfunktion, die FMD, von Celermajer et al. vorgestellt.³⁹

1.4.1. Physiologie und Pathophysiologie

Im Frühstadium der Atherosklerose kommt es zur Endotheldysfunktion (siehe 1.2.5). Klinisch ist das als Störung der Vasodilatation erkennbar und wird durch die verminderte NO-Aktivität erklärt. NO stellt den überwiegenden Mediator für die Gefäßerweiterung dar^{40, 41}. Durch die Endothelfunktionsmessung gibt es eine Möglichkeit zur früheren Risikoabschätzung und eventuell Erkennung einer beginnenden KHK oder pAVK⁴². Ist die FMD vermindert bzw. eingeschränkt, weist dies auf eine endotheliale Dysfunktion hin. Heutzutage wird dieser endotheliale Funktionsverlust als Beginn der Entstehung bzw. Progression der Atherosklerose angesehen, denn inzwischen ist bekannt, dass der morphologischen Endothelveränderung eine funktionelle Störung vorausgeht^{43, 44}.

Der Effekt der FMD kann in den peripheren Arterien durch die Anlage einer Blutdruckmanschette am Unterarm untersucht werden. Die Manschette wird in der Regel auf suprasystolische Werte für eine 5-minütige Ischämiezeit inflatiert. Der periphere Widerstand nimmt durch den Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (PO_2) und die Metabolitenanhäufung maximal ab. Nach Abnahme der Blutdruckmanschette kommt es zur reaktiven Hyperämie und zur verstärkten Strömung in den vorgeschalteten Leitungsarterien. Die entstandene Spannung an der Gefäßwand (shear stress) wird vom Endothel wahrgenommen und es kommt zur endothelvermittelten Vasodilatation, die ihr Maximum 60-90 Sekunden nach Beginn der postokklusiven Hyperämie hat.³⁷

Der Begriff „endotheliale Dysfunktion“ umfasst Störungen wesentlicher Endothelfunktionen, die mit einer verminderten NO-Bioverfügbarkeit einhergehen und die eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Atherosklerose spielen^{44, 45}. Aus diesem Grund hat sich die FMD in den letzten Jahrzehnten als Surrogatparameter etabliert³⁹.

Durch das Vorhandensein von mehreren Risikofaktoren kann es zu einer deutlicheren Verminderung der FMD kommen. Differentialdiagnostisch kann bei dieser Untersuchungsmethode eine reduzierte Vasodilatation nicht nur auf eine eingeschränkte NO-Freisetzung zurückzuführen sein, sondern diese kann auch durch ein vermindertes Ansprechen auf NO selbst bedingt sein. Das verminderte Ansprechen auf NO deutet auf eine Funktionsstörung der glatten Gefäßmuskulatur hin und kann mittels Verabreichung von exogenen NO-Donoren (z.B. 0,4mg Nitroglyzerin sublingual) getestet werden.³⁷ Dieser Prozess wird als endothelunabhängige Vasodilatation oder Nitro-medierte Dilatation (NMD) bezeichnet.

Durch das Vorhandensein von mehreren Risikofaktoren kann es zu einer deutlicheren Verminderung der FMD kommen. Differentialdiagnostisch kann bei dieser Untersuchungsmethode eine reduzierte Vasodilatation nicht nur auf eine eingeschränkte NO-Freisetzung zurückzuführen sein, sondern diese kann auch durch ein vermindertes Ansprechen auf NO selbst bedingt sein. Das verminderte Ansprechen auf NO deutet auf eine Funktionsstörung der glatten Gefäßmuskulatur hin und kann mittels Verabreichung von exogenen NO-Donoren (z.B. 0,4mg Nitroglyzerin sublingual) getestet werden.³⁷ Dieser Prozess wird als endothelunabhängige Vasodilatation oder Nitro-medierte Dilatation (NMD) bezeichnet.

Eine verminderte FMD geht mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit (PWV), einem erniedrigten Knöchel-Arm-Index (ABI) und einer verbreiterten Intima-Media Dicke (IMT). Diese Marker werden als Indikatoren der Atherosklerose und zur Abschätzung der kardiovaskulären Risikos eingesetzt.⁴⁶

1.4.2. Risikofaktoren

Die wesentlichen Risikofaktoren für eine verminderte FMD und somit für eine Störung der endothelialen NO-Bioverfügbarkeit sind Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, Nikotinabusus, Umweltfaktoren, Lebensstil und genetische

Determinanten⁴⁷. Weitere anerkannte kardiovaskuläre Risikofaktoren sind das Vorliegen einer KHK, Adipositas, Hyperhomocysteinämie und Hormone, wie Katecholamine und Östrogene³⁷.

1.4.3. Messverfahren, Untersuchungsablauf

Die FMD wird meist im Bereich der dominanten A. brachialis mittels eines hochauflösenden Ultraschallverfahrens (7,5- bis 15-MHz-Linearschallkopf) gemessen. Sie kann aber auch an der A. femoralis oder A. radialis gemessen werden.^{37,42}

Die A. brachialis wird im Längsschnitt aufgesucht, ca. 3-5cm ober der Fossa antecubitalis. Sobald die anteriore und die posteriore Intima-Media Grenze sichtbar und abzugrenzen ist, bleibt der Schallkopf bis zum Ende der Untersuchung unverändert. Eine Blutdruckmanschette wird daraufhin am Unterarm positioniert und auf suprasystolische Werte inflatiert. Nach einer Ischämiedauer von 5 Minuten und anschließendem Ablassen des Manschettendrucks kommt es zur reaktiven Hyperämie (siehe 1.4.1).³⁷ Die FMD kann daraufhin als absolute oder relative Änderung des Ausgangsgefäßdurchmessers gemessen werden. Die Formel ist folgende: $FMD = \left(\frac{\text{Hyperämie-Ausgangsdurchmesser}}{\text{Ausgangsdurchmesser}} \right) \times 100$. Beim gesunden Patienten beträgt die FMD >6%.^{48,49}

1.4.3.1. Voraussetzungen und Einflussfaktoren

Die FMD kann durch einige biologische und methodische Größen beeinflusst werden. Zu den biologischen Einflussfaktoren zählen das Alter, die Größe, Hormone, ein postprandialer Zustand und der basale Gefäßdurchmesser. Zu den methodischen Einflussfaktoren zählen die Lokalisation, die manuelle oder automatische Detektion des Gefäßdurchmessers, die Ischämiedauer bzw. Ober- oder Unterarmischämie und die Dauer der Pausierung vasoaktiver Substanzen.³⁷

Tageszeit

Die Untersuchungen sollten immer zum selben Zeitpunkt stattfinden, um vergleichbare Werte zu erhalten. Die FMD ist in den Morgenstunden deutlich niedriger als am Nachmittag.^{50,51}

Temperatur

Die Untersuchung sollte in einem 23°C warmen klimatisierten Raum stattfinden⁵². Der vaskuläre Tonus kann durch die Umgebungstemperatur beeinflusst werden^{53, 54}. Bei hohen Temperaturen sinkt die FMD⁵⁵.

Ruhezeit

Vor der Untersuchung soll der Patient 10 Minuten entspannt am Rücken liegen, um einen standardisierten Ausgangswert zu erhalten.⁵²

Nikotin

Die Einnahme von Nikotin (z.B. Nikotinnasensprays, Nikotinersatzpräparate) sowie das Rauchen sollte am Untersuchungstag unterlassen werden. Es wurde von Lekakis et al. und Motoyama et al. beschrieben, dass es nach dem Rauchen bei gesunden Probanden zu erheblich verminderten FMD Werten kommt.⁵⁶⁻⁵⁸

Flüssigkeiten (Kaffee, Tee)

Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass sie am Tag der Untersuchung keine koffeinhaltigen Getränke (Kaffee, Tee) zu sich nehmen sollen. Koffein führt zu einer Stimulation des autonomen Nervensystems und beeinflussen somit den Gefäßtonus und die FMD.^{59, 60}

Nahrung

Es wurde bereits mehrfach beschrieben, dass fettreiche Nahrung zu einer Verminderung der FMD führen kann⁶¹. Somit sollte dies am Tag der Untersuchung vermieden werden⁴².

Medikamente

Vasoaktive Medikamente (Statine, ACE-Hemmer, Östrogene, Folsäure,...) sollten am Vorabend der Untersuchung nicht mehr eingenommen werden⁴². Diese Vorgangsweise wird auch von internationalen Protokollen, die zum Teil Untersuchungen unter laufender Medikation beschreiben, empfohlen^{52, 62}.

Brachialisdurchmesser

Der Brachialisdurchmesser ist bei jedem Patienten unterschiedlich. Die Größe beeinflusst jedoch entscheidend die FMD³⁹. Ist der Durchmesser >5mm kann ein verminderter FMD Wert die Folge sein, auch wenn die Endothelfunktion selbst normal ist. Von Celermajer et al. wurde dafür eine Formel beschrieben. Diese findet aber aufgrund ihrer Komplexität keine weite Anwendung.⁴²

1.4.4. Anwendung

Die FMD ist eine nichtinvasive Messmethode der Endothelfunktion und wird zur Erfassung funktioneller Veränderungen angewendet. „*Eine endotheliale Dysfunktion ist ein Schlüsselereignis in der Entstehung und Progression der Atherosklerose.*“³⁷ In der Framingham Studie²⁰ wird beschrieben, dass eine verminderte FMD ein Prädiktor für ein zukünftiges kardiovaskulärer Ereignis⁶²⁻⁶⁵ bzw. eine In-Stent-Stenose ist⁶⁶. Die FMD wird bereits als Screeningtest für die KHK eingesetzt^{64, 67, 68}.

1.5. IMT

Die Intima-Media Dicke (IMT = intima-media thickness) ist die nicht-invasive Messung der Arterienwanddicke. Mit Hilfe des Ultraschalls kann diese bereits ohne zusätzliche Farbkodierung des Blutflusses gemessen werden. In seltenen Fällen, bei fehlender Möglichkeit zur transdermalen Gefäßdarstellung mit konventionellen linearen Schallköpfen, muss die Messung invasiv mittels Katheteruntersuchung erfolgen.⁴³

Die IMT ist eine einfache und kostengünstige Möglichkeit, den Effekt aller Risikofaktoren der Atherosklerose zu messen.^{69, 70}

Seit 1950 wurde versucht, das Auftreten und die Progression der Atherosklerose mittels ihrer Spätfolgen, Lumenokklusion bzw. -vergrößerung, aufzuklären. Dies führte zum primären Glauben, dass solange makroskopisch keine Endothelveränderung sichtbar sei, keine Atherosklerose vorliegen würde.

