

Diplomarbeit

**Auswirkungen einer Parodontitis-Therapie auf die
Endothelfunktion bei Patientinnen und Patienten mit
PAVK**

eingereicht von

Florian Luschmann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinische Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Angiologie

Universitätsklinik für Innere Medizin

unter der Anleitung von

Herrn ao.Univ.-Prof. Dr. Gerald Seinost

Frau Dr. Horina Anja, M.Sc.

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, 17.09.2019

Florian Luschmann eh.

Danksagungen

Ich möchte gerne allen danken, die mich bei dem Verfassen dieser Diplomarbeit unterstützt haben. Ich danke meinem Diplomarbeitsbetreuer Prof. Dr. Gerald Seinost für die fachliche Unterstützung. Des Weiteren möchte ich mich bei Fr. Anja Horina für die Unterstützung zu Beginn der Arbeit bedanken. Auch möchte ich Fr. Sophia Luschmann sowie Fr. Dorit Wundara für ihre sprachliche Unterstützung danken. Ich möchte mich auch bei allen Beteiligten der PARO-KLIF Studie für ihren Beitrag bei der Erhebung der Daten bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung

Aufgrund der Response-to-Injury Theorie der Atherosklerose wurde nach neuen Auslösern der Gefäßverletzung gesucht. Ende des 20. Jahrhunderts wurde eine neue Theorie für einen solchen Auslöser aufgestellt. Dabei handelt es sich um die Theorie, dass Patientinnen und Patienten mit vorliegender Parodontitis ein erhöhtes Risiko haben eine atherosklerotische Erkrankung, wie die koronare Herzkrankheit und die periphere Verschlusskrankheit zu bekommen. Bei Atherosklerose der Gefäße zeigt sich eine Abnahme der Endothelfunktion, welche durch verschiedenste Methoden gemessen werden kann. Durch neue Methoden, wie die Finger-Plethysmografie, können Endothelfunktionsparameter schnell und effizient erhoben werden. Diese Arbeit ist an die Ergebnisse der PARO-KLIF Studie der medizinischen Universität Graz angebunden, welche sich mit Patientinnen und Patienten mit PAVK und gleichzeitig vorliegender Parodontitis beschäftigte. Das Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, ob durch eine parodontale Therapie mit oder ohne zusätzliche antibiotische Therapie eine Verbesserung der Endothelfunktion bei PAVK Patientinnen und Patienten erreicht werden kann.

Methoden

Es konnten 90 Patientinnen und Patienten aus der PARO-KLIF Studie in diese Studie miteingebunden werden. Diese wurden in 3 Gruppen randomisiert, wobei sich die Gruppen in ihrer Therapie unterschieden. Gruppe 1 wurde mit einer nicht-chirurgischen parodontalen Therapie, sowie einer zusätzlichen oralen Antibiose mit Amoxicillin plus Clavulansäure und Metronidazol therapiert. Gruppe 2 erhielt dieselbe nicht-chirurgische parodontale Therapie, ohne Antibiose. Die dritte Gruppe diente als Kontrollgruppe und wurde 3 Monate lang nicht parodontal therapiert. Diese Gruppen wurden zu Beginn der Studie auf verschiedenste Parameter abgeklärt und nach einer 3 Monate langen Therapiephase erneut auf dieselben Parameter untersucht. Dabei handelte es sich um einen körperlichen Status, verschiedenste Blutparameter, sowie eine finger-plethysmographische Untersuchung mittels EndoPAT-2000. In dieser Arbeit wurde der Fokus auf den mittels EndoPAT-2000 erhobenen Endothelfunktionsparameter RHI (reaktiver Hyperämie Index), sowie den gleichzeitig erhobenen Marker für arterielle Gefäßsteifigkeit AI (Augmentations Index) gelegt. Als weiterer Parameter wurde der Periodontal Inflamed Surface Area (PISA) zur Beurteilung der Parodontitis herangezogen.

Ergebnisse

Um den Verlauf von RHI, AI und PISA evaluieren zu können, wurden Ratios aus Ausgangswerten zu Folgewerten gebildet. Diese wurden als r_RHI , r_AI und r_PISA bezeichnet. Diese Ratios wurden mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Gruppen verglichen. Im Kruskal-Wallis-Test von r_RHI konnte eine asymptotische Signifikanz von $p=0,975$ berechnet werden. Für r_AI wurde im Kruskal-Wallis-Test eine asymptotische Signifikanz von $p=0,897$ berechnet. Damit ist ein Unterschied zwischen den 3 Gruppen hinsichtlich r_RHI und r_AI auszuschließen. Bei der Berechnung des Kruskal-Wallis Tests der r_PISA konnte eine asymptotische Signifikanz von $p=0,001$ errechnet werden. Die Parodontitistherapie hat somit zu einer signifikanten Reduktion der PISA geführt.

Schlussfolgerung

Durch die parodontale Behandlung, mit und ohne zusätzliche Antibiose, kam es zu keiner Besserung des RHI und des AI. Daraus kann geschlossen werden, dass sich die Endothelfunktion in den Widerstandsgefäßen und die Gefäßsteifigkeit durch die angeführten Therapiemaßnahmen der Parodontitis in PAVK-Patientinnen und Patienten,

nicht verbessern lässt. Jedoch zeigte sich eine Verbesserung des PISA-Wertes durch die parodontale Therapie mit zusätzlicher oraler Antibiose.

Abstract

Introduction

New triggers for vascular lesion have been investigated due to the response-to-injury theory of atherosclerosis. Around the end of the 20th century, there was a new theory discussing periodontitis as one of these triggers published. This theory proposed that patients with periodontitis are at a higher risk of suffering from atherosclerotic diseases such as coronary heart disease and peripheral artery disease (PAD). Triggers of atherosclerosis cause endothelial dysfunction, which can be described through different methods and parameters. EndoPAT-2000 is an automatic device to measure endothelial function. This study focuses on the reactive hyperemia index (RHI) as well as the augmentation index (AI) as parameters for endothelial dysfunction and arterial stiffness. This paper is tied to the results of the PARO-KLIF research study that has been conducted at the Division of Angiology, Medical University Graz. The aim of this paper is to analyze if periodontal treatment with and without additional antibiotics has a positive effect on endothelial function and arterial stiffness in patients with PAD.

Methods

90 patients have been included. However, there were 5 recorded drop-outs. The patients were randomized in 3 groups. The first group was treated with non-surgical periodontal therapy and additional oral antibiotics. Amoxicillin plus clavulanic acid and metronidazole were used in this group. The second group received the same periodontal treatment without oral antibiotics. The third group served as a control group and received no treatment for 3 months. There were baseline examinations before the treatment period and after 3 months. The collected parameters included data from physical examination, blood parameters and EndoPAT-2000 Parameters, AI and RHI, as well as periodontal parameters including periodontal inflamed surface area (PISA).

Results

Ratios of follow-up and baseline data (r_{RHI} , r_{AI} and r_{PISA}) were calculated to compare the effects between the three study groups. The Kruskal-Wallis-Test served as the comparative statistical method for these ratios. The Kruskal-Wallis-Test showed an asymptotic significance with $p=0,975$ for r_{RHI} . There is no difference of r_{RHI} between the groups. The Kruskal-Wallis-Test showed an asymptotic significance with $p=0,897$ for r_{AI} . Therefore, there is no difference of r_{AI} in the three groups. In case of the r_{PISA} an asymptotic significance with $p=0,001$ was detected. Therefore, there was a significant difference of r_{PISA} in the three groups with a pronounced benefit in the periodontal treatment group with additional antibiotics.

Conclusion

Our results demonstrate that the treatment of periodontitis does not improve RHI and AI. Therefore, treatment of periodontitis does neither improve endothelial function in resistance vessels nor arterial stiffness in PAD patients. Nevertheless, PISA shows a significant improvement in patients with non-surgical periodontal treatment and additional antibiotics.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	x
Tabellenverzeichnis	xi
1 Einleitung	12
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	13
2.1 Endothel der Arterien	13
2.1.1 Histologie und Aufbau	13
2.1.2 Endothelfunktion	14
2.1.3 Atherosklerose	17
2.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit	20
2.2.1 Epidemiologie	20
2.2.2 Ätiopathogenese	21
2.2.3 Klinik	22
2.2.4 Diagnostik	22
2.2.5 Therapie	23
2.3 Endo-PAT 2000	26
2.3.1 Technischer Hintergrund	26
2.3.2 Reaktiver Hyperämie Index RHI	27
2.3.3 Augmentations-Index AI	28
2.4 Parodontale Erkrankungen	29
2.4.1 Epidemiologie	29
2.4.2 Risiken	29
2.4.3 Orale Mikroorganismen	30
2.4.4 Pathogenese	30
2.4.5 Therapie	31
2.4.6 Periodontal inflamed surface area (PISA)	32
2.4.7 Periodontal epithelial surface area (PESA)	32
2.5 Parodontitis, als neuer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ...	32
2.5.1 Parodontitis und systemische Folgen	32
2.5.2 Parodontitis und PAVK	34
3 Material und Methoden	34
3.1 Literaturrecherche	34
3.2 Studiendesign	35

3.3	Untersuchungen	35
3.4	Endo-PAT 2000.....	36
3.5	Statistische Analyse	36
4	Ergebnisse – Resultate	36
5	Diskussion.....	43
6	Literaturverzeichnis	50

Glossar und Abkürzungen

ABI	Ankle-Brachial-Index
ACE	Angiotensin-Converting Enzym
AI	Augmentation Index
ASS	Acetylsalicylsäure
bFGF	basic fibroblast growth factor
BMI	Body Mass Index
CI	Claudicatio intermittens
CRP	c-reaktives Protein
CVD	kardiovaskuläre Erkrankungen
DAS	Digitaler Subtraktionsangiographie
DMII	Diabetes mellitus Typ II
DSG	Duplexsonographie
EDRF	endothelium-derived relaxing factor
eNOS	Endotheliales NO-Synthase
ET	Endotheline
FGF	fibroblast growth factor
FMD	Fluss-medierte Dilatation
Hb	Haemoglobin
HDL-C, HDL	high-density Lipoprotein- Cholesterin
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
IL	Interleukine
IQR	Interquartilabstand
LDL	Low Density Lipoproteine
MRA	Magnetresonanz-Angiografie
NO	Stickstoffmonoxid
OR	Odds Ratio
oxLDL	oxidiertes Low Density Lipoproteine
PAF	Plättchen-aktivierenden Faktor
PAT	periphere arterielle Tonometrie
pAVK	peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
PDGF	platelet-derived growth factors
PESA	periodontal epithelial surface area
PGI2	Prostacyclin