Die IMT gilt in vielen Studien als der wahrscheinlich sensitivste Parameter für die frühe Einteilung der Atherosklerose. Es wurde beschrieben, dass atherosklerotische Plaques möglicherweise schon im frühen Stadium in Progression begriffen sind, obwohl das perfundierte Gefäßlumen noch nicht reduziert ist. Da die IMT nicht vom Durchmesser der Gefäße beeinflusst wird, erweist sie sich als sehr guter Parameter.⁷¹

In der ARIC Studie^d (Atherosclerosis Risk in Communities)⁷² wurde bereits im Jahr 1989 von einem Zusammenhang zwischen der IMT im Bereich der Carotiden (C-IMT) und einer bereits symptomatischen pAVK gesprochen⁷³. Trotz alledem ist Bots et al. einer der wenigen Autoren, die eine Assoziation zwischen IMT und asymptomatischer pAVK in einer großen Population fanden und 1994 beschrieben⁷⁴.

Die IMT ist eine weitere nicht-invasive Untersuchungsmethode bei kardiovaskulären Erkrankungen. Sie ist erhöht bei Patienten mit KHK⁷⁵. Im Gegensatz zur FMD, die eine endotheliale Dysfunktion zeigt, zeigt die IMT bereits eine strukturelle Veränderung der Arterienwand auf, obwohl die Atherosklerose noch subklinisch verläuft.⁷⁶

^d Die ARIC Studie (Atherosclerosis Risk in Communities Study) ist eine prospektive epidemiologische Studie aus den USA aus dem Jahr 1989. Sie untersucht die Ätiologie sowie die klinische Auswirkungen und Varianten der kardiovaskulären Risikofaktoren der Atherosklerose, abhängig von medizinischer Betreuung, Herkunft, Geschlecht und Umfeld.

Die FMD ist mit einer Progression der IMT in den Frühstadien der Atherosklerose assoziiert.⁷⁷

Die IMT, gemessen an der Karotiden (C-IMT = carotid intima-media thickness), ist als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor bekannt⁷⁸ und wird immer öfters als Atherosklerosemarker in klinischen Studien definiert⁷⁹. Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der brachialen IMT (B-IMT) und der C-IMT besteht⁸⁰. Somit kann die B-IMT als individueller unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor betrachtet werden⁸¹.

1.5.1. **Physiologie und Pathophysiologie**

2001 wurden zum ersten Mal in einer Studie bei gesunden Probanden die Normwerte der IMT der A. carotis communis, der A. femoralis communis, der A. femoralis superficialis und der A. poplitea gemessen und veröffentlicht.⁸²

Ist die IMT größer als 1mm, kann die bei jungen gesunden Menschen als pathologisch betrachtet werden. Der Normwert liegt bei 0,5mm⁸³. Bei der älteren Bevölkerung wird eine IMT von 0,7-0,8mm noch als physiologisch angesehen^{84, 85}.

1.5.2. **Messverfahren**

Die Messung kann durch unterschiedliche Methoden erfolgen.

Toubol beschreibt die Messung der A. carotis communis (ACC). Diese erfolgt auf beiden Seiten ca. 1cm proximal der Bifurkation. Die IMT-Messung ist nur dann gültig, wenn die Grenzschicht zwischen Lumen und Intima gerade und parallel zur Adventitia verläuft.⁸⁶ Aufgrund der leichten Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit wird die C-IMT auf beiden Seiten sowohl in der anterolateralen, als auch lateralen Ebene gemessen.⁸⁷

Die B-IMT hingegen ist definiert, als die kleinste von drei unterschiedlichen IMT-Messungen in einem 1 cm langen Segment der rechten A. brachialis, dass sich oberhalb der Fossa antecubitalis befindet.⁸⁸

1.5.3. Probleme

Bei der Messung muss auf die Kontinuität der Wandverdickung bzw. IMT geachtet werden. Ist die Verdickung generalisiert, ist die IMT durchgehend vergrößert. Fokale herdförmige Gefäßveränderungen, wie sie z.B. bei Stenosen und Plaques auftreten, müssen von diffusen generalisierten Gefäßwandverdickungen unterschieden. Plaques und Stenosen weisen eine variable Echodichte im Ultraschallbefund auf. Stoffwechselstörungen, wie Diabetes mellitus, weisen hingegen eine echoreiche generalisierte Wandverdickung auf. Ist die Verdickung wiederum echoarm und generalisiert, kann man von einer Vaskulitis ausgehen.⁸⁹

Um Messfehler zu vermeiden, sollte nur die IMT-Messung der schallkopffernen Endothelwand verwendet werden^{90, 91}, da in Studien gezeigt wurde, dass die schallkopfnaher C-IMT-Messung, im Gegensatz zur schallkopffernen Messung, bis zu 20% vom tatsächlichen histologischen Präparat abweichen kann^{76, 92}.

Die Messung erfolgt stets unter Elektrokardiogramm- (EKG-) Kontrolle in der Diastole, da in Studien eine negative Beeinflussung der C-IMT durch aktuelle Blutdruckwerte beschrieben wurde.⁹³

1.5.4. Anwendung

Von klinischer Seite wichtig, ist die Korrelation zwischen IMT und kardiovaskulären Risikofaktoren⁹⁴⁻⁹⁷. Die IMT gilt als unabhängiger Einflussfaktor für zukünftige Myokardinfarkte und Insulte^{70, 94, 98, 99}. Diese strukturellen Veränderungen des Endothels sowie die funktionelle Störung sind weitgehend reversibel⁴³.

Viele bekannte Risikofaktoren der Atherosklerose sind auch mit der C-IMT assoziiert. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie das Alter^{70, 94}, arterielle Hypertension⁹⁵, Diabetes mellitus⁹⁷, Hyperlipidämie⁹⁴, und Nikotinabusus⁹⁶ korrelieren mit einer vergrößerten IMT. Zusätzlich wurde bereits ein Zusammenhang zwischen Lipoprotein(a), LDL und Homocystein sowie dem C-reaktiven Protein und einer verbreiteten IMT beschrieben.¹⁰⁰

Die IMT wurde seit 1990 in vielen Studien, die sich mit Arterienwandveränderungen beschäftigten, angewandt und beschrieben. In aktuellen Studien wird allerdings kontrovers diskutiert, ob sie tatsächlich einen so großen Nutzen besitzt, wie in den letzten Jahren

behauptet wurde. Eine Rückbildung der IMT wurde in einer Metaanalyse als nicht aussagekräftiger Parameter für die Reduktion kardiovaskulärer Events beschrieben.¹⁰¹

Die Rolle der IMT Messung ist noch nicht ganz klar definiert. Zum Einen spricht eine vergrößerte IMT für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, jedoch die Summation der traditionellen Risikofaktoren und der IMT kann vorerst nicht für eine weiterführende Risikoklassifikation verwendet werden.¹⁰²

In vielen großen Populationsstudien erweist sich die C-IMT jedoch als wertvoller Parameter für die Evaluierung des Risikos eines kardiovaskulären Events¹⁰³⁻¹⁰⁵. Nichts desto trotz kann bei der derzeit noch unzureichenden Datenlage vor allem bei Patienten, die sich bereits einer Revaskularisation unterzogen haben, kein genauer Zusammenhang zwischen der IMT und einem kardiovaskulären Event angegeben werden.¹⁰⁶

2. Zielsetzung und Fragestellung

Die Fragestellungen dieser Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1.) Kann die endotheliale Funktion, gemessen als Flow-medierte Dilatation (FMD), als Langzeitparameter für kardiovaskuläre Ereignisse nach endovaskulärer Rekanalisation peripherer Arterien eingesetzt werden?
- 2.) Besteht eine signifikante Korrelation zwischen der FMD und diversen Outcomeparameter?
- 3.) Kann die brachiale Intima-Media Dicke (B-IMT), als strukturelle Änderung der Gefäßwand, als separater Risikofaktor angesehen werden?
- 4.) Kann die Intima-Media Dicke als Langzeitparameter für kardiovaskuläre Ereignisse nach endovaskulärer Rekanalisation peripherer Arterien eingesetzt werden?
- 5.) Besteht eine signifikante Korrelation zwischen der IMT und diversen Outcomeparameter?
- 6.) Besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der eingenommenen antihypertensiven Medikamente und diversen Outcomeparameter?

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu zeigen, dass die IMT als Langzeitparameter in Aussagekraft hinsichtlich der Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse nach endovaskulärer Therapie der Extremitätenarterien eindeutig überwiegt und die FMD in diesem kardiovaskulären Hochrisiko-Kollektiv nicht mehr als Langzeitparameter eingesetzt werden kann.

3. Material und Methoden

Zwischen März 2002 und November 2004 wurden an der Universitätsklinik für Innere Medizin, an der Abteilung für Angiologie, alle ambulanten Patienten, die sich mit einer PAVK präsentierten, befragt, ob sie an der „Restenose“-Studie teilnehmen möchten. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt für einen endovaskulären Eingriff vorgesehen oder hatten sich bis zu diesem Zeitpunkt noch keinem Eingriff an der betroffenen Extremität unterzogen. Schlussendlich nahmen initial 128 Patienten an der Studie teil.⁸⁸

Jene Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses einen Myokardinfarkt, eine instabile Angina pectoris oder einen Insult erlitten hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten, die sich mit unkontrollierbaren arteriellen Hypertonus, einer dekompensierten Herzinsuffizienz, einer Lebenserwartung von unter einem Jahr, Wundinfektionen und Kontraindikationen gegen Antikoagulation und/oder Thrombozytenaggregation präsentierten, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen. Schwangerschaft war zusätzlich ein Ausschlusskriterium.⁸⁸

Für das Jahr 2011/12 wurde eine „Follow-up“-Studie geplant. Teil dieser Studie ist die Erhebung der kardiovaskulären Ereignisse der vergangenen Jahre in diesem Kollektiv. Dieser Teil der Studie dient der vorliegenden Arbeit als statistische Grundlage.