PISA	periodontal inflamed surface area
PTA	perkutanen transluminalen Angioplastie
RHI	Reaktiven Hyperemia Index
RR	Blutdruck
TC, Chol	Totales Cholesterin
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule-1
VEGF	vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Boxplotdiagramm von r_{RHI} ; PT1= Gruppe 1 mit parodontaler Behandlung plus antibiotischer Therapie, PT2= Gruppe mit parodontaler Behandlung ohne antibiotische Therapie, CDC = Kontrollgruppe, ohne parodontale Behandlung	40
Abbildung 2: Boxplotdiagramm von r_{AI} ; PT1= Gruppe 1 mit parodontaler Behandlung plus antibiotischer Therapie, PT2= Gruppe mit parodontaler Behandlung, ohne antibiotische Therapie, CDC = Kontrollgruppe, ohne parodontale Behandlung	41
Abbildung 3: Boxplotdiagramm von r_{PISA} ; PT1= Gruppe 1 mit parodontaler Behandlung plus antibiotischer Therapie, PT2= Gruppe mit parodontaler Behandlung, ohne antibiotische Therapie, CDC = Kontrollgruppe, ohne parodontale Behandlung:	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der PAVK nach Fontaine, angelegt an die Tabelle der ESC Guidelines der PAVK 2017(25)	20
Tabelle 2: Einsatzmöglichkeiten der Photoplethysmographie, Tabelle angelegt an Analysis of Fingertip Photoplethysmographie Signals (47)	27
Tabelle 3: Anamnestiche Parameter; Gruppe 1: parodontale Behandlung plus orale antibiotische Therapie, Gruppe 2: parodontale Behandlung ohne antibiotische Therapie, Kontrollgruppe: ohne parodontale Behandlung	37
Tabelle 4: Ausgangswerte der klinischen Untersuchung; Gruppe 1: parodontale Behandlung plus orale antibiotische Therapie, Gruppe 2: parodontale Behandlung ohne antibiotische Therapie, Kontrollgruppe: ohne parodontale Behandlung, SD=Standardabweichung, IQR=Interquartilsabstand	38
Tabelle 5: Ausgangswerte der Blutparameter; Gruppe 1: parodontale Behandlung plus orale antibiotische Therapie, Gruppe 2: parodontale Behandlung ohne antibiotische Therapie, Kontrollgruppe: ohne parodontale Behandlung, SD=Standardabweichung, IQR=Interquartilsabstand	38
Tabelle 6: Ausgangswerte der Endothelfunktionsparameter; Gruppe 1: parodontale Behandlung plus orale antibiotische Therapie, Gruppe 2: parodontale Behandlung ohne antibiotische Therapie, Kontrollgruppe: ohne parodontale Behandlung	39

1 Einleitung

Im Jahr 1998 wurde eine der ersten Studien publiziert, welche nach einem möglichen Zusammenhang zwischen peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) und dem gleichzeitigen Vorliegen einer Parodontitis suchte. Man konnte ein relatives Risiko von 2,46 für eine PAVK mit gleichzeitig vorliegender Parodontitis berechnen und entdeckte, dass Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Parodontitis 2,6-mal häufiger an einer PAVK erkrankten, als Patientinnen und Patienten ohne Parodontitis. Man vermutete einen neuen Risikofaktor für die Entstehung der PAVK entdeckt zu haben (1).

Gefäßerkrankungen, wie der PAVK und der koronaren Herzkrankheit (KHK), liegen Verminderung oder Verlust der endothelialen Funktionen zu Grunde. Da diese Erkrankungen zu den häufigsten Todesursachen in der entwickelten Welt zählen und noch nicht alle Risikofaktoren sowie therapeutische Möglichkeiten bekannt sind, muss dieses Thema weiterhin erforscht werden (2).

Diese Diplomarbeit befasst sich mit der Fragestellung, welche Auswirkungen eine Therapie der Parodontitis auf die Endothelfunktion bei Patientinnen und Patienten mit PAVK haben. Zur Bestimmung der Endothelfunktion wird die Methode der Finger-Plethysmografie verwendet. Das hierbei verwendete Gerät ist das Endo-PAT 2000 und die dabei erhaltenen Parameter sind der reaktive Hyperämie Index sowie der Augmentations Index.

Die Patientinnen und Patienten wurden aus der bereits laufenden klinischen Studie der klinischen Abteilung für Angiologie des Universitätsklinikums Graz, der sogenannten PARO-KLIF Studie, rekrutiert. Sowohl Frauen als auch Männer können von einer PAVK betroffen sein und werden deshalb in unserer Studie berücksichtigt. Bei unserer Studie wurden Patientinnen sowie Patienten mit einer PAVK bei gleichzeitig vorliegender Parodontitis in 3 Gruppen randomisiert. Es wird eine Kontrollgruppe angelegt, welche für 3 Monate keine parodontale Therapie erhält. Die 2 weiteren Gruppen erhalten eine nicht-chirurgische parodontale Therapie, wobei eine der beiden Gruppen, als Zusatztherapie, eine systemische Antibiose, mittels Kombination von Amoxicillin 500 mg plus Clavulansäure 125 mg sowie Metronidazol 500 mg per os, erhält.

Als Ziel gilt es herauszufinden, ob sich durch spezielle Therapieansätze bei der Behandlung der Parodontitis eine Veränderung der Endothelfunktion erzielen

lässt. Des Weiteren gilt es zu erforschen, ob sich ein Benefit durch orale Antibiose für die Endothelfunktion zeigen lässt.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Endothel der Arterien

Das Endothel ist die innerste Schicht aller Arterien und kommt daher in direkten Kontakt mit dem Blut. Es ist deshalb auch der Ort der Interaktion zwischen Gefäß und Blut und muss daher eine Reihe wichtiger Aufgaben erfüllen (3).

Um zu begreifen wie das Endothel funktioniert, werden im weiteren Verlauf der Aufbau, Physiologie und eine der relevantesten Pathologien vorgestellt.

2.1.1 Histologie und Aufbau

2.1.1.1 Arterien

Arterien besitzen im Grunde einen 3 schichtigen Aufbau, so wie alle Gefäße, mit Ausnahme der Kapillaren und der postkapillären Venolen, welche einschichtig sind. Man unterscheidet die Intima, welche aus Endothel und einer subendothelialen Schicht besteht, von der Media, der glatten Muskulaturschicht, und der Adventitia, welche hauptsächlich aus Bindegewebe aufgebaut ist und die äußerste Schicht des Gefäßes darstellt. Getrennt wird die Intima von der Media durch die Membrana elastica interna. Die Membrana elastica externa trennt Media und Adventitia voneinander. Diese Membranen bestehen aus elastischen Lamellen. Es gibt zudem auch noch organspezifische Unterschiede, auf die hier nicht genauer eingegangen wird. Arterien kann man in 3 Typen unterteilen: Arterien vom elastischen Typ, Arterien vom muskulären Typen und Arteriolen (3, 4).

Als Leitungsgefäße oder kapazitive Gefäße werden größere Arterien, wie die Aorta, bezeichnet, deren primäre Aufgabe im Transport von größeren Mengen an Blut liegt. Die Druckverhältnisse in ihnen sind großteils stabil. Widerstandsgefäße, wie kleinste Arterien und Arteriolen, sind, durch ihre vasokonstriktorisches sowie vasodilatatorischen Eigenschaften, in der Lage den Strömungswiderstand zu regulieren (5).

2.1.1.2 Endothel

Das Endothel ist ein einschichtiger Belag aus platten, polygonalen Zellen, welche auf einer Basalmembran sitzen. Die Längsachse der Zellen ist parallel zum Blutstrom ausgerichtet. Man unterscheidet, nach aufsteigendem Permeabilitätsgrad, 3 verschiedene Typen: kontinuierliches Endothel, fenestriertes Endothel und diskontinuierliches Endothel. In dieser Arbeit liegt der Fokus auf dem kontinuierlichen Endothel, da es sich dabei um den Typus der Aorta und der Extremitätengefäße handelt. Es ist der am weitesten verbreitete Endotheltyp. Er kommt in den meisten Segmenten der Blutgefäße vor und damit vor allem in Muskulatur, Bindegewebe, Nervengewebe, Lunge und Haut. Die Endothelzellen besitzen meist viele zytoplasmatische Vesikel sowie adluminale und basale Caveolae. Sie werden für den Transport von Makromolekülen in und durch die Zelle benötigt. Eine andere Funktion dieser Caveolae ist zum Beispiel die Oberflächenvergrößerung zur Speicherung von Oberflächenproteinen, wie Kanalproteinen, Pumpen, Transportern oder Rezeptoren. Die Zellverbindungen bestehen aus Adhärens-Kontakten, Gap junctions und Tight junctions, wobei letztere in regelmäßigen Abständen Lücken von bis zu 8 nm aufweisen können. Somit wird der parazelluläre Durchtritt von Wasser und kleineren hydrophilen Molekülen aus dem Blutplasma gewährleistet (3, 4).

2.1.2 Endothelfunktion

2.1.2.1 Barrierefunktion

In erster Linie dient das Endothel als Barriere zwischen Blut und interstitiellem Raum. Durch den Aufbau des Endothels und vieler Transporter in der Zellmembran kommt es zu einer regulierbaren Trennschicht, welche von hydrophilen Substanzen sowie größeren Molekülen nicht ohne Weiteres überquert werden kann. Man spricht hier von einer selektiven Permeabilität und kann zwischen zwei verschiedenen Barrierefunktionen unterscheiden. Der Aufbau des Endothels, also die Anordnung der Zellen sowie die Dichte der Zellverbände, nennt man auch strukturelle Barriere, während der selektive Transport von Stoffen in die Zelle und deren Metabolismus als metabolische Barriere bezeichnet wird (6).

Hierbei werden gewisse Stoffe bewusst abgehalten, um das dem Gefäß umliegende Gewebe vor Schaden zu bewahren oder das Blut in seiner

Zusammensetzung nicht zu verändern. Bei einer Störung des Zusammenhaltes der Endothelzellen kommt es hierbei in kürzester Zeit zu Ödemen oder Entzündungen des umliegenden Gewebes (7).

2.1.2.2 Tonusregulation

Des Weiteren spielt das Endothel eine Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus. Dies geschieht über endotheliale Mediatoren. Dazu gehört vor allem Stickstoffmonoxid (NO), das auch als endothelium-derived relaxing Faktor (EDRF) bezeichnet wird (8).

Bei dem kurzlebigen Molekül NO handelt es sich um einen sehr potenten Vasodilatator. Seine Freisetzung wird durch Gefäßwandspannung und äußere Mechanismen verstärkt, sowie durch die Konzentrationsänderung des endothelialen Ca^{2+} Spiegels moduliert. NO wird durch die endotheliale NO-Synthase oder kurz die eNOS hergestellt. Bei der Oxidation von L-Arginin zu L-Citrullin wird, als Nebenprodukt, ein NO-Molekül abgespalten. NO wandert durch die Intima in die benachbarte glatte Muskulatur und entfaltet dort seine relaxierende Wirkung (9, 10).

Auch Prostacyclin (PGI_2) dient der Vasodilatation, als endothelialer Gefäßtonusmediator. Zu den endothelialen Vasokonstriktoren zählen die Endotheline (ET) sowie Sauerstoffradikale. ET1, ET2 und ET3 besitzen eine sehr starke Tonus-steigernde Wirkung, sowie viele weitere Effekte. Sie werden mit vielen Gefäßerkrankungen in Beziehung gebracht, darunter auch viele Hypertonieformen. Da Endotheline eine lange Halbwertszeit aufweisen, werden sie aber eher nicht mit akuten Ereignissen in Verbindung gebracht (8).

2.1.2.3 Adhäsion

Um einen Entzündungsprozess zu starten, müssen Leukozyten und andere Zellen aus dem Blut in das umliegende Gewebe treten, was als Extravasation bezeichnet wird. Dieser Vorgang wird durch das Anhaften der Zellen an die Gefäßwand, die Adhäsion, ermöglicht. Bei einer Entzündung werden durch ortsständige Makrophagen verschiedene Mediatoren darunter Interleukine (IL) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) freigesetzt, welche wiederum eine Aktivierung des Endothels bewirken. Nun exprimiert das Endothel sowohl Adhäsionsmoleküle wie auch weitere Entzündungsmediatoren. Das ist die Voraussetzung für eine

Leukozyten-Endothel-Interaktion, wobei durch die Adhäsionsmoleküle, die sogenannten Selektine, die Leukozyten am Endothel zu rollen beginnen (11, 12). Um die Adhäsion zu ermöglichen, sind folgende Adhäsionsmoleküle des Endothels zu nennen: P-Selektin, ICAM-1 (intercellular molecule 1), VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Die Selektine fangen die randständigen Leukozyten, welche in dem Entzündungsvorgang benötigt werden, ein und vermitteln das Rollen am Endothel. VCAM-1 sowie ICAM-1 vermittelt das Rollen und die Adhäsion von Lymphozyten, Monozyten, eosinophilen und basophilen Granulozyten am Endothel, was die Voraussetzung für das Auswandern der weißen Blutkörperchen ist. Zusätzlich wirken diese Moleküle als Signal Transduktoren (12, 13).

Durch den Plättchen-aktivierenden Faktor (PAF) und unter Aktivierung von leukozytären Adhäsionsmolekülen, den Integrinen, kommt es zur festen Adhäsion der Leukozyten am Endothel. In weiterer Folge kann nun der Leukozyt bei der Diapedese durch aktive Bewegung aus dem Gefäßlumen, transendothelial, in das umliegende Gewebe treten. Nicht nur Leukozyten, sondern auch andere Zellen, wie die Thrombozyten, verwenden diese Mechanismen, um aus dem Blut an das Endothel zu gelangen (11, 12).

2.1.2.4 Antithrombogenität

Um eine dauerhafte Koagulation des Blutes zu verhindern, muss gewährleistet werden, dass es, sowohl im Blut selbst, wie auch in dessen Umgebung, zu keiner Aktivierung des Gerinnungssystems kommt. Neben antithrombotisch wirkenden Plasmabestandteilen ist ein zusätzlicher Schutz in der Membran der Endothelzellen verankert. Thrombin bindet an das endothelgebundene Thrombomodulin, was wiederum eine Reaktionskaskade auslöst. Hierbei wird Protein C aktiviert und geht über in aktiviertes Protein C (APC). Darauf folgt die Anlagerung des APC an das Protein S, wodurch es zur enzymatischen Spaltung sowie Inaktivierung der Faktoren Va und VIIIa kommt (14, 15).

Des Weiteren sind antithrombotische Wirkungen durch endotheliales NO bekannt. Hierbei werden kleinste Mengen NO im Endothel mobilisiert, welches die Hemmung der Adhäsion von Blutplättchen an das Endothel zur Folge hat. Damit wird nicht nur die Bildung eines Thrombus, sondern auch die Freisetzung des platelet-derived growth Faktors (PDGF), welcher eine wichtige Rolle bei der Wundheilung und der Thrombusbildung spielt, inhibiert (10).

2.1.2.5 Wundheilung und Angiogenese

Nach einer Verletzung wird primär versucht, den ursprünglichen Zustand des zerstörten Gewebes wiederherzustellen, was auch als Restitutio ad Integrum bezeichnet wird. Bei zu großen Schäden kann dieser Vorgang nicht von Statten gehen und es entsteht eine Narbe. Das Endothel spielt bei der Wundheilung eine bedeutende Rolle, da es der Ausgangspunkt der Gefäßproliferation ist. Nachdem das zerstörte Gewebe durch Phagozyten abgebaut wurde, beginnt die Wundheilung mit der Proliferation von Bindegewebszellen, den Fibroblasten, sowie den epithelialen Keratinozyten. Lokal wird der Wachstumsfaktor basic fibroblast growth Faktor (bFGF) frei, welcher von Thrombozyten und ortsständigen Makrophagen stammt. bFGF verstärkt die Fibroblastenproliferation und die Fibrinproduktion zur Wundversiegelung. Zusammen mit Faktor Xa, FGF sowie den spezifischen angiogenen Polypeptiden, vascular endothelial growth Faktor (VEGF), Angiopoetin und Ephrin wird die Gefäßneubildung, die Angiogenese, eingeleitet und die Proliferation sowie röhrenförmige Anordnung von Endothelzellen gestartet (16).

Die Produktion von FGF sowie VEGF werden von verschiedensten Mechanismen reguliert beziehungsweise initiiert. Einer der wichtigsten Faktoren stellt hierbei die Gewebshypoxie dar, welche im Rahmen von physiologischen Vorgängen, wie Muskeltraining oder Wundheilung, sowie bei pathologischen Ereignissen, wie dem schnellen Wachstum eines Tumors sowie bei akutem Verschluss von Gefäßen, auftritt (17).

Bei einer länger andauernden Hypoxie, wie im Falle von chronischen Gefäßerkrankungen, wie der PAVK, kann es zu dauerhaft erhöhten Serumwerten von bFGF kommen, was auf einen Versuch des Körpers der Hypoxie entgegen zu wirken schließen lässt (18).

2.1.3 Atherosklerose

Der Begriff der Arteriosklerose fasst arterielle Gefäßerkrankungen zusammen, die durch fibröse Umbauprozesse in der Gefäßwand gekennzeichnet sind. Dieser Oberbegriff umfasst die Atherosklerose, die Mönckebergsche verkalkende Mediasklerose, die Arteriosklerose sowie andere Manifestationen der hypertonen Vaskulopathie. Da die Atherosklerose die häufigste Form der Arteriosklerose darstellt, werden diese Begriffe häufig als Synonym verwendet. Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine chronisch verlaufende entzündliche

Reaktion des Endothels. Hierbei kommt es zur Einwanderung von Leukozyten, im speziellen lipidhaltige Makrophagen, in die Gefäßwand. Daraufhin werden Zytokine unter Aktivierung von ortsständigen Endothelzellen ausgeschüttet. In weiterer Folge kommt es zur Bildung eines Atheroms und der damit einhergehenden Störung der Hämodynamik (19).

2.1.3.1 Risiko

Als Risikofaktoren für das Fortschreiten der Atherosklerose sind hohes Alter, männliches Geschlecht, erhöhtes Gesamtcholesterin, erniedrigtes HDL-Cholesterin, hoher systolischer Blutdruck, hoher Body-Mass-Index (BMI) und Rauchen bekannt (19).

Da sich die Atherosklerose in der Klinik meist erst in fortgeschrittenen Stadien, durch Verengung oder Verschluss des Gefäßes, äußert, beziehen sich viele Studien auf die daraus resultierenden Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit (KHK) oder die periphere Verschlusskrankheit (PAVK). In den European Guidelines 2016 zur KHK werden die relevantesten Risikofaktoren aufgezählt. Die primären Risikofaktoren für die KHK sind Rauchen, Ernährung, reduzierte körperliche Betätigung, Körpergewicht, Bluthochdruck, hohe LDL-Werte sowie Diabetes Mellitus mit einem HbA1c von über 53mmol/mol. Als weitere Faktoren werden familiäre Häufung der KHK sowie genetischbedingte Hypercholesterinämie angegeben (20).