Es wurde versucht alle 128 Patienten, die an der „Restenose“-Studie teilgenommen haben, im Rahmen eines informativen Telefongesprächs zu erreichen. Soweit die Patienten erreichbar waren, wurden sie eingeladen an der „Follow-up“-Studie teilzunehmen. Sie wurden über die geplante Studienvisite informiert und über die ambulant folgenden Untersuchungen aufgeklärt.

Patienten, die dieser Untersuchung nicht zustimmten bzw. nicht teilnehmen können, wurden alternativ telefonisch um das Einverständnis gebeten, die Daten telefonisch zu erheben und diese weiterführend im Rahmen der Studie verwenden zu dürfen.

Wenn der Telefonkontakt nicht möglich war, wurde der Hausarzt der Patienten telefonisch kontaktiert, über die Studie informiert und gebeten, die erforderlichen Daten bezüglich der kardiovaskulären Ereignisse mitzuteilen.

Im Rahmen meiner Diplomarbeit habe ich den anhand des Telefongesprächs ausgearbeiteten Fragebogen ausgewertet und mit den bereits bekannten Daten in Korrelation gesetzt.

Zum Gewinn der Grundkenntnisse zum Thema Endothelfunktion, Atherosklerose und periphere arterielle Verschlusskrankheit wurden relevante Lehrbücher aus den Fachgebieten Anatomie, Physiologie, Pathologie und Pathophysiologie sowie unterschiedliche Fachbücher und Zeitschriften zum Thema pAVK und kardiovaskuläres Risiko herangezogen.

Als Schlüsselwörter für die Literaturrecherche wurden in Englisch, als auch in Deutsch die Begriffe „atherosclerosis“, „peripheral arterial occlusive disease“, „endovascular treatment“, „cardiovascular risk“, „restenosis“, „endothelial dysfunction“, „flow mediated dilatation“ und „intima-media thickness“ einzeln oder in unterschiedlichen Kombinationen verwendet.

Mit der Hilfe von „related articles“ konnten weitere Artikel zum selben Thema oder vom selben Autor gefunden werden.

Die Ergebnisse der Telefonvisite wurden statistisch ausgewertet und mit den kardiovaskulären Ereignissen, dem Geschlecht, dem Alter, den Risikofaktoren und den ursprünglich gemessenen Ergebnissen der FMD- und IMT-Messung in Korrelation gesetzt. Da bereits ein Datensatz von der „Restenose“-Studie im SPSS vorhanden war, wurden die Daten zuerst in SPSS eingegeben und dann in Microsoft Excel übertragen. Schließlich erfolgten, nach Prüfung der Plausibilität der Ergebnisse, die Evaluierung der Ergebnisse und deren Benefit.

Die deskriptive Statistik und statistische Analysen wurde mit dem Programm Stata™ (STATA Corporation, College Station, US) durchgeführt. Da der Großteil der Daten normalverteilt war, wurden die Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung, und Range (Minimum - Maximum) dargestellt. Die Assoziationen zwischen Expositionsparametern (IMT, FMD) und Outcomeparametern (Tod gesamt, Tod vasc., Tod misc., MCI, Insult, Amputation, kardiovaskuläre Ereignisse) wurde mit linearen (Anzahl der Antihypertensiva) und univariablen logistischen (IMT, FMD) Regressionsmodellen gerechnet. Ein p-Wert <0.05 wird als statistisch signifikant angenommen

Die Tabellen wurden mit Microsoft Word erstellt. Das Telefonprotokoll ist im Appendix (siehe 12) abgebildet.

4. Ergebnisse

4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 128 Patienten bei einem mittleren Alter (mean \pm SD) 66.5 ± 10.9 Jahren in die Studie eingeschlossen. Im Durchschnitt war das Follow-up (mean \pm SD) 8.8 ± 0.7 Jahre. Die anderen demographischen Parameter waren normalverteilt. Für Details siehe Tabelle 6.

Tabelle 6. Demographische Parameter der Studienpopulation

n=128	n (%) / mean \pm SD	Range (min - max)
Demographische Faktoren		
Geschlecht (männlich)	92 (71.9%)	
Geschlecht (weiblich)	36 (28.1%)	
Alter (Studieneinschluss) ¹	66.5 ± 10.9	39.3 – 85.9
Dauer des Follow-up (Jahre)	8.8 ± 0.7	6.7 – 9.4
Gewicht ²	73.4 ± 13.5	42 – 110
Größe ³	169.5 ± 8.4	148 – 193
BMI ⁴	25.5 ± 3.9	16.94 – 36.2

Daten sind dargestellt als Anzahl der Probanden (n) bzw. als Prozent (%) bzw. als Mittelwert (mean) \pm Standardabweichung (SD) und Range (Minimum - Maximum)

Erklärung:

¹Alter in Jahren

²Gewicht in Kilogramm

³Größe in Zentimeter

⁴Body-Maß-Index (Gewicht/Größe in Meter zum Quadrat)

4.2. Ergebnisse der Telefonbefragung

Im folgenden Teil sind die klinischen Daten des Patientenkollektivs näher beschrieben.

4.2.1. Stadieneinteilung

Von allen 128 Studienpatienten befinden sich 41, das entspricht 32%, der Patienten im Stadium I der pAVK, 62 Patienten (48.4%) im Stadium II, 1 Patient (0,78%) im Stadium III und 24 Patienten (18.8%) im Stadium IV. Die durchschnittliche Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens innerhalb der Studienpopulation (mean \pm SD) beträgt 472.5 ± 630.7 Meter. Die genaue Auflistung befindet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7. Klinische Charakteristika der Studienpopulation

n=128	n (%) / mean \pm SD	Range (min - max)
Klinische Parameter		
<i>pAVK Stadium</i> ¹		
Stadium I	41 (32.%)	
Stadium II	62 (48.4%)	
Stadium III	1 (0.78%)	
Stadium IV	24 (18.8%)	
Gehstrecke in m ²	472.5 ± 630.7	20 - 4000

Daten sind dargestellt als Anzahl der Probanden (n) bzw. als Prozent (%) bzw. als Mittelwert (mean) \pm Standardabweichung (SD) und Range (Minimum - Maximum)

Erklärung:

¹ Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) handelt es sich um eine Störung der arteriellen Durchblutung der Arterien der unteren Extremität. siehe 1.3.1

² Gehstrecke in Meter wenn Stadium II

4.2.2. Risikofaktoren

Im Patientenkollektiv waren 36 Patienten Raucher (28.1%), 27 Nichtraucher (21.1%) und 65 Ex-Raucher (50.8%). Im Durchschnitt entspricht die Anzahl der gerauchten Zigaretten (mean \pm SD) 34.3 ± 25.2 pack years. Insgesamt litten im Patientenkollektiv 57 Patienten (44.5%) an Diabetes mellitus, 103 Patienten an Hyperlipidämie (80.5%) und 115 Patienten an arterieller Hypertonie (89.9%). Weitere Details zu den Risikofaktoren der Studienpopulation siehe Tabelle 8.

Tabelle 8. Risikofaktoren der Studienprobanden beim Follow up

n=128	n (%) / mean \pm SD	Range (min - max)
Risikofaktoren		
Nikotinabusus	36 (28.1%)	
Ex-Raucher	65 (50.8%)	
Nicht-Raucher	27 (21.1%)	
py ¹	34.3 ± 25.2	0 - 100
Diabetes mellitus	57 (44.5%)	
Hyperlipidämie	103 (80.5%)	
Arterieller Hypertonus	115 (89.8%)	
Risikofaktoren_1 (RF)²		
1 RF	8 (6.2%)	
2 RF	26 (20.3%)	
3 RF	60 (46.7%)	
4 RF	34 (26.6%)	
Risikofaktoren_2 (RF)³		
0 RF	1 (0.78%)	
1 RF	16 (12.5%)	
2 RF	45 (35.2%)	
3 RF	59 (46.1%)	
4 RF	7 (5.5%)	

Daten sind dargestellt als Anzahl der Probanden (n) bzw. als Prozent (%) bzw. als Mittelwert (mean) \pm Standardabweichung (SD) und Range (Minimum - Maximum)

Erklärung:

¹ pack year (20 Zigaretten pro Tag für ein Jahr ist ein py)

² ehemaliges Rauchen gilt als eigener RF

³ ehemaliges Rauchen gilt nicht als RF

4.2.3. Therapie der Studienpopulation

Auf die bestehende Medikation der Patienten wurde genau geachtet. In die Betrachtung wurden alle Antihypertensiva, Statine, Thrombozytenaggregationshemmer und Medikamente zur oralen Antikoagulation mit einbezogen. Zusätzlich wurde eine Auflistung der Anzahl der antihypertensiv-wirkenden Medikamente vorgenommen. Näheres siehe Tabelle 9.

Tabelle 9. Demographische Parameter der Studienpopulation

n=128	n (%) / mean \pm SD
Therapie	
ACE Hemmer ¹	63 (49.2%)
Betablocker	59 (49.1%)
Diuretikum	65 (50.8%)
Statin	77 (60.2%)
Acetylsalizylsäure	72 (56.3%)
Clopidogrel	37 (28.9%)
OAK ²	26 (20.3%)
NMH ³	10 (7.8%)
Nitropräparat	19 (14.8%)
AT II Blocker ⁴	13 (10.2%)
Andere Antihypertensiva	57 (44.5%)
Anzahl der Antihypertensiva	
0	16 (12.5%)
1	34 (34.6%)
2	29 (22.7%)
3	31 (24.2%)
4	13 (10.2%)
5	3 (2.3%)
6	2 (1.6%)

Daten sind dargestellt als Anzahl der Probanden (n) bzw. als Prozent (%) bzw. als Mittelwert (mean) \pm Standardabweichung (SD) und Range (Minimum - Maximum)

Erklärung:

¹ Angiotensin Converting Enzym Hemmer

² orale Antikoagulation

³ niedermolekulares Heparin

⁴ Angiotensin II Blocker

4.2.4. Messwerte und kardiovaskuläre Ereignisse

Die gemessenen FMD-Werte zum Studieneinschluss (mean \pm SD) betragen 3.53 ± 3.55 %, die Range 0 – 21.55 %, die IMT (mean \pm SD) 0.29 ± 0.14 mm und die dazugehörige Range 0.1 – 0.7 mm. Die kardiovaskulären Ereignisse sind normalverteilt umfassen den Tod aufgrund einer vaskulären bzw. einer anderen Ursache gemeinsam, sowie getrennt, einen Myokardinfarkt, einen Insult bzw. die Amputation. Die Monate (mean \pm SD; Range) bis zum Ereignis geben die Zeitspanne bis zum ersten Event eines dieser Ereignisses an. Details siehe Tabelle 10.