2.1.3.2 Pathogenese

Es wurden bereits sehr viele Mechanismen für die Entstehung der Arteriosklerose entdeckt, dennoch ist bei weitem noch nicht das genaue Spektrum aller mitspielenden Faktoren geklärt. In den westlichen Industrieländern lassen sich schon in frühen Lebensjahren Lipidablagerungen in den Gefäßwänden finden, welche man als „fatty streaks“ bezeichnet und der erste Hinweis auf eine beginnende Atherosklerose ist. Dabei handelt es sich hauptsächlich um cholesterinreiche „Low Density“-Lipoproteine (LDL), welche im subendothelialen Bindegewebe der Intima eingelagert werden (21-23).

Man weiß, dass die Grundlage der Atherosklerose eine Verletzung des Endothels ist und eine Kaskade verschiedener Prozesse auslöst. Man spricht von der Response-to-Injury-Hypothese. Es kommt zu vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen, um die Verletzung des Endothels zu versorgen. Weiters

verursacht die Endothelverletzung die vermehrte Adhäsion von Monozyten und Thrombozyten aus dem Blut, wobei die Monozyten in die Intima des Gefäßes eingelagert werden. Die Monozyten werden zu Makrophagen umgewandelt und setzen O₂-Radikale frei. Diese Radikale reagieren mit NO in der Gefäßwand und verhindern damit die Vasodilatation und die antithrombogene Wirkung des Stickstoffmonoxids. In weiterer Folge kommt es zur Vasokonstriktion und Adhäsion weiterer Blutzellen. Durch eine Reaktion von O₂-Radikalen mit dem endothelbeständigen LDL entsteht oxidiertes LDL (oxLDL). Sowohl die O₂-Radikale, als auch das oxLDL schädigen das Endothel und verstärken damit die Expression von Adhäsionsmolekülen und die Vasokonstriktion, was wiederum das weitere Einwandern von Zellen erleichtert und zur Proliferation der glatten Muskulatur der Media führt. Durch die Oxidierung verändert sich das LDL in seiner Struktur soweit, dass es nicht mehr über den üblichen Weg des ApoB100-Rezeptors der Zellen aufgenommen werden kann. Es verbleibt nur der sogenannte Scavenger-Rezeptor der Phagozyten, den vor allem Makrophagen in hoher Dichte exprimieren. Die lokalen Makrophagen nehmen das oxLDL im Übermaß auf und wandeln sich in Schaumzellen um, welche nun in der Gefäßwand beginnen zu proliferieren sowie zu akkumulieren. Bis zu diesem Zeitpunkt besteht noch eine potentielle Reversibilität des atheromatösen Plaques. Im nächsten Schritt lösen Monozyten und Thrombozyten chemotaktisch die Migration von glatten Muskelzellen in die Intima sowie deren Proliferation aus. Diese glatten Muskelzellen nehmen nun auch das oxLDL auf, werden zu Schaumzellen und mauern sich in einer Matrix von Kollagen, Elastin und Proteoglykanen ein, was schlussendlich die Entstehung des Atheroms, dem harten Plaque, bewirkt. Das Atherom besitzt eine harte lumenwärts gerichtete fibrinöse Kapsel, welche im Verlauf der Atherosklerose noch verkalken kann, und einen weichen fettigen Kern, der im chronischen Verlauf immer weiterwächst. Mit dem Wachstum des Atheroms kommt es zu Stenosen mit Erhöhung der Flussgeschwindigkeit des Blutes. Die Veränderung der Hämodynamik in diesem Gefäßabschnitt fördert die Entstehung von Blutgerinnseln und führt in weiterer Folge häufig zum totalen Verschluss des Gefäßes. Jedoch kann das Atherom durch Größenzuwachs, auch ohne Thrombusbildung, das gesamte Lumen eines Gefäßes verschließen (21-23).

2.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) handelt es sich um eine stenosierende und okkludierende Veränderung der Extremitätenarterien. Dabei sind mehr als 95% der PAVK-Fälle auf Atherosklerose zurückzuführen (24).

Die PAVK lässt sich in vier Stadien unterteilen, welche in Tabelle 1 aufgelistet werden.

Stadium	Symptomatik
I	Ohne Beschwerden
IIa	Schmerzfremie Gehstrecke >200m bzw. nicht Lifestyle limitierend
IIb	Schmerzfremie Gehstrecke <200m bzw. Lifestyle limitierend
III	Ruheschmerz, Cutis marmorata, systolischer Knöchelarteriendruck <50 mmHg
IV	Ulkus, Gangrän, systolischer Knöchelarteriendruck <50 mmHg

Tabelle 1: Stadien der PAVK nach Fontaine, angelegt an die Tabelle der ESC Guidelines der PAVK 2017(25)

2.2.1 Epidemiologie

Bei über 60-Jährigen werden die Prävalenz der asymptomatischen PAVK auf 15% und der symptomatischen auf 5% geschätzt. Männer sind 4-mal häufiger betroffen als Frauen (24).

Im Jahr 2009 betrug die Inzidenz der symptomatischen Erkrankungsfälle 8 Fälle pro 1000 pro Jahr bei über 70-Jährigen. Im Jahr 2007 wurde in Schweden eine Prävalenz von 18% in einer Studienpopulation von 60 bis 90 Jahre alten Patientinnen und Patienten festgestellt, wobei alle Formen der PAVK miteinbezogen wurden. Davon handelte es sich bei 11,1% um eine asymptomatische PAVK. 6,8% wiesen bereits eine Claudicatio intermittens auf und 1,2 % eine schwere Ischämie mit einem Knöchelblutdruck unter 70mmHG (26).

Laut der Heinz Nixdorf Recall Study 2006 aus Deutschland ist die Prävalenz innerhalb des 45. bis zum 75. Lebensjahr 6,4% für Männer und 5,1% für Frauen. Bei Betrachtung der auf ABI-Werten basierenden PAVK-Prävalenz in Bezug auf die Altersgruppen steigen Frauen sowie Männer gleichermaßen an. Bezieht man jedoch zum ABI noch die Komorbiditäten der Patienten und Patientinnen mit ein, so weisen Männer einen größeren Prävalenzzuwachs der PAVK in den

Altersgruppen 65-69 sowie 70-75 auf. Bei den Frauen verändert sich durch Einbezug der Komorbiditäten die Prävalenz hingegen nicht signifikant (27).

2.2.2 Ätiopathogenese

Die Risikofaktoren der PAVK ähneln der aller kardiovaskulären Erkrankungen, da diese Erkrankungen die Atherosklerose als ätiopathogenetischen Faktor haben. Sie weisen jedoch eine andere Gewichtung auf. Als vorrangiger Risikofaktor der PAVK wird eine Patientenhistorie mit Rauchen genannt, wobei ungefähr 85% der PAVK-Patientinnen und Patienten Raucher oder Ex-Raucher sind. Nicht nur das Eintreten der Erkrankung, sondern auch die Progression der Erkrankung sind vom Ausmaß und Länge des Rauchverhaltens abhängig (28, 29).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung der PAVK liegt in der Vorbelastung durch Diabetes mellitus Typ II (DMII). Eine signifikante Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer manifesten PAVK leiden bereits längere Zeit an dieser Stoffwechselerkrankung. Je länger der Diabetes mellitus Typ 2 besteht, desto höher ist das Risiko für die Entwicklung einer PAVK. In der BARI 2D-Studie wurde eine Hazard Ratio von 1,17 mit erhöhten HbA1c-Werten in Verbindung gebracht (30).

Es wird auch über einen Zusammenhang zwischen geringem Ankle-Brachial-Index und der Entstehung von DMII spekuliert. In der ARIC Studie wurde ein erhöhtes Risiko für das Eintreten eines DMII bei ABI unter 1,00 gefunden, was in weiterer Folge das Risiko und die Prognose der PAVK verschlechtert (31).

Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass DMII mit vielen kardiovaskulären Risikoerkrankungen assoziiert ist, wie dem Hypertonus, der Adipositas oder der Hyperlipidämie (32).

Hypertonie wird, als dritter wichtiger Risikofaktor in der Literatur, genannt, da viele der PAVK-Patientinnen und Patienten an einer arteriellen Hypertonie leiden und diese nicht immer einfach zu behandeln ist (24).

Jede/r zweite bis dritte PAVK-Patientinnen und Patienten weist in der Vorgeschichte eine arterielle Hypertonie auf (33).

In der Novel Risk Factors Studie wird gezeigt, dass bei PAVK Patienten und Patientinnen das Gesamt-Cholesterin, LDL Cholesterin sowie Triglyceride zu den Risikofaktoren gezählt werden können, da sie bei Patientinnen und Patienten, welche eine PAVK entwickelten, signifikant höher waren. Als ein wichtiger Prädiktor für die PAVK wird die TC/HDL-C Ratio beschrieben (28).

2.2.3 Klinik

Anamnestisch werden Patientinnen und Patienten oft durch eine Claudicatio intermittens (CI) auffällig. Die CI äußert sich in der betroffenen Extremität als Muskelschmerzen, Muskelschwäche und oder Taubheitsgefühl nach Belastung. Dieses Verhalten wird auch als Schaufensterphänomen bezeichnet (25).

Zur Objektivierung der PAVK kann eine Claudicatio durch den Untersucher provoziert werden. Dies ist durch Laufband-Versuch oder Zehenspitzenstand-Versuch möglich, ist aber in der Regel selten notwendig. Die Manifestation der PAVK in den oberen Extremitäten ist weitaus seltener, als diejenige der unteren Extremitäten. Bei der klinischen Untersuchung zeigt sich die betroffene Extremität kalt, blass, zyanotisch sowie mit einem schwer tastbaren bis fehlenden peripheren Puls (34).

Häufig äußert sich eine PAVK in Wundheilungsstörungen der unteren Extremität sowie in einem aus Bagatelletrauma resultierender Ulcus cruris (25).

2.2.4 Diagnostik

Die Diagnosestellung sowie die Ermittlung des Schweregrades der PAVK sind durchaus ohne invasive Mittel möglich. Als primärer diagnostischer Weg wird häufig der Ankle-Brachial-Index (ABI) herangezogen. Hierbei wird der periphere Druck der unteren Extremität mit demjenigen der oberen Extremität in Bezug gebracht. Der systolische Druck, der Arteriae brachiales beider Oberarme, der Arteria dorsalis pedis und/oder Arteria tibialis posterior der Patientin oder des Patienten, wird mittels Blutdruckmanschette und Dopplersonde gemessen. Für die untere Extremität wird immer der niedrigste Wert der gemessenen systolischen Drucke herangezogen und für die obere Extremität der höchste gemessene systolische Druck. Nun wird der niedrigste Druck der unteren Extremität in Verhältnis zum höchsten systolischen Druck der oberen Extremität gesetzt (25, 35).

Bei gefäßgesunden Patientinnen und Patienten sollte der Blutdruck der unteren Extremität mindestens dem Druck der Oberen entsprechen, wodurch bei einem oder einer Gesunden ein ABI über 1 und unter 1,4 gemessen wird. Von einer peripheren Verschlusskrankheit spricht man ab einem ABI unter 0,9. Zusätzlich zur ABI-Bestimmung in Ruhe kann dieser auch unter Belastung getestet werden, was sich vor allem bei vorliegender PAVK als interessant erweist (36).

Die zu Untersuchenden sollen hierbei auf einem Laufband gehen, Zehenspitzenstände oder Kniebeugen machen. Hierbei verdeutlicht sich der vorliegende Befund (37). Die farbcodierte Duplexsonographie (FCDS) gilt, als eine wichtige und zuverlässige Methode, weil nicht nur der verringerte Blutfluss, sondern auch die exakte Stelle des Gefäßsystems, in der sich der pathologische Prozess entwickelt, aufgezeigt werden kann (34).

Weitere bildgebende Möglichkeiten stellen die Computertomographische Angiographie (CTA) sowie die Magnet Resonanz Angiographie (MRA) dar (25, 37).

Die CTA hat den Vorteil eine schnelle und nicht invasive Darstellung der Gefäße sowie deren Stenosegrad zeigen zu können. Nachteile sind die höhere Strahlenbelastung, das Fehlen von hämodynamischen Daten und der Gebrauch von Kontrastmittel, welches bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise nicht verabreicht werden kann sowie die Möglichkeit auf das Kontrastmittel allergisch zu reagieren (25).

Die MRA kann mittels Gadolinium-haltigen Kontrastmittel und ohne Kontrastmittel durchgeführt werden. Da die MRA in der Darstellung und Evaluation von kalzifizierenden Stenosen in peripheren Arterien der CTA unterlegen ist, stellt sie in den meisten Fällen die Ausweichmethode bei Kontraindikation zur CTA dar (25, 38).

Die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) ist notwendig zur Durchführung von perkutanen interventionellen Prozeduren wie der perkutanen transluminalen Angioplastie sowie zur Identifizierung von distalen arteriellen Bypass Möglichkeiten (25).

2.2.5 Therapie

Die Basis der Therapie stellt, wie in vielen vaskulären Erkrankungen, die Lebensstilveränderung dar. Des Weiteren sollen alle Risikofaktoren optimiert werden, um das Fortschreiten der Gefäßverengung zu verlangsamen sowie das Risiko zusätzlicher Gefäßerkrankungen zu verringern (25).

Bei jeder PAVK-Therapie soll Wert auf die Rauchabstinenz gelegt werden (39). Durch unterstützende Maßnahmen wie Beratung und Rauchentwöhnungsmedikation, wobei Nikotin-Patches, Bupropion sowie Varenicyclin die wichtigste Rolle spielen, können die Rauchabstinenz und die Rückfallrate reduziert werden (34).

Durch körperliche Betätigung kann die Durchblutung der unteren Extremität durch Bildung eines Kollateralkreislaufes deutlich verbessert werden und dadurch die Symptomatik der PAVK deutlich reduziert werden. Ziel dieser Bewegungstherapie ist es, die Gehstrecke, die subjektive Symptomatik sowie die Durchblutung der unteren Extremität zu verbessern. Da viele Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium eingeschränkt mobil sind sowie andere Erkrankungen der unteren Extremität, wie Arthrosen, ein effektives Training erschweren, kann häufig ohne medikamentöse Therapie kein ausreichendes Ergebnis erzielt werden (40).

Laut 2017 ESC Guidelines der PAVK sollte in jedem Stadium der PAVK eine Lipid-senkende Therapie begonnen werden. Es soll ein LDL-C von unter 1,8mmol/L oder eine Reduktion auf 50% des Ausgangswertes des LDL-C, wenn der Ausgangswert zwischen 1,8 und 3,5mmol/L liegt, angestrebt werden. Eine antihypertensive Therapie soll ebenfalls erwogen werden, wobei das Ziel ein peripherer Blutdruck unter 140/90 mmHG ist. Bei Diabetes-mellitus Kranken ist es wichtig einen diastolischen Druck unter 85 mmHG zu erreichen. Bei der antihypertensiven Therapie ist darauf zu achten, dass der systolische Druck nicht unter 110 mmHG gesenkt wird (25).

Denn in der Studie von Bavry et al. konnte gezeigt werden, dass es mit zu starker Senkung des systolischen Drucks zu einem erneuten Zuwachs des kardiovaskulären Risikos kommt (41).

Zur antihypertensiven Therapie können Diuretika, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Angiotensin-converting Enzym Hemmer (ACE-Hemmer) und Angiotensin Rezeptor Blocker (AT1-Blocker), als Monotherapie oder als Kombinationstherapie, gegeben werden (25).

Eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie soll nur zur sekundären Prävention zur Verhinderung eines kardiovaskulären Geschehens verabreicht werden, da bei Patientinnen und Patienten mit PAVK ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht. Jedoch ist laut den Guidelines bei asymptomatischer PAVK keine lebenslange Thrombozytenaggregationshemmung notwendig, da das Blutungsrisiko den Benefit der Prävention nicht aufwiegt. Hier ist meist eine Monotherapie mit niedrig dosiertem ASS oder, als Alternative, eine Monotherapie mit 75mg Clopidogrel pro Tag indiziert. Weiters ist eine Therapie mit Clopidogrel bei Patientinnen und Patienten mit Claudicatio intermittens sowie bei

Patientinnen und Patienten, die einer Revaskularisationstherapie unterzogen wurden, indiziert. Nach erfolgter perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) besteht die Indikation einer Kombinationstherapie mit ASS und Clopidogrel für einen Monat (25).

Es werden einige Medikamente in der Fachliteratur angeführt, die für eine symptomatische Behandlung der Claudicatio intermittens vielversprechend wirken. Cilostazol hat sich als ein wirksames Medikament bei der Therapie der Claudicatio intermittens herausgestellt. Es handelt sich dabei um einen Phosphodiesterase-3 Hemmer, welcher eine wesentlich stärkere gefäßerweiternde sowie plättchenhemmende Wirkung als Aspirin aufweist. Bei einer Cilostazol-Dosis von 100mg pro Tag kommt es innerhalb von Wochen zu einer Verbesserung der Symptomatik, wobei der Focus der Behandlung auf der Gehstreckenverlängerung liegt (42).

Bei insuffizienter konservativer Therapie können minimal invasive Therapien durchgeführt werden. Die endovaskuläre Revaskularisation kann bei schwerer PAVK zusammen mit medikamentöser Therapie einen großen Vorteil erbringen. Die first-line Methode der minimal invasiven Therapien stellt die PTA, mittels Ballonkatheter, dar (25).

PTA wird vorrangig bei Claudicatio intermittens und subjektiver körperlicher Einschränkung im Alltag durch die PAVK eingesetzt und liegt mit der Erfolgsrate, unmittelbar nach dem Eingriff, bei über 90%, wobei der Erfolg je nach Gefäß und Lokalisation variiert. Bei der Ballondilatation handelt es sich um einen Eingriff mit einem geringen Risiko und hoher Initialerfolgsrate. Im Falle einer akuten Restenosierung, welche durch arterielle Dissektion mit konsekutiver Thrombosierung geschehen kann, muss ein Notfallsstenting (bail-out Stenting) an der betroffenen Stelle durchgeführt werden (43).

Um dieser Komplikation entgegenzuwirken, wird in der S3-Leitlinie 2015 zu einer primären Stentangioplastie bei femoropoplitealen Läsionen mittlerer und großer Länge gegenüber einer Ballonangioplastie mit sekundärem bail-out Stenting geraten (44).

Als Ultima Ratio können operative Eingriffe zur Behandlung der PAVK durchgeführt werden. In erster Linie handelt es sich bei diesen Eingriffen um Bypass-Operationen, wobei je nach Lokalisation andere Möglichkeiten des Blutflussweges sowie des Bypassmaterials möglich sind. Für den Bypass kann

Eigengewebe, wie Arterien und Venen, oder Kunststoffbypässe verwendet werden. Zwei Lokalisationen, aortoiliakal und femoropopliteal, werden am häufigsten operativ behandelt. Bei aortoiliakaler Lokalisation der PAVK wird am häufigsten ein aortobifemoraler Bypass mit Darcon- oder Goretexprothese durchgeführt. Laut Literatur zeigt sich bei dieser Methode eine unmittelbare Offenheitsrate von 99% sowie einer 5-jährigen Offenheitsrate von 80-90%. Die perioperative Mortalität liegt bei circa 1-3% und wird am häufigsten durch ischämische Herzerkrankungen verursacht (25).

Bei femoropoplitealer Lokalisation zeigt ein autologer femoropoplitealer Vena-saphena-Bypass die beste Offenheitsrate (34).

Nach einem Jahr liegt die Offenheitsrate bei circa 90% und nach 5 Jahren bei circa 60-70%. In einer randomisierten multizentrischen Studie wurden jedoch Goretex-Prothesen und Darcon-Prothesen im femoropoplitealen Bereich evaluiert und es konnte gezeigt werden, dass nach 3 Jahren eine Offenheitsrate von 60-75% vorliegt, was eine deutlich reduzierte Dauer der Offenheit gegenüber dem Vena-saphena-Bypass ist (45).