Tabelle 10. Demographische Parameter der Studienpopulation

n=128	n (%) / mean \pm SD	Range (min - max)
Exposure		
FMD ¹	3.53 ± 3.55	0 – 21.55
IMT ²	0.29 ± 0.14	0.1 – 0.7
Outcome		
Tod gesamt ³	48 (37.5%)	
Tod vasc. ⁴	29 (22.7%)	
Tod misc. ⁵	19 (14.8%)	
MCI ⁶	23 (18%)	
Insult	22 (17.2%)	
Amputation	14 (10.1%)	
Kardiovaskuläres Ereignis ⁷	76 (59.4%)	
Monate bis Tod gesamt	47.8 ± 25.5	0 - 90
Monate bis MCI	42.3 ± 22.3	1 – 84
Monate bis Insult	48.7 ± 28.6	5 – 103
Monate bis Amputation	30 ± 29.3	1 - 91
Monate bis zum ersten kardiovaskulären Event	39.9 ± 24.9	1 – 84

Daten sind dargestellt als Anzahl der Probanden (n) bzw. als Prozent (%) bzw. als Mittelwert (mean) \pm Standardabweichung (SD) und Range (Minimum - Maximum)

Erklärung:

¹ Flow-Mediated Dilatation in Prozent

² Intima-Media Thickness in Millimeter

³ Tod aufgrund vaskulärer und anderer Ursachen

⁴ Tod aufgrund vaskulärer Ursachen

⁵ Tod aufgrund anderer Ursachen

⁶ Myokardinfarkte (STEMI, NSTEMI)

⁷ Myokardinfarkt, Insult, Amputation, Tod

4.3. Bewertung in Abhängigkeit der IMT

In der Tabelle 11 sind die Zusammenhänge zwischen der Intima-Media Dicke und den möglichen kardiovaskulären Ereignissen aufgelistet. So zeigte sich, dass die Signifikanz der IMT im Bezug auf den Tod aufgrund vaskulärer und anderer Ursachen ($p=0.037$) und den Tod vaskulärer Ursachen ($p=0.016$) gegeben ist. Zusätzlich konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und der IMT ($p=0.029$) beobachtet werden. Ein p -Wert < 0.05 wurde als signifikant angenommen.

In Abbildung 1 ist die Korrelation zwischen der IMT und dem vaskulären Tod anhand einer Kaplan-Meier-Kurve^{e, 107} dargestellt. Die Cut-off Range wurde mit 0.021cm angenommen. Die blaue Kurve stellt das Überleben in Monaten bei Patienten mit einer $IMT < 0.021\text{cm}$ dar. Die grüne Kurve zeigt das Überleben bei einer $IMT > 0.021\text{cm}$.

Tabelle 11. Assoziation zwischen IMT⁹ und diversen Outcomeparameter

n=128	OR ¹	95% CI ²	p-value ³
Tod gesamt. ⁴	1.3	1.0; 1.7	0.037
Tod vasc. ⁵	1.5	1.1; 2.0	0.016
Tod misc. ⁶	1.0	0.7; 1.4	0.933
MCI ⁷	1.3	1.0; 1.8	0.092
Insult	1.0	0.7; 1.3	0.833
Amputation	1.0	0.6; 1.4	0.845
Kardiovaskuläres Ereignis ⁸	1.3	1.0; 1.8	0.029

Daten sind dargestellt als Odds Ratio (OR), als 95% Confidenz Intervall (CI) und p-Wert (p-value).

Erklärung:

¹ Odds Ratio

² Confidenz Intervall

³ p-Wert

⁴ Tod aufgrund vaskulärer und anderer Ursachen

⁵ Tod aufgrund vaskulärer Ursachen

⁶ Tod aufgrund anderer Ursachen

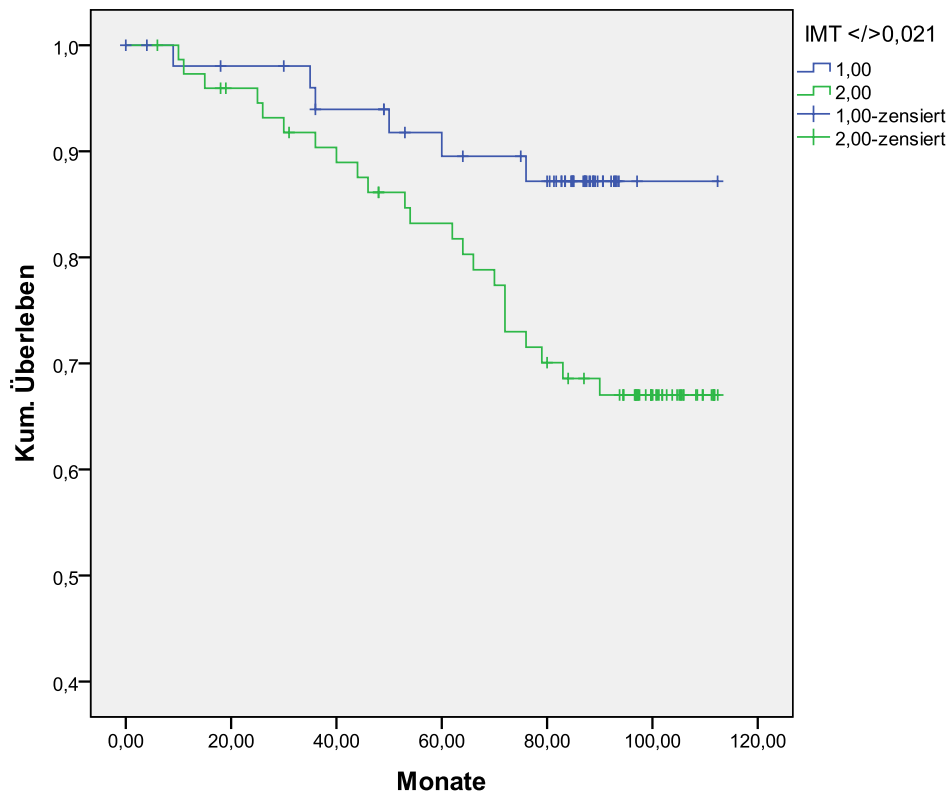
⁷ Myokardinfarkte (STEMI, NSTEMI)

⁸ Myokardinfarkt, Insult, Amputation, Tod

⁹ Intima-Media Thickness in Millimeter

^e Die Kaplan-Meier-Kurve wurde 1958 von Edward Kaplan und Paul Meier entwickelt. Sie dient der Überlebenszeitanalyse. Mit ihrer Hilfe lässt sich die Wahrscheinlichkeit, dass ein gewisses Ereignis bei einer gewissen Person/einem gewissen Objekt in einem gewissen Zeitintervall eintritt, schätzen. Dies ist auch möglich, wenn der Beobachtungszeitraum unterschiedlich lang ist. Dieses Konzept wird auch als Kaplan-Meier-Schätzer oder Produkt-Limit-Schätzer bezeichnet.

Abbildung 1. Assoziation zwischen IMT und vaskulärem Tod



Daten wurden mit Hilfe von Tests [Chi-Quadrat, Log-Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon), Tarone-Ware Tests] auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die verschiedenen Stufen der IMT berechnet und sind als Ereignis-Zeit Kurve dargestellt.

Erklärung:

1,00..... IMT ist kleiner 0.021 Zentimeter

2,00..... IMT ist größer 0.021 Zentimeter

4.4. Bewertung in Abhängigkeit der FMD

Im Gegensatz zu Tabelle 11 zeigt sich im Vergleich bei der Bewertung der FMD mit den kardiovaskulären Ereignissen (siehe Tabelle 12) keine Signifikanz bei der statistischen Bewertung.

Tabelle 12. Assoziation zwischen FMD⁹ und diversen Outcomeparameter

n=128	OR ¹	95% CI ²	p-value ³
Tod gesamt ⁴	0.9	0.8; 1.0	0.101
Tod vasc. ⁵	0.9	0.8; 1.1	0.303
Tod misc. ⁶	0.9	0.7; 1.1	0.290
MCI ⁷	0.9	0.8; 1.1	0.416
Insult	1.0	0.9; 1.2	0.486
Amputation	0.9	0.7; 1.1	0.248
Kardiovaskuläres Ereignis ⁸	1.0	0.9; 1.1	0.361

Daten sind dargestellt als Odds Ratio (OR), als 95% Confidenz Intervall (CI) und p-Wert (p-value)

Erklärung:

¹ Odds Ratio

² Confidenz Intervall

³ p-Wert

⁴ Tod aufgrund vaskulärer und anderer Ursachen

⁵ Tod aufgrund vaskulärer Ursachen

⁶ Tod aufgrund anderer Ursachen

⁷ Myokardinfarkte (STEMI, NSTEMI)

⁸ Myokardinfarkt, Insult, Amputation, Tod

⁹ Flow-Mediated Dilatation

4.5. Bewertung in Abhängigkeit der Anzahl der antihypertensiven Therapie

In der Studienpopulation zeigte sich, dass die Anzahl der antihypertensiven Therapie mit gewissen kardiovaskulären Ereignissen (univariablen logistisches Regressionsmodell) in Zusammenhang steht. Die Signifikanz war bei der Betrachtung des Todes vaskulärer Ursachen ($p=0.005$) und dem Erleiden eines Myokardinfarktes ($p=0.001$) bzw. eines Insultes ($p=0.001$) gegeben. Details siehe Tabelle 13.

Tabelle 13. Assoziation zwischen der Anzahl der antihypertensiven Therapie (1-2-3-4-5-6) und diversen Outcomeparameter

Univariablen lineares Regressionsmodell				
n=128	Koeffizient ¹	95% CI ²	R ² ³	p-value ⁴
Tod gesamt. ³	0.3	-0.2; 0.8	0.009	0.289
Tod vasc. ⁴	0.8	0.3; 1.4	0.061	0.005
Tod misc. ⁵	-0.6	-1.3; 0.0	0.027	0.065
MCI ⁶	1.1	0.5; 1.7	0.094	0.001
Insult	1.1	0.5; 1.7	0.083	0.001
Amputation	-0.2	-0.9; 0.6	0.001	0.701
Kardiovaskuläres Ereignis ⁷	0.6	0.1; 1.1	0.050	0.011

Daten sind dargestellt als Regressionskoeffizient mit 95% Confidenz Intervall (CI) und R zum Quadrat (R²) Werte sowie dem p-Wert.