2.3 Endo-PAT 2000

2.3.1 Technischer Hintergrund

Bei dem Endo-PAT 2000 handelt es sich um eine photoplethysmographische Methode zur Bestimmung der Endothelfunktion sowie zur Bestimmung der Gefäßsteifigkeit in Widerstandsgefäßen. Der Name Endo-PAT 2000 beinhaltet die Abkürzung der peripheren arteriellen Tonometrie (PAT). Das Gerät besitzt eine Blutdruckmanschette sowie 2 separate Sensoren, die eine Lichtquelle und verschiedenste Biosensoren aufweisen. Bei der Messung werden die Sensoren auf die Zeigefingerspitzen der Testperson aufgesetzt. Nun wird Licht durch die Fingerspitzen gestrahlt und von den Biosensoren, nach der Durchwanderung des Fingers, gemessen. Dabei wird der Blutfluss sowie die pulsatile Volumsänderung detektiert. Bei der Photoplethysmographie können verschiedenste Werte aus den Signalen berechnet werden. Das gängigste photoplethysmographische Verfahren stellt die Pulsoxymetrie dar, mit welcher die Sauerstoffsättigung des Blutes gemessen werden kann (46, 47).

Weitere Werte, die berechnet werden können, sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Besonderes Augenmerk wird in dieser Diplomarbeit auf den reaktiven Hyperämie Index (RHI), welcher ein Parameter der Endothelfunktion in Widerstandsgefäßen

ist, und auf den Augmentation Index (AI), welcher eine Aussage über die Gefäßsteifigkeit trifft, gelegt.

Im folgenden Text wird häufig „Endo-PAT 2000“ in einfacher Form durch „Endo-PAT“ ersetzt.

Typ	Sensoren	Verwendungsmöglichkeiten
Photoelektrisch	Photodetektoren, Lichtdetektoren	<ul style="list-style-type: none"> • Aufzeichnung der Herz- und Atemfrequenz • Aufzeichnung der Blutsauerstoffsättigung • Bewertung der Gefäßviskosität • Bewertung der venösen Funktion • Bewertung des venösen Refluxes • Bewertung des Herzzeitvolumens • Messung des Ankle-Brachial Index • Messung der Kältesensitivität • Messung des Blutdrucks • Messung der Reaktion des Genitals

Tabelle 2: Einsatzmöglichkeiten der Photoplethysmographie, Tabelle angelegt an Analysis of Fingertip Photoplethysmographie Signals (47)

2.3.2 Reaktiver Hyperämie Index RHI

Der Begriff der reaktiven Hyperämie (RH) wird meist als Abkürzung für die postokklusive reaktive Hyperämie genutzt. RH beschreibt den akuten Anstieg des Blutflusses in einem Gewebe nach einer Periode der Ischämie. Sie basiert auf der Dilatation der Widerstandsgefäße und der Verringerung des Strömungswiderstandes (48).

Dieser Mechanismus basiert teilweise auf der vasodilatatorischen Wirkung von NO der Endothelzellen in Gefäßen von ischämischen Geweben (49).

Bei endothelialer Dysfunktion kommt es zu einer Abschwächung der reaktiven Hyperämie. Deshalb kann man durch Messung des RHI auf eine endotheliale Dysfunktion schließen. Bei der peripheren arteriellen Tonometrie der reaktiven Hyperämie handelt es sich um eine nicht invasive Messung der peripheren Endothelfunktion. Hierbei wird die Veränderung der Pulswelle in Fingergefäßen während der reaktiven Hyperämie gemessen. Der reaktive Hyperämie Index wird

als Ratio des Amplitudendurchschnittes nach zuvor induziertem 1-minütigen Ischämieintervall berechnet. Das Ischämieintervall wird durch Aufblasen einer Blutdruckmanschette über einen Zeitraum von einer Minute induziert. Der Amplitudendurchschnitt bezieht sich auf die Messdaten, welche im Intervall vor Stauung auf einen Zeitraum von 3,5 Minuten und im Intervall nach Stauung auf einen Zeitraum von 1 Minute gemessen werden. In einer Studie von Bonetti et al. wird für die Detektion, einer endothelialen Dysfunktion der Herzkranzgefäße, ein RHI unter 1,35 mit einer Sensitivität von 80% sowie Spezifität von 85% angegeben (46).

2.3.3 Augmentations-Index AI

Der Blutdruck durchläuft kontinuierliche Druckveränderungen. Meist wird der systolische sowie diastolische Druck als prognostisches Hauptmaß verwendet. Die pulsatile Komponente des Blutdrucks gewinnt jedoch zunehmend an prognostischer Bedeutung in der Medizin. Durch eine kontinuierliche Messmethode wie der peripheren arteriellen Tonometrie können Blutdruckkurven erstellt werden. Hierbei ist bei gefäßgesunden Patientinnen und Patienten eine 2 gipflige Kurve zu erwarten. Der erste Gipfel gibt den kardialen Auswurf der Systole an. Der zweite kleinere Gipfel in der Blutdruckkurve entsteht durch die Pulswellenreflexion der peripheren Gefäße und verändert sich mit der Elastizität der Widerstandsgefäße. Bei gesunden Patientinnen und Patienten erhöht die reflektierte Pulswelle in der Diastole den Blutdruck. Durch Zunahme der Steifigkeit der Gefäße steigt die Pulswellengeschwindigkeit, wodurch die Pulswelle früher reflektiert wird und dadurch die Blutdruckkurve verändert. Der Augmentations-Index (AI) bietet eine Möglichkeit zur Evaluation der Gefäßsteifigkeit durch Analyse der Blutdruckkurve. Der AI ist definiert, als Differenz zwischen dem ersten und dem zweiten Gipfel der Blutdruckkurve und stellt einen Prozentsatz der Blutdruckkurve dar. Durch Zunahme der Steifigkeit in den Gefäßen erreicht die reflektierte Pulswelle bereits in der Systole das Herz und erhöht damit den ersten Gipfel der Blutdruckkurve, was auch als Augmentation des ersten Gipfels bezeichnet wird. Weiters nimmt dadurch der zweite Gipfel in Höhe ab, wodurch der Augmentations-Index zunimmt (50).

2.4 Parodontale Erkrankungen

Bei der Parodontitis handelt es sich um eine Entzündung des Zahnhalteapparates. Hierbei kann unterstützendes Gewebe des Zahnes, wie die parodontalen Ligamente, der Zement, die Alveolen sowie der umliegende Knochen betroffen sein. Es handelt sich dabei um eine weitverbreitete Erkrankung, wovon die Gingivitis, die Entzündung des Zahnfleisches, die mildeste Form darstellt (51).

2.4.1 Epidemiologie

Die Gingivitis befällt laut der Studie von Albandars et al. mehr als 82% der Erwachsenen in den Vereinigten Staaten von Amerika, wobei in anderen Ländern mit geringeren sanitären Standards der prozentuelle Anteil noch höher angenommen werden kann (52).

In Norwegen wurde eine Studie zur Erfassung der Prävalenz der Parodontitis durchgeführt, worin man eine Prävalenz von 49,5% aller Parodontiden zeigen konnte. Es wurden die Parodontitisfälle nach Schweregrad eingeteilt und hierbei der Anteil der schweren Parodontiden auf 20% aller Parodontiden geschätzt (53).

2.4.2 Risiken

Rauchen ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung der Gingivitis sowie der Parodontitis (51, 54, 55).

In einer schwedischen Studie wurde eine mengenmäßige Verringerung der parodontalen Erkrankungsfälle mit der Reduktion der Raucherpopulation assoziiert. Hier wurde vom Jahr 1970 bis ins Jahr 2010 das relative Risiko der Parodontitis bei Rauchern und Raucherinnen ermittelt und es konnte gezeigt werden, dass durch Reduktion der Raucher und Raucherinnen in der schwedischen Bevölkerung die Prävalenz der Parodontitis gesunken ist (56).

Da die meisten Parodontiden ihren Ausgangspunkt in einer Gingivitis haben, sind besonders Menschen mit geringer Mundhygiene häufig Opfer einer Parodontitis (51, 54, 55).

Durch Zahnplaques sowie Speisereste kommt es zur Vermehrung von Bakterien, welche eine Entzündung des Zahnfleisches und später eine Entzündung des Zahnhalteapparates zur Folge hat. Diabetes mellitus, Ernährung sowie Stress sind weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Parodontalen Erkrankungen (51).

2.4.3 Orale Mikroorganismen

In einer gesunden Mundflora leben, wie auch auf anderen Flächen des Körpers, Bakterien und andere Mikroorganismen mit dem Menschen in Symbiose. Darunter sind viele verschiedene Arten von aeroben sowie anaeroben Bakterien, welche in den letzten Jahren zunehmend erforscht wurden. Durch Sequenzierung deren DNA konnte bereits ein großer Anteil des oralen Mikrobiomes analysiert werden, wobei auch ein großer Fokus auf die Entdeckung der pathogenen Mikroorganismen gelegt wurde. Den verschiedenen Oberflächen des Mundes sowie dem Speichel konnten unterschiedliche bakterielle Spezies zugeordnet werden. Der normalen Mundflora konnten sechs verschiedene Stämme zugeteilt werden: die Firmicutes, wie zum Beispiel die Spezies der Streptococcus, Gemella, Eubacterium, Selenomonas und Veillonella, die Actinobakterien, darunter Actinomyces, Atopobium, Rothia und weitere, die Proteobakterien, wie die Neisserien, Eikenellen, Campylobacter, und andere, die Bacteroidetes, wie Porphyromonas, Prevotella, Capnocytophaga, und andere, sowie Fusobacteria, wie Fusobacterium and Leptotrichia. Dennoch konnten nicht alle Mikroorganismen identifiziert werden (57).

2.4.4 Pathogenese

Für die Entstehung einer Parodontitis sind Bakterien oder andere pathologische Mikroorganismen notwendig. Damit diese mikrobiellen Pathogene eine Gingivitis sowie eine Parodontitis auslösen, muss eine Schädigung der Schleimhaut und oder eine Reizung des Zahnfleisches, basierend auf schlechter Mundhygiene, vorbestehen. Man weiß, dass Parodontiden durch Überreaktionen des eigenen Immunsystems, bei vorbestehender entzündlicher Gingivitis und einer hohen Bakterienzahl, entstehen. Bei dem Versuch den Entzündungsprozess und die Bakterienzahl im Mund zu reduzieren, reagiert der Körper mit einer aggressiven Strategie, was die Beschädigung von Eigengewebe und das Öffnen von Pforten für tiefere Infektionen zur Folge hat. Durch die Einwanderung von Leukozyten sowie der Freisetzung von proteolytischen Enzymen (Endotoxinen) in das Zahnfleisch und das umliegende Gewebe, kommt es zur Zerstörung von Zahnfleisch, Bindegewebe sowie Knochen. Dieser Prozess ist häufig langsam verlaufend und wird von den Betroffenen nicht als akutes Ereignis wahrgenommen. Nach und nach werden die Bestandteile des Zahnhalteapparates reduziert. Durch die fortschreitende Gewebszerstörung können sich

Mikroorganismen unterhalb des Zahnes im Parodontium ansiedeln, worauf der Krankheitsverlauf sich rapide verschlechtert und irreversibel wird (51).

Es werden folgende Erreger mit einer Gingivitis in Verbindung gebracht: *Actinomyces viscosus*, *Peptostreptococcus micros*, *Streptococcus* spp., *Campylobacter gracilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* sowie *Veillonella parvula* (51, 58).

Die Parodontitis kann nach Grad der Ausbreitung, der Aggressivität und der Progression in verschiedene Verlaufsform eingeteilt werden. Auch das Erregerspektrum unterscheidet sich in den verschiedenen Formen, wobei noch nicht alle Erreger genau zugeordnet werden können. Bei der chronischen Parodontitis können vor allem *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus micros* und *Treponema* spp. gefunden werden (58, 59).

2.4.5 Therapie

Da der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung der Parodontitis eine schlechte orale Hygiene ist, liegt auch der primäre Ansatz der Therapie in einer Verbesserung der oralen Hygiene sowie der Reduktion des bakteriellen Biofilms (51).

Es sollte auf die Erkennung von anderen Risikofaktoren geachtet werden, um ein weiteres Fortschreiten der Parodontitis zu verzögern. Die Rauch-Abstinenz und die Einstellung des Diabetes sollten mit der Patientin und dem Patienten erarbeitet werden. Zahnmedizinisch sollten dentale Plaques sowie Zahnstein von der gesamten Zahnoberfläche entfernt werden. Ein Biofilm-Debridement sollte auch in den parodontalen Taschen erfolgen (51, 60).

Der Zusatz von lokalen Antibiotika, systemischen Antibiotika, wie geringe Dosen von Doxycyclin, und Antiseptika können einen Benefit erbringen, wobei eine alleinige Therapie mit solchen Mitteln eine eher ungenügende Behandlung darstellt, verglichen mit der nicht-chirurgischen, zahnmedizinischen Therapie. Antibiotika werden meist nur bei Patientinnen und Patienten mit systemischen Entzündungszeichen, wie Fieber und einer Leukozytose, sowie vor chirurgischer Therapie verabreicht (51).

2.4.6 Periodontal inflamed surface area (PISA)

Eine objektive Einschätzung sowie eine Möglichkeit zur Quantifizierung der Parodontitis ist für wissenschaftliche Berechnungen nötig. Darum muss es einen Wert geben, welcher eine Objektivierung des Schweregrades der Parodontitis sowie der Ausbreitung der Entzündung ermöglicht. Die Oberfläche des entzündeten Parodontiums wird für die Gradierung des Schweregrades der Parodontitis genutzt. Als Wert erhält man den sogenannten PISA-Wert, welcher eine Abkürzung aus dem Englischen für „Periodontal inflamed surface area“ ist. Mittels PISA kann nun die Entzündung des Parodontiums quantifiziert werden. PISA gibt die Oberfläche des entzündeten, blutenden Parodontiumepithels in Quadratmillimetern an (60).

2.4.7 Periodontal epithelial surface area (PESA)

Ein weiteres Maß, um die Fortgeschrittenheit der Parodontitis zu quantifizieren, ist der PESA-Wert. PESA ermöglicht die Quantifizierung des Flächenzuwachs des Parodontiumepithels, welcher durch Zahnverlust entstanden ist. Hierbei muss beachtet werden, dass PESA nicht zwischen dem entzündlichen Zahnverlust und dem physiologischen Zahnverlust unterscheiden kann. PESA wird deshalb selten allein für die Einschätzung der Parodontitis genutzt (61).

2.5 Parodontitis, als neuer Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

2.5.1 Parodontitis und systemische Folgen

Viele Risikofaktoren der CVD werden auch zu den Risikofaktoren der Parodontitis gezählt. Durch die Überlappung der Risikofaktoren treten bei Patienten mit schwerer Parodontitis gehäuft kardiovaskuläre Ereignisse auf. Es gilt zu untersuchen, ob die Parodontitis einen eigenständigen Risikofaktor für die CVD darstellt (62, 63).

Wie genau sich die Parodontitis auf den Verlauf der CVD auswirkt, konnte noch nicht genau geklärt werden, weil die durchgeführten kardiovaskulären Risikostudien kein einheitliches Ergebnis erbringen (62-66).

In einer Metaanalyse von Leng et al. konnte ein durchschnittliches relatives Risiko von 1,19 für die koronare Herzkrankheit bei gleichzeitig vorliegender Parodontitis ermittelt werden. Es wurden insgesamt 15 Studien aus der gesamten Welt in die Metaanalyse eingebunden (63).

In der Studie von Dietrich et. al konnte ein relatives Risiko von 2,12 für Patientinnen und Patienten mit einem Alter über 60 Jahren beschrieben werden. Für Patientinnen und Patienten jünger als 60 Jahre wurde jedoch ein verringertes relatives Risiko von 0,98 für die KHK mit gleichzeitig vorliegender Parodontitis aufgezeigt (67).

In einer schwedischen Studie von Holmlund et al. wurde vermutet, dass nur gewisse Gefäßerkrankungen von dentalen Erkrankungen beeinflusst werden, da man einen Zusammenhang zu Herzinfarkten darstellen konnte. Bei Schlaganfällen konnte kein Zusammenhang ermittelt werden (68).

In einer deutschen Studie aus dem Jahr 2004 wurde hingegen ein signifikantes Risiko für Schlaganfälle bei parodontal-erkrankten Patientinnen und Patienten mit Zahnverlust gefunden. Es konnte mit steigendem Zahnverlust ein steigendes Schlaganfallrisiko verbunden werden, wobei die Höhe des Zahnverlustes als Schweregrad der Parodontitis herangezogen wurde (69).

Die Hyperlipidämie stellt einen bekannten Faktor für Herz-Gefäß-Erkrankungen dar, woraufhin die Lipidserumwerte in Parodontalerkrankten untersucht wurden. In einer Studie von Sandi et. al konnte ein signifikanter Unterschied des Serum-LDL sowie des Serum-Cholesterol zwischen einer Untersuchungsgruppe von Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig vorliegender Parodontitis und einer Kontrollgruppe ohne Parodontitis ermittelt werden. Es konnte eine Verbindung zwischen Parodontitis und einer Steigerung des Serum-LDL und des Serum-Cholesterol hergestellt werden. Serum-HDL sowie Triglyceride zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen (70).

In einer japanischen Studie wurde, bei der Suche nach den systemischen Auswirkungen der parodontalen Erkrankungen, der Antikörper-Titer für den Erreger Porphyromonas gingivalis mit Blutparametern, wie Serum-LDL, Serum-HDL, Triglyceride, Blutzucker, HbA1c, Leukozytenanzahl, Erythrozytenanzahl, Thrombozytenanzahl, ALT, AST, Kreatinin, eGFR, CRP, sowie der Intima-Media-Dicke mit Zahnmobilität und Zahnfleischtaschensondierungstiefe in Korrelation gebracht. Man konnte Veränderungen der Serum-LDL-Werte bei Parodontitis-Patientinnen und Patienten zeigen (71).

2.5.2 Parodontitis und PAVK

Dass der Schweregrad der Parodontitis einen Einfluss auf die Entstehung einer PAVK hat, konnte bereits 1998 in einer der ersten Studien, die sich mit dieser Thematik befasste, gezeigt werden. Es konnte ein relatives Risiko von 2,46 für das Vorliegen einer Herz-Kreislaufkrankung mit gleichzeitig vorliegender Parodontitis ermittelt werden. Die Odds Ratio (OR) für PAVK mit Parodontitis betrug hierbei 2,1 mit einem p-Wert von 0,006 (1).

2008 untersuchte man den Zusammenhang von parodontalen Attachment-Verlust mit dem Vorliegen einer PAVK. Auch in dieser Studie fand man ein erhöhtes Risiko für PAVK bei vorliegenden parodontalen Erkrankungen. Es wurden systemische Entzündungsmarker, wie CRP, die Leukozytenzahl und Fibrinogen, in Assoziation mit dem Attachment-Verlust gebracht. Cofaktoren wurden so gut wie möglich berücksichtigt, um eine Verbindung zur PAVK darzustellen. Es konnte eine OR von 2,13 ermittelt werden (72).

In einer japanischen Studie von Chen et al. wurden Bakterien in atherosklerotischen Gefäßabschnitten untersucht. Man konnte in den untersuchten Plaques zu 32% *P. gingivalis*, 32% *T. denticola*, 4% *A. actinomycetemcomitans* und zu 20% *P. intermedia* nachweisen. Nur in 48% der untersuchten Fälle konnten diese Spezies nicht nachgewiesen werden (73).