Erklärung:

¹ Koeffizient

² Confidenz Intervall

³ R zum Quadrat

⁴ p-Wert

⁵ Tod aufgrund vaskulärer und anderer Ursachen

⁶ Tod aufgrund vaskulärer Ursachen

⁷ Tod aufgrund anderer Ursachen

⁸ Myokardinfarkte (STEMI, NSTEMI)

⁹ Myokardinfarkt, Insult, Amputation, Tod

5. Diskussion

5.1. Allgemeines und Auswertung des Fragebogens – Demographische und klinische Daten der Studienpopulation

In die Studienpopulation waren 92 (71.9%) Männer und 36 (28.1%) Frauen eingeschlossen. Die höhere Anzahl der Männer kann durch das Verhältnis zwischen Männern und Frauen von 2,2% zu 1,8% pro Jahr erklärt werden.^{17,18}

Zum Zeitpunkt der Befragung der 128 in die Arbeit eingeschlossenen Patienten, waren bereits 48 (37.5%) gestorben. Dies kann durch das stark erhöhte Risiko, an einer durch Atherosklerose verursachten Krankheit zu versterben, erklärt werden. Die 5-Jahres-Sterblichkeit bei Patienten mit pAVK und Diabetes beträgt 28,2% bei Patienten über dem 65. Lebensjahr. Im Gegensatz dazu bei Nicht-Diabetikern nur 17,5%.¹⁰⁸

29 (22.7%) Patienten des Studienkollektivs starben an einem vaskulären Tod. 76 (59.4%) der 128 Patienten erlitten im Laufe des Follow-up eines der eingeschlossenen kardiovaskulären Ereignisse. Diese Events umfassten den Tod, einen Myokardinfarkt, einen Insult bzw. eine Amputation. Die Zeit bis zum Eintreten des ersten kardiovaskulären Events (mean \pm SD) war 39.9 ± 24.9 Monate. Die Range betrug 1-84 Monate. 23 (18%) Patienten erlitten einen Myokardinfarkt, 22 (17.2%) Patienten einen Insult und 14 (10.1%) Patienten mussten sich einer Amputation unterziehen. Gewertet wurden allerdings nur die ersten Ereignisse. Oft folgte ein zweites bzw. ein drittes Event der gleichen bzw. einer anderen Art. Es besteht ein großes Kreuzrisiko. Details siehe Tabelle 4. Bei pAVK Patienten handelt es sich um Hochrisikopatienten. Sie haben ein massiv erhöhtes Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse sowie ein erhöhtes Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko.¹³

Bei Verteilung der pAVK Stadien ist auffallend, dass sich der Hauptteil der Patienten nach wie vor im Stadium II befindet. Bezüglich der Häufigkeit der je nach Symptomatik eingeteilten Stadien der pAVK ist in unserer Untersuchung nach den Patienten mit Claudicatio intermittens an zweiter Stelle die Patientengruppe ohne derzeitige vaskuläre Schmerzen oder Läsionen, somit einem Stadium I nach Fontaine entsprechend. Es ist

unüblich, dass asymptomatische Patienten so häufig untersucht werden, hier sei jedoch anzumerken, dass bei Studieneinschluss sämtliche der 128 Studienpatienten protokollgemäß einheitlich im Stadium II der pAVK waren. Die Symptomatik kann sich einerseits durch die durchgeführte endovaskuläre Rekanalisation bessern, zusätzlich ist über den langen Beobachtungszeitraum unter optimaler Sekundärprophylaxe und kardiovaskulärer Risikoreduktion eine Ausbildung von Kollateralkreisläufen denkbar. Dies erklärt die hohe Frequenz asymptomatischer Patienten im vorliegenden Kollektiv. Die meisten Patienten gehen erst im Stadium IIb zum Arzt, da sie erst hier durch die pAVK-bedingten Beschwerden in ihrem täglichen Leben eingeschränkt werden. Die Symptomatik der pAVK wird von den Patienten häufig unterschätzt oder falsch vertebragenen Beschwerden zugeordnet. Das kann dadurch erklärt werden, dass viele Patienten über die Erkrankung „pAVK“ nicht oder nur sehr wenig aufgeklärt werden. In einer Studie aus den USA wurde dies bestätigt. Von 2500 Patienten wusste nur ein Viertel, was die pAVK ist und nur 50% dieser wussten, dass es einen Zusammenhang mit dem Rauchen gibt.¹⁰⁹ 24 (18.8%) Patienten fanden sich bereits im Stadium IV. Dies macht den aggressiven Fortschritt der Erkrankung deutlich.

In der vorliegenden Arbeit litt knapp die Hälfte (44.5%) der Patienten an Diabetes mellitus, einem Hauptrisikofaktor der Atherosklerose. Der enge Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Auftreten einer pAVK wurde bereits in der Studie von Kallio et al. beschrieben.¹¹⁰

Im untersuchten Patientenkollektiv waren 36 (28.1%) Patienten Raucher, 65 (50.8%) Patienten Ex-Raucher und 27 (21.1%) Patienten Nicht-Raucher. Die durchschnittliche Menge gerauchter Zigaretten, gemessen in py betrug im Durchschnitt (mean \pm SD) 34.3 \pm 25.2 py. Rauchen gilt bei der Entstehung der pAVK als Hauptrisikofaktor und korreliert mit der pAVK sogar mehr als die KHK. Der Schweregrad der pAVK korreliert zusätzlich mit der Anzahl der py. Des Weiteren gilt, je höher die Anzahl der py, desto größer ist auch das Risiko einer sekundären Amputation.^{16, 111}

Die arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie gelten ebenfalls als Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer pAVK; beide Faktoren waren mit 115 (89.8%) Patienten bzw. 103 (80.5%) Patienten in der Studie der vorliegenden Arbeit stark vertreten sind. Nur 16 (12.5%) Patienten hatten keine antihypertensive Therapie. 34 (34.6%) Patienten kamen mit einem Antihypertensivum aus, 2 (1.6%) Patienten brauchten dagegen sogar 6

Antihypertensiva. Bei isoliert vorliegender arterieller Hypertonie, ist das Risiko einer pAVK Entwicklung allerdings nicht so hoch, wie bei Diabetikern oder Rauchern.¹⁶ Die Hyperlipidämie wird wie in 1.3.4.1 bereits erwähnt kontrovers diskutiert.

In der Studienpopulation wurden der Nikotinabusus, die arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und die Hyperlipidämie als Risikofaktoren bewertet. Wenn man die Patienten, die mit dem Rauchen aufgehört hatten, mit einbezog, hatten 34 (26.6%) Patienten 4 Risikofaktoren, 60 (46.7%) Patienten 3 Risikofaktoren. Wenn ehemaliges Rauchen nicht als Risikofaktor bewertet wurde, hatte nur ein Patient der 128 keine Risikofaktoren.

5.2. Auswertung des Fragebogens – Fragestellung der Studie

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob die IMT als separater kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden kann. Des Weiteren sollte gezeigt werden, dass die IMT, sowie fraglich auch die FMD, als Langzeitparameter für kardiovaskuläre Ereignisse eingesetzt werden können.

Es gibt keine bisherigen Arbeiten, die sich mit dieser Fragestellung auseinander gesetzt haben.

Wir verwendeten für unsere Untersuchung die FMD, die sich in den letzten zwei Jahrzehnten als eine der wichtigsten nicht invasiven Methoden zur Darstellung der Endothelfunktion erwiesen hat.³⁹

Des Weiteren wird die B-IMT mit in die Fragestellung einbezogen. Es wurde bereits der Zusammenhang zwischen C-IMT und kardiovaskulären Events beschrieben. Die B-IMT steht mit der C-IMT in Verbindung und kann somit als eigener Risikofaktor betrachtet werden.⁸¹

In unserer immer älter werdenden Gesellschaft steigt die Prävalenz der pAVK stetig. Durch die Möglichkeit einer interventionellen Behandlung wurde das Repertoire an Therapie massiv vergrößert.¹¹² Bisherige Studien zeigen, dass die interventionelle Therapie dem konventionellen Vorgehen vorzuziehen ist. Es muss jedoch erwähnt sein, dass dies nicht für Langzeitergebnisse gilt, da ein kardiovaskuläres Ereignis sowie eine Restenose des betroffenen Segments viele Jahre später auftreten kann.¹¹³ Es ist besonders wichtig für Patienten mit symptomatischer pAVK herauszufinden, wie sich die Ergebnisse einer endovaskulären Revaskularisation im Vergleich zu einer rein medikamentösen Behandlung auf längere Sicht verhalten.^{114, 115} Jedoch muss eine Möglichkeit gefunden werden, Hochrisikopatienten, im Hinblick auf ein kardiovaskuläres Event, so früh als möglich zu identifizieren und dieses Ergebnis früh in die Therapie-Entscheidung einzubeziehen.

Ein kardiovaskuläres Ereignis ist ein komplexer Vorgang. Dieser findet nicht plötzlich statt, sondern entwickelt sich meist über Jahre. Es kommt zu Aktivierung und Aggregation von Blutplättchen und Leukozyten. Zytokine und Wachstumsfaktoren werden freigesetzt.

Die glatte Muskulatur beginnt zu proliferieren und es kommt zur Intimainfiltration. Details siehe 1.2.5 Pathogenese der Atherosklerose.

5.2.1. **Bewertung des kardiovaskulären Risikos nach Höhe der IMT**

In der vorliegenden Studie wurde im Jahr 2002 bis 2004 für die Restenose Studie die FMD und IMT der A. brachialis an 184 Patienten gemessen. 128 Patienten wurden schlussendlich in die Studie aufgenommen. Diese Untersuchungen fanden in einem klimatisierten, 23°C warmem Raum nach vorhergegangener 10-minütigen Ruhephase statt.

Die Follow-up Studie, die je nach Patient zwischen 6.7 und 9.4 Jahren später erfolgte, zeigte, dass die IMT im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse ($p=0.016$) und den vaskulären Tod ($p=0.029$) als signifikant zu betrachten ist. Es wurde keine cut-off Range verwendet.

Die B-IMT Messung ist eine unkomplizierte und im Gegensatz zur FMD Messung schnelle Untersuchung in Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten der pAVK. Die B-IMT ist neben der C-IMT ein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor. Als Atherosklerosemarker dient die B-IMT gleich wie die C-IMT und wird vom individuellen Risikoprofil des Patienten beeinflusst.⁸⁰ Eine vergrößerte B-IMT zeichnet eine Progression der Atherosklerose ab. Diese strukturelle Veränderung, respektive dieser strukturelle Schaden an der Gefäßwand, spielt mit großer Wahrscheinlichkeit eine zentrale Rolle bei späteren kardiovaskulären Events bzw. bei Restenose nach endovaskulärer Rekanalisation. In einer Studie von 1999 wird beschrieben, dass die Kollagenakkumulation und der Verlust elastischer Fasern in der Intima mit dem Auftreten von Restenose korrelieren.¹¹⁶

Ähnliche Ergebnisse wie die in unserer Studie werden in einer Meta-analyse von Lorenz et al. erwähnt. Diese Studie schließt 37197 Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung ein. Es wird beschrieben, dass mit jeder Zunahme der C-IMT um 0.1mm mit einem Anstieg des Myokardrisikos um 10-15%, des Insultrisikos um 13-18% in einer Follow-up Periode von 5.5 Jahren zu rechnen ist.¹⁰⁴

Eine weitere Studie zeigt, dass je weiter fortgeschritten die Atherosklerose ist und je mehr Körperregionen betroffen sind, desto höher auch das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses ist. Ein C-IMT Mittelwert von $>1.25\text{mm}$ wird als wichtiger Grenzwert

angegeben. Das einzigartige an dieser Studie ist, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, die sich bereits einmal einer Revaskularisation unterzogen haben.¹⁰⁶

5.2.2. Bewertung des kardiovaskulären Risikos nach Höhe der FMD

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass sich die FMD bei Patienten mit bereits bestehender symptomatische pAVK nicht (mehr) als Langzeitparameter jeglicher von uns eingeschlossener kardiovaskulärer Events eignet. Dies ist das konträre Ergebnis zur Signifikanz der FMD im Bezug auf Restenosen nach Koronarstentimplantationen. Der entgegen den ursprünglichen Erwartungen fehlende Zusammenhang kann dadurch erklärt werden, dass alle Patienten des Studienkollektivs bereits bei Einschluss in die Studie eine fortgeschrittene Endotheldysfunktion. Eine mittlere FMD von 3.53 ± 3.55 % ist wesentlich niedriger als in vielen anderen Studien zuvor.

Die endotheliale Dysfunktion ist im Frühstadium der Atherosklerose in der Regel noch reversibel⁴³ und kann durch viele Risikofaktoren beeinflusst werden. Erst nach weiterer Progression der Atherosklerose bleibt die endotheliale Dysfunktion bestehen und wurde als normales Messergebnis bei symptomatischen pAVK Patienten angesehen.¹¹⁷ Die endotheliale Dysfunktion, gemessen als FMD, ist somit einer der zentralen Parameter in der Entstehung der Atherosklerose, die FMD selbst kann aber nicht als Langzeitparameter für die Progression bei Patienten, die bereits eine strukturelle Veränderung aufweisen, verwendet werden.

5.2.3. Bewertung des kardiovaskulären Risikos nach der Anzahl der antihypertensiven Therapie

Im Laufe des Lebens kommt es sowohl bei normo- als auch hypertensiven Patienten zum Anstieg des systolischen Blutdrucks. Der diastolische Blutdruck sinkt ab dem 60. Lebensjahr.¹¹⁸

50% der Todesfälle in Europa und Nordamerika stehen mit einer durch Atherosklerose verursachten Erkrankung in Verbindung^{119, 120}. Die immer älter werdende Bevölkerung und die Zunahme der Risikofaktoren verursachen eine Mehrorganbeteiligung der Atherosklerose, auch polyvaskuläre Atherosklerose (PVA), genannt. Zu dieser gehören die

pAVK, die KHK, die Beteiligung der Nierenarterien (RAS = renal arterial disease) und der supraaortalen Arterien (SAD = supraaortic arterial disease)^{121, 122}.

Prospektive Kohortenstudien zeigen, dass es einen engen Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und dem Risiko eines kardiovaskulären Events gibt. Dieses erhöhte Risiko beginnt bereits bei einem systolischen Blutdruck von 115mmHg. In einer Meta-analyse vom März 2011 wird erstmalig sogar eine Therapie von Personen mit prähypertensiver Blutdrucklage diskutiert.¹²³ Derzeitige Richtlinien empfehlen die Therapie bei Patienten mit KHK, nach stattgefundenem Myokardinfarkt, zur Insultprävention bei durch Lifestyleänderung nicht kontrollierbaren Blutdruckwerten über 140/90 mmHg.¹²⁴ Die Meta-analyse aus dem Jahr 2011 empfiehlt sogar eine Therapie bei Patienten mit diesen Indikationen auch ohne hypertensiver Blutdrucklage.¹¹⁴

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass mit steigender Anzahl der antihypertensiven Therapie das Risiko eines kardiovaskulären Events ($p=0.011$) steigt. Genauer gesagt steigt das Risiko eines Myokardinfarktes ($p=0.001$), eines Insults ($p=0.001$) sowie eines vaskulären Todes ($p=0.005$). Das Risiko einer Amputation steigt nicht, die diesbezüglich fehlende statistische Signifikanz könnte aber an der niedrigen Frequenz von Amputationen im Gesamtkollektiv liegen. Es hat den Anschein, dass eine Steigerung der antihypertensiven Therapie keinen Benefit, sondern sogar ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in diesem Kollektiv bedeutet. Dieser Rückschluss erscheint jedoch, insbesondere in Anbetracht der harten Datenlage für zahlreiche antihypertensive Therapie-Regimes, nicht zulässig. Eine mögliche Interpretation dieser Ergebnisse wäre, dass Patienten mit fortgeschrittener Atherosklerose und hierbei bedingen vaskuläre Schäden der Nierenarterien wie auch der Niere selbst einer höherdosierten antihypertensiven Therapie bedürfen, um den Blutdruck zu kontrollieren. Wie auch die IMT als Surrogatmarker für die atherosklerotische Last mit sekundären kardiovaskulären Ereignissen korreliert, so könnte auch die vermehrte Resistenz gegen eine antihypertensive Therapie ein Maß für die weit fortgeschrittene generalisierte Atherosklerose darstellen. Es ist anzumerken, dass im Rahmen der Untersuchung nicht überprüft wurde, ob die Patienten im Zielbereich der antihypertensiven Therapie eingestellt sind.

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko kann mit Hilfe einer antihypertensiven Therapie maßgeblich gesenkt werden. In den meisten Studien werden Diuretika oder Calcium-

Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ eingesetzt. Dies sind auch die Substanzen, die in aktuellen Richtlinien empfohlen werden.¹²⁵⁻¹²⁷

Bei unserem Patientenkollektiv handelt es sich um Hochrisikopatienten. Die meisten von ihnen sind an einer PVA erkrankt. Patienten mit einer PVA haben eine schlechtere Prognose und ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Eventrisiko, im Gegensatz zu Patienten, die nur an atherosklerotischen Veränderungen einer Körperregion leiden (z.B. KHK oder SAD). Diese Patienten bedürfen einer wesentlich aggressiveren Therapie.¹²⁸⁻¹³⁰

6. Schlussfolgerung

Es besteht eine dringende Notwendigkeit einen Surrogatparameter zu finden, der bei Patienten mit bereits dokumentierten atherosklerotischen Läsionen sowohl das Atheroskleroseausmaß angibt als auch die Eigenschaft besitzt, das Risiko eines kardiovaskulären Events hervorzusagen.^{103, 104, 131, 132}

In der Arbeit konnte gezeigt werden, dass es bei Patienten, die sich bereits einer endovaskulären Revaskularisation unterzogen hatten, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der brachialen IMT und den folgenden kardiovaskulären Events gibt. Die IMT kann somit als eigenständiger Risikofaktor angesehen werden.

Im Gegensatz zu den signifikanten Ergebnissen der B-IMT konnte, wie auch bereits im Rahmen der Vorstudie betreffend die Restenose, kein Zusammenhang zwischen FMD und kardiovaskulären Ereignissen in einem längeren Beobachtungszeitraum nach endovaskulärer Therapie nachgewiesen werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit konnte somit mit der Studie bestätigt werden.

7. Mögliche Stärken und Schwächen der Arbeit

Eine mögliche Limitierung der Arbeit besteht in der kleinen Fallzahl. Es ist jedoch anzumerken, dass es sich hierbei um ein homogenes Patientenkollektiv mit einheitlicher Symptomatik bei Studieneinschluss hielt. Aufgrund der hohen Frequenz an kardiovaskulären Ereignissen einschließlich des vaskulären Tods erscheint die Anzahl der Studienteilnehmer ausreichend um die primäre Fragestellung zu beantworten. Die Messung der FMD wurde bereits im Rahmen der Vorarbeit genau definiert, erfolgte nach noch immer gültigen Standards und wurde zur Vermeidung einer Untersucher-Abhängigkeit auch nur von einer Fachkraft mit entsprechender Expertise durchgeführt

Des Weiteren ist die unterschiedliche Dauer des Follow up zu erwähnen. Sie variiert zwischen 6.7-9.4 Jahre. Jedoch konnte auch die Kaplan-Meier Kurve, welche sehr gut für unterschiedliche Studiendauern geeignet ist, die gleichen Ergebnisse wie die statistische Erhebung bestätigen.

8. Literaturverzeichnis

1. Junqueira L, Carneiro J, Schiebler TH. Histologie - Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 4th ed. Berlin: Springer; 1996; p.285-287.
2. Wachtler F. Histologie - Lehrbuch der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie des Menschen. Wien: Facultas; 2000; p.206-207.
3. Silbernagl S, Klinke R. Lehrbuch der Physiologie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme; 2000; p.144-145, 168.
4. Furgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980(288):373-6.
5. Drexler H, Haller H, Hornig B, Landmesser U. Endothelfunktion bei kardiovaskulären Erkrankungen - Klinische Bedeutung und therapeutische Implikationen. Bremen: UNI-MED Science; 2000.
6. Kreuzer J. Atherosklerose: Taschenatlas spezial. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003; p.2-4.
7. Schild H. RRR Angiographie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003; p.56-62.
8. Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H. Die Innere Medizin - Referenzwerk für den Facharzt. 11th ed. Stuttgart: Schattauer; 2007; p.318-321.
9. Böcker W, Denk H, Heitz PhU. Pathologie. München: Elsevier Urban & Fischer; 2004; p.484-494.
10. Yusuf S, Hawken St, Ôunpuu St, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364.
11. Silbernagl S, Lang F. Taschenatlas für Pathophysiologie. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1998; p.236-239.
12. Gröchenig E. Gefäßmedizin. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2002; p.33-54.