3 Material und Methoden

3.1 Literaturrecherche

Als Literaturgrundlage wurden Lehrbücher sowie wissenschaftliche Publikationen herangezogen. Der behandelte Inhalt der Arbeit übergreift mehrere große Themen und verlangt deshalb nach einer umfassenderen Basis der Grundkenntnisse von Arterien, der Atherosklerose, PAVK, der Parodontitis, RHI und AI. Bei der Suche nach themenspezifischen Publikationen wurden mehrere Suchmaschinen verwendet. Zu Beginn der Recherche wurde hauptsächlich mit PubMed nach entsprechenden Inhalten gesucht. Jedoch schienen die Themen teilweise zu weitreichend und teilweise zu spezifisch, um effizient Papers zu filtern. Die Suche wurde durch junge Themen mit geringer Erforschung und ohne einheitliche Suchbegriffe erschwert. Google Scholar, eine Funktion von Google zur speziellen Suche nach wissenschaftlichen Arbeiten, wurde als zweite Suchmaschine

herangezogen. Durch die Kombination der beiden Suchmaschinen konnten die meisten Themengebiete gut mit Inhalten abgedeckt werden.

3.2 Studiendesign

Das Patientenkollektiv beinhaltete die Daten von 90 Patientinnen und Patienten, wobei 5 Drop-outs vermerkt wurden. Insgesamt wurden 421 Patientinnen und Patienten gescreent, um dieses Kollektiv zu erhalten. Das Screening wurde in der angiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Graz durchgeführt. Ausschlusskriterien waren wie Folgt definiert: pAVK Fontaine Stadium IV, Lebenserwartung < 6 Monate, instabile kardiovaskuläre- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, akut infektiöse Erkrankung, Zahnbehandlung binnen der letzten 6 Monate während der Studie, Stomatitis ohne Parodontitis, nicht therapierter Diabetes Mellitus, Gravidität, Alter < 18a, Penicillin- oder Metronidazol-Allergie, Einnahme von Medikamenten, welche eine Auswirkung auf das Parodontium haben. Das Patientenkollektiv wurde in 3 Gruppen randomisiert, welche in eine Kontrollgruppe und zwei Untersuchungsgruppen unterteilt wurden. Patientinnen und Patienten der ersten Gruppe erhielten eine nicht-chirurgische zahnmedizinische Behandlung der Parodontitis und eine zusätzliche antibiotische Therapie mittels Amoxicillin 500 mg plus Clavulansäure 125mg sowie Metronidazol 500 mg per os. Die zweite Gruppe erhielt dieselbe nicht-chirurgische zahnmedizinische Parodontitistherapie, jedoch ohne zusätzliche orale Antibiose. Die Kontrollgruppe bekam keine Parodontitistherapie für die Dauer der Studie. Zu Beginn der Studie absolvierten alle Patientinnen und Patienten eine Basisuntersuchung. Darauf folgte eine 3-monatige Therapiephase und zuletzt wurde eine Abschlussuntersuchung durchgeführt.

3.3 Untersuchungen

Die Basisuntersuchung umfasste eine zahnmedizinische Beurteilung, welche auf dem Zahnklinikum des Universitätsklinikums Graz durchgeführt wurde, sowie eine medizinische Abklärung. Diese Abklärung umfasste Körpermaße, Waist-to-Hip Ratio, Body-Mass-Index (BMI), Blutdruck, zusätzliche Krankheitsbilder sowie verschiedenste Blutparameter. Zur Evaluierung der PAVK wurde ABI rechts und links herangezogen. Zur Bestimmung der Endothelfunktion wurde der reaktive Hyperämie Index gemessen. Der Augmentation Index wurde zur Repräsentation der Gefäßsteifigkeit herangezogen.

3.4 Endo-PAT 2000

Die Endo-PAT 2000 Untersuchung wird bei Raumtemperatur in sitzender Position mit beiden Armen in gleicher Höhe durchgeführt. Es wird eine Armmanschette am zu untersuchenden Arm angelegt. Der zweite Arm gilt als Kontrolle für die Messung bei dieser Methode und erhält deshalb keine Manschette. Nun werden die Endo-PAT Sonden auf die Indices, die 3. oder die 4. Finger, beider Hände, angelegt. Nach einer 10-minütigen Einstellungsphase des Gerätes bläst sich die Armmanschette auf einen Druck von 60 mm HG suprasystolisch auf und hält diesen Druck für 5 Minuten. Danach wird der Druck abgelassen und die Messung des RHI und AI beginnt.

3.5 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde sowohl IBM SPSS, wie auch Microsoft Excel, verwendet. Statistische Analysen sowie Gruppenvergleichsberechnungen wurden mittels SPSS durchgeführt. Die erhaltenen Daten wurden aus Übersichtlichkeitsgründen in Tabellen zusammengefasst. Dabei wurden die Daten aus SPSS exportiert und über Excel anschaulicher gemacht sowie formatiert. Als Methode des Gruppenvergleichs wurde primär der Kruskal-Wallis-Test bei unabhängigen Stichproben der 3 bereits genannten Gruppen, welche sich als nicht normalverteilt herausstellten, genutzt. Hierbei wird in dieser Arbeit die asymptotische Signifikanz, als Parameter des Gruppenvergleichs, verwendet.

4 Ergebnisse – Resultate

In unserer Studie konnte ein Kollektiv von 90 Patientinnen und Patienten untersucht werden. Es konnte in der 2. Versuchsgruppe ein Screening-failure entdeckt werden. Die Daten dieses Patienten wurden deshalb aus der statistischen Analyse exkludiert. Das durchschnittliche Alter dieses Patientenkollektives betrug 59 Jahre und es nahmen 75 Männer sowie 14 Frauen an den Follow-Up Untersuchungen teil. Insgesamt waren 85 Patientinnen und Patienten Raucher und oder waren an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt.

Die Patienten und Patientinnen wurden anhand von primären Risikofaktoren der PAVK in 3 Gruppen randomisiert. Die Verteilung der Patientinnen und Patient sowie deren anamnestische Risikofaktoren werden in Tabelle 3 auf Seite 37 aufgelistet.

Anamnestische Parameter	Kontrollgruppe (n=30)	Gruppe 1 (n=30)	Gruppe 2 (n=29)
Frauen (n) [%]	5 [16,7]	4 [13,3]	5 [17,2]
Alter [y]	59,0±8,4	58,7 ±7,9	59,6 ±8,5
Raucher (n) [%]	14 [46,7]	14 [46,7]	12 [41,4]
Exraucher (n) [%]	14 [46,7]	15 [50]	15 [51,7]
Diabetes Mellitus Typ 2 (n) [%]	8 [26,7]	5 [16,7]	12 [41,4]
Hyperlipidämie (Chol >300mg/dl) (n) [%]	28 [93,3]	29 [96,7]	28 [96,6]
Hypertonie (RR>140/90) (n) [%]	23 [76,7]	20 [66,7]	26 [89,7]
Adipositas (BMI >30) (n) [%]	6 [20]	7 [23,3]	9 [31]

Tabelle 3: Anamnestische Parameter; Gruppe 1: parodontale Behandlung plus orale antibiotische Therapie, Gruppe 2: parodontale Behandlung ohne antibiotische Therapie, Kontrollgruppe: ohne parodontale Behandlung

Das Patientenkollektiv nahm an einer klinischen Untersuchung zur Erhebung der Ausgangswerte für Gewicht, Größe, BMI, Waist-to-Hip Ratio, systolischer sowie diastolischer Blutdruck und ABI teil. Im Patientenkollektiv konnte bei der Basisuntersuchung ein erhöhter Mittelwert des BMI mit 27,49 sowie eine Waist-to-Hip Ratio von 1,00 ermittelt werden. Da die erhaltenen Ergebnisse der Blutdruckuntersuchung nicht normalverteilt waren, wurden für die Ausgangswerte des systolischen sowie des diastolischen Blutdrucks (RR) der Median verwendet. Hierbei betrug im gesamten Patientenkollektiv bei der Basisuntersuchung der Median des systolischen Blutdruck 145 mmHG und der Median des diastolischen Blutdrucks 80 mmHG. Der Durchschnitt des niedrigsten gemessenen ABI im gesamten Kollektiv betrug 0,58.

Die Verteilung der Basiswerte auf die 3 Gruppen wird in der Tabelle 4 dargestellt.

Parameter der klinischen Untersuchung	Kontrollgruppe (n=30)	Gruppe 1 (n=30)	Gruppe 2 (n=29)
Body-Mass -Index [kg/m ²] (±SD)	27,62 (±3,84)	26,70 (±3,16)	28,18 (±4,30)
Waist-to-Hip (±SD)	1,00 (±0,06)	1,01 (±0,06)	1,01 (±0,06)
Median RR systolisch [mmHG] (IQR)	147,5 (140-163,8)	140 (130-161,3)	145 (130-172,5)
Median RR diastolisch [mmHG] (IQR)	80 (73,8-91,3)	80 (80-90)	80 (77,5-90)
Niedrigster ABI (±SD)	0,48 (±0,39)	0,64 (±0,34)	0,61 (±0,38)

Tabelle 4: Ausgangswerte der klinischen Untersuchung; Gruppe 1: parodontale Behandlung plus orale antibiotische Therapie, Gruppe 2: parodontale Behandlung ohne antibiotische Therapie, Kontrollgruppe: ohne parodontale Behandlung, SD=Standardabweichung, IQR=Interquartilsabstand

Des Weiteren fand von jedem Patienten und von jeder Patientin eine Blutabnahme vor sowie nach dem 3-monatigen Behandlungszeitraum statt. Hierbei wurden CRP, Totales Cholesterol, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride bestimmt. Da CRP, TC, HDL-C und Triglyceride als nicht normalverteilt befunden wurden, zog man den Median bei diesen Parametern dem Mittelwert vor. Die Ausgangswerte der Blutparameter werden in Tabelle 5 aufgelistet.

Blutparameter	Kontrollgruppe (n=30)	Gruppe 1 (n=30)	Gruppe 2 (n=29)
Median CRP [mg/L] (IQR)	2,6 (1,5-4,2)	2,7 (1,6-5,9)	2 (1,1-5,5)
Median Total Cholesterol [mg/dl] (IQR)	167,5 (148,8-200,8)	167,5 (153,5-207,5)	185 (151-206)
Median HDL-C [mg/dl] (IQR)	50 (39,8-64,8)	44 (41,5-48,5)	44 (33-59)
LDL-C [mg/dl] (