13. Lawall H, Diehm C; Deutsche Gesellschaft für Angiologie Gesellschaft für Gefäßmedizin Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). 2009.
14. Herold G, et al. Innere Medizin. Köln: Herold Innere Medizin Eigenverlag; 2009; p.753-757.
15. Baenkler H, Fritze A, Fießl HS, Goeckenjan G, Hamm C, Harenberg J, Hebe J, Hengstmann JH, Hörl WH, Klingmüller D, Köster R, Küchenhoff J, Kuck KH, Ludwig MM, Matzdorff A, Nienaber C, Riede UN, Rösch W, Rudolf G, Schaefer HE, Schuchert A, Schweikert HU, Siebels J, Terres W, Wahl P, Ziegler R. Duale Reihe - Innere Medizin Sonderausgabe. Stuttgart: MLP, Georg Thieme; 2001.
16. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007;33(Suppl. 1):1-75.
17. Harrison T, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J - Herausgegeben von Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité. Harrisons Innere Medizin - Band 2. 17th ed. Berlin: McGraw-Hill, ABW Wissenschaftsverlag; 2008; p.1929-1931.
18. Schölmerich J. Medizinische Therapie 2007/2008. 3rd ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007; p.1311-1316.
19. Golomb B, Dang TT, Criqui MH. Peripheral Arterial Disease : Morbidity and Mortality Implicatio. Circulation 2006;114:688-99.
20. Framingham Heart Study - a project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University. About the FHS [document on the internet]. (Accessed at: <http://www.framinghamheartstudy.org/about/index.html>)
21. CDC (Center for Disease Control and Prevention) Home. About NHANES [document on the Internet]. (Accessed at: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm)

22. db GaP – Genotypes and Phenotypes. Genetic Epidemiology of Arteriopathy - Purpose [document on the Internet]. (Accessed at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/study.cgi?study_id=phs000379.v1.p1)
23. Hirsch A, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM, Jr., White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006;113(11):e463-654.
24. Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibanez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, M W. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *Bmj* 2007;334(7606):1257.
25. Bostrom A, Karacagil S, Lofberg AM, Ljungman C, Nyman R, Logason K, Hellberg A. Selection of patients with lower limb arterial occlusive disease for endovascular treatment of the iliac arteries with duplex scanning. *Vasc Surg* 2001;35(6):437-42.
26. Alexander K. *Gefäßerkrankungen*. München: Urban & Schwarzenberg; 1994; p.257-260.
27. Arzneimittelkommission, der deutschen Ärzteschaft. Handlungsleitlinie pAVK aus Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (3. Auflage): *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 31, Sonderheft 3*; Juli 2004.

28. Hirsch A, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
29. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001;358(9289):1257-64.
30. Bendermacher B, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1628-37.
31. Hiatt W. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344(21):1608-21.
32. Stewart K, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med* 2002;347(24):1941-51.
33. Mehler P, Coll JR, Estacio R, Esler A, Schrier RW, Hiatt WR. Intensive Blood Pressure Control Reduces the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Arterial Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation* 2003;107(5):753-6.
34. Geerts W, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):381-453.
35. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6_suppl):815-43.
36. Adam D, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillepsie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9501):1925-34.
37. Kröger K, Göchenig E. Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2007; p.113-121.
38. Schretzenmayer A. Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den großen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflügers Arch* 1933;232:743-8.

39. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
40. Meredith IT, Currie KE, Anerson TJ. Postischemic vasodilatation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996;270:H1435-40.
41. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9.
42. Frick M, Neunteufl Th, Schwaracher SP, Wascher ThC, Weidinger F für die Arbeitsgruppe "Endothelfunktion und Atherosklerose" der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *J Kardiologie* 2002;9(10):439-44.
43. Jäger KA. Frühzeitige Erkennung der Arteriosklerose. *Ultraschall in Medizin* 2003;24:151-2.
44. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995;333:251-3.
45. Widlansky ME, Gokce N, Keaney jr JF, Vita JA. The clinical implications of the endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-60.
46. Kobayashi K, Akishita M, Yu M. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;173:13-8.
47. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H1-H5.
48. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart Journal* 1995;74:247-53.
49. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(573-9).

50. Etsuda H, Takase B, Uehata A, Kusano H, Hamabe A, Kuhara R, Akima T, Matsushima Y, Arakawa K, Satomura K, Kurita A, Ohsuzu F. Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilatation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? *Clin Cardiol* 1999;22:417-21.
51. Gänzer H, Sturm W, Kirchmair R, Neumayr G, Ritsch A, Patsch J. Circadian variation of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery as a confounding factor in the evaluation of endothelial function. *Atherosclerosis* 2000;149:227-8.
52. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intima media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998;80:349-54.
53. Hanson TN, Dawson PE, Brockbank KG. Effects of hypothermia upon endothelial cells: mechanism and clinical importance. *Cryobiology* 1994;31:101-6.
54. Herrera B, Eisenberg G, Holberndt O, Desco MM, Rabano A, Garcia-Barreno P, Del Canzio JF. Paradoxical effects of temperature on vascular tone. *Cryobiology* 2000;41:43-50.
55. Gnasso A, Carallo C, Irace C, De Franceschi MS, Mattioli PL, Motti C, Cortese C. Association between wall shear stress and flow-mediated vasodilatation in healthy men. *Atherosclerosis* 2001;156:171-6.
56. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Nanas J, Kontoyannis D, Stamatelopoulos S, Mouloupoulos S. Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *Am J Cardiol* 1997;79:529-31.
57. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Stamatelopoulos K, Voutsas A, Stamatelopoulos S. Effects of acute cigarette smoking on endothelium-dependent arterial dilatation in normal subjects. *Am J Cardiol* 1998;81:1225-8.
58. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Yoshimura M, Ogawa H, Yasue H. Endothelium-dependent vasodilatation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am J Physiol* 1997;273:H1644-50.

59. Quinlan PT, Lane J, Moore KL, Aspen J, Rycroft JA, O'Brien DC. The acute physiological and mood effects of tea and coffee: the role of caffeine level. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66:19-28.
60. Astrup A, Toubro S, Cannon S, Hein P, Breum L, Madsen J. Caffeine, a double-blind, placebo-controlled study of its thermogenic, metabolic, and cardiovascular effects in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;51:759-67.
61. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997;79:350-4.
62. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235-41.
63. Fathi R, Haluska B, Isbel N. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:616-23.
64. Schroeder S, Enderle M, Ossen R, Meissner C, Baumbach A, Pfohl M, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation as a screening test for coronary artery disease: Pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999;138:731-9.
65. Takase B, Uehata A, Akima T. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1535-8.
66. Gokce N, Keaney jr JF, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for post-operative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002;105(1567-72).
67. Neunteufl t, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-8.

68. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wöfl G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilatation in the brachial artery of patients with chest pain. *The American Journal of Cardiology* 2000;86:207-10.
69. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Prevention conference V: beyond secondary prevention; identifying the high-risk patient for primary prevention, noninvasive tests of atherosclerotic burden—writing group III. *Circulation* 2000;101:E16-22.
70. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults - Cardiovascular Health Study Collaborative Health Study. *N Engl J Med* 1999;340(14-22).
71. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes GR. Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease- The Edinburgh Artery Study *Stroke* 1997;28:348-53
72. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. (Accessed at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2646917>)
73. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the ARIC Study. *Stroke* 1995;26:386-91.
74. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis -The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1885-91.
75. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, Yamagata T, Matsuura H, Chayama K. Usefulness of Flow-Mediated dilatation of the Brachial Artery and/or the Intima-Media Thickness of the Carotid Artery in Predicting Coronary Narrowing in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2001;88:1147-51.
76. Pignolli P, Remoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intima plus media thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.

77. Halcox JPJ, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ, Marmot MG, Deandfield JE. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 2009;119:1005-12.
78. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
79. Pfutzner A, Marx N, Lubben G, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005(45):1925-31.
80. Agewall S, Henrich L, Jogestrand T. Intima-media complex of both the brachial and the common carotid artery are associated with left ventricular hypertrophy in patients with previous myocardial infarction. *J Hypertens* 2005;23(119-125).
81. Lind L, Anderson J, Rönn M, Gustavsson T, Holdfelt P, Hulthe J, Elmgren A, Zilmer K, Zilmer M. Brachial artery intima-media thickness and echogenicity in relation to lipids and markers of oxidative stress in elderly subjects - The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Lipids* 2008;43(133-141).
82. Temelkova-Kuktschiev T, Fischer S, Koehler C, Mennicken G, Henkel E, Hanefeld M. Intime-Media-Dicke bei Gesunden ohne Risikofaktoren für Arteriosklerose. *Dtsch Med Wschr* 2001;126:193-7.
83. Rubba P, Mercuri M, Faccenda F, Iannuzzi A, Irace C, Strisciuglio P, Gnasso A, Tang R, Andria G, Bond MG, Mancini M. Premature carotid atherosclerosis: Does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria. *Stroke* 1994;25:934-50.
84. Ludwig M, Kraft K, Rücker W, Hüther AM. Die Diagnose sehr früher arteriosklerotischer Gefäßveränderungen mit Hilfe der Duplexsonographie. *Kleine Wochenschr* 1989;67:442-6.
85. Ludwig M, Stumpe KO. Karotidultraschall in der Früherkennung der Atherosklerose. Veränderungen der Gefäß-Wanddicke. *Dtsch Arzteblatt* 1994;91:745-46.

86. Touboul PJ, Prati P, Scarabin PY, Adrai V, Thibout E, Ducimetière P. Use of monitoring software to improve the measurement of carotid wall thickness by B-mode imaging. *Journal of hypertension* 1992;10:37-41.
87. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacin therapy on the common carotid artery: two- and four-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993;88:20-8.
88. Hafner F, Seinost G, Gary T, Froehlich H, Pilger E, Brodmann M. Are flow-mediated vasodilatation and intima-media thickness of the brachial artery associated with restenosis after endovascular treatment of peripheral arterial occlusive disease? *Eur Radiol*;20(10):2533-40.
89. Oberseider J. Intima-Media-Thickness (IMT) bei Patienten mit vertebrobasilären und karotidalen Stenosen/Verschlüssen; 2003; p.17.
90. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1992;12(70-77).
91. Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med* 1994;236:555-9.
92. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. *Arterioscler & Thromb* 1993;13:482-6.
93. Frost D, Friedl A, Beischer W. Bestimmung der Intima-Media-Dicke an der Arteria carotis: methoden-, probanden- und untersucherabhängige Einflüsse. *Ultraschall in Medizin* 1998;19:168-73.
94. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 1987-1993;146:483-94.
95. Lakka TA, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1999;34:51-6.

96. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, Howard G, Szklo M. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later. *Prev Med* 1995;24:48-55.
97. Wagenknecht LE, D'Agostino R Jr, Savage PJ, O'Leary DH, Saad MF, Haffner SM. Duration of diabetes and carotid wall thickness: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Stroke* 1997;28:999-1005.
98. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993;87:II56-65.
99. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990;81:33-40.
100. Hurst TR, Daniel WC Ng, Kendall Ch, Khandheira B. Clinical Use of Carotid Intima-Media Thickness: Review of the Literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:907-14.
101. Constanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, Chiariello M. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(24):2006-20.
102. Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima-media thickness useful for individuals prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;31(16):2041-8.
103. Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-64.
104. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intimamedia thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.

105. Gepner AD, Keevil JG, Wyman RA, et al. Use of carotid intima-media thickness and “vascular age” to modify cardiovascular risk prediction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1170-4.
106. Kablak-Ziembicka A, Orzewlocki T, Pieniazek P, Musialek P, Sokolowski A, Drwila R, Saowski J, Zmundka K, Tracz W. The role of carotid intima-media thickness assessment in cardiovascular risk evaluation in patients with polyvascular atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;209(2010):125-30.
107. Ziegler A, Lange s, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr* 2007;132:e36-e8.
108. Darius H, Trampisch H, Pittrow D, Allenberg J, Haberl R, Mahn M, Tepohl G, Burghaus I, Diehm C. Vergleich zweier Koronaräquivalente: Risikoerhöhung unter Diabetes mellitus und Peripherer Arterieller Verschlusskrankheit. *DMW* 2008;45:2317-22.
109. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, Twillman G, Treat-Jacobson D, Harwood EM, Mohler ER, 3rd, Creager MA, Hobson RW, 2nd, Robertson RM, Howard WJ, Schroeder P, Criqui MH. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease: the first national PAD public awareness survey. *Circulation* 2007;116(18):2086-94.
110. Kallio M, Forsblom C, Groop PH, Groop L, Lepäntalo M. Development of New Peripheral Arterial Occlusive Disease in Patients with Typ 2 Diabetes During a Mean Follow-up of 11 years. *Diabetes Care* 2003;26:1241-45.
111. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Hatsukami DK. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med* 1997;2(3):243-51.
112. White CJ, Gray WA. Endovascular therapies for peripheral arterial disease: an evidence-based review. *Circulation* 2007;116:2203-15.
113. Dina JP, Feres T, Paiva AC, Paiva TB. Role of membrane potential and expression of endothelial factors in restenosis after angioplasty in SHR. *Hypertension* 2004;43:131-5.
114. Wilson S, Gelfand D, Jimenez GI. Comparison of the results of percutaneous transluminal angioplasty and stenting with medical treatment for claudicants who have superficial femoral artery occlusive disease. *Vascular* 2006;14:81-7.

115. Kamiya C, Sakamoto S, Tamori Y, Yoshimuta T, Higashi M, Tanaka R, Akutsu K, Takeshita S. Longterm outcome after percutaneous peripheral intervention vs medical treatment for patients with superficial femoral artery occlusive disease. *Circ J* 2008;72:734-9.
116. Lafont A, Durand E, Samuel JL, Besse B, Addad F, Lévy BI, Desnos M, Guérot C, Boulanger CM. Endothelial dysfunction and collagen accumulation: two independent factors for restenosis and constrictive remodeling after experimental angioplasty. *Circulation* 1999;100:1109-15.
117. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71b-4b.
118. Franklin SS, Gustin WG, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
119. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2009 Update; Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/NCHS and NHLBI 2005-2006.
120. Statistics data from World Health Organisation (Accessed at: <http://www.who.int/en>)
121. Lanzer P. Vascular multimorbidity in patients with a documented coronary artery disease. *Z Kardiol* 2003;92:650-9.
122. Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Kozanecki A, Rzeznik D, Pieniazek P, Musialek P, Piskorz A, Sokolowski A, Roslawiecka A, Tracz W. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease. *Kardiol Pol* 2009;67:978-84.
123. Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive Treatment and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Events Among Persons Without Hypertension - a meta-analysis. *JAMA* 2011;305(9):913-22.
124. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart,

Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.

125. Safar ME, London GM. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1527-35.

126. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265(3255-3264).

127. Staesson JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WA. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.

128. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. REACH registry investigators one year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197-206.

129. Buszman P, Debin' ski M, Gruszka A, et al. Early and late outcomes of percutaneous transluminal angioplasty of cephalad arteries. *Kardiol Pol* 2008;66:233-42.

130. Pieniazek P, Musialek P, Kablak-Ziembicka A, et al. Carotid artery stenting with patient- and lesion-tailored selection of the neuroprotection system and stent type: early and 5-year results from a prospective academic registry of 535 consecutive procedures (TARGET-CAS). *J Endovasc Ther* 2008;15:249-62.

131. Makowsky MJ, Mc Alister FA, Galbraith PD, et al. Lower extremity peripheral arterial disease in individuals with coronary artery disease: prognostic importance, care gaps, and impact of therapy. *Am Heart J* 2008;155:348-55 [for the Alberta Provincial Program for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators].

132. Kablak-Ziembicka A PT, Tracz W, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2007;193:395-400.

9. Glossar und Abkürzungen

ABI	Ankle-Brachial-Index, Knöchel-Arm-Index
ACC	A. carotis communis
ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ACE Hemmer	Angiotensin Converting Enzym Hemmer
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
AT II Blocker	Angiotensin II Blocker
BASIL	Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg
B-IMT	Brachial Intima-Media Thickness
BMI	Body-Mass-Index
C-IMT	Carotid Intima-Media Thickness
CRP	C-reaktive Protein
CTA	Computertomographieangiographie
DSA	Subtraktionsangiographie
EDRF	endothelialer vasodilatierender Faktor
EKG	Elektrokardiogramm
FKDS	farbkodierte Duplexsonographie
FMD	Fluss-medierte Dilatation
GENOA	Genetic Empidemiology Network of Arteriopathy
HDL	high density lipoprotein
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
IDL	intermediate density lipoprotein

IMT	Intima-Media Thickness, Intima-Media Dicke
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein
MCI	Myokardinfarkt
mean \pm SD	Mittelwert \pm Standardabweichung
MRA	Magnetresonanzangiographie
n	Anzahl der Probanden
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NMD	Nitro-mediierte Dilatation
NMH	Niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
OAK	orale Antikoagulation
PAD	peripheral arterial occlusive disease
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pO ₂	arteriellen Sauerstoffpartialdruck
PVA	polyvaskuläres Atherosklerose
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
py	pack years
Range (min - max)	Range (Minimum - Maximum)
RAS	renal arterial disease
SAD	supraaortic arterial disease
TASC	The Inter-Society Consensus
tcPO ₂	transkutane Sauerstoffdruckmessung

Tod misc.	Tod aufgrund anderer Ursachen
Tod vasc.	Tod aufgrund vaskulärer Ursachen
VLDL	very low density lipoprotein

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Assoziation zwischen IMT und vaskulärem Tod	39
--	----

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Klassifikation der pAVK nach Fontaine-Stadien ^{14, 17, 18}	12
Tabelle 2. Klassifikation der pAVK nach Rutherford-Kategorien ¹³	13
Tabelle 3. Verschlusstypen der PAVK ^{14, 18}	13
Tabelle 4. Kreuzrisiko bei verschiedenen Atherothrombose – Manifestationen ¹³	14
Tabelle 5. ABI-Kategorien zur Abschätzung des PAVK-Schweregrads ^{13, 14}	16
Tabelle 6. Demographische Parameter der Studienpopulation	33
Tabelle 7. Klinische Charakteristika der Studienpopulation	34
Tabelle 8. Risikofaktoren der Studienprobanden beim Follow up	35
Tabelle 9. Demographische Parameter der Studienpopulation	36
Tabelle 10. Demographische Parameter der Studienpopulation	37
Tabelle 11. Assoziation zwischen IMT ⁹ und diversen Outcomeparameter	38
Tabelle 12. Assoziation zwischen FMD ⁹ und diversen Outcomeparameter	40
Tabelle 13. Assoziation zwischen der Anzahl der antihypertensiven Therapie (1-2-3-4-5-6) und diversen Outcomeparameter	41

12. Appendix

Telefonprotokoll Follow-up Restenose Studie

Patientenetikett:

Datum:

Einschlussdatum:

Patientennummer:

Quelle (Pat/Hausarzt):

<i>Parameter</i>	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>	<i>Datum</i>	<i>Monate bis Ereignis</i>
Tod				
<i>Todesursache:</i>				
Myocardinfarkt				
Insult				
Amputation				
Restenose				
Nochmalige EVR				
<i>Wenn nochmalig EVR bitte EVR-Dokument ausdrucken</i>				
Anderes Ereignis (wenn ja welches)				
Diabetes				
Nikotin aktiv? (+py)				
Hyperlipidämie				
Art. Hypertonie				

<i>Parameter</i>		
Stadium pAVK		
Gehstrecke bei Stadium II		
Größe (cm)	BMI:	
Gewicht (kg)		
	<i>Ja</i>	<i>Nein</i>
ACE-Hemmer		
Betablocker		
Diuretika (cave HCT/plus)		
Statin		
T-ASS		
Plavix		
OAK (Marcoumar/Sintrom)		
Nitropräparat		
Andere Antihypertensiva		

Bemerkung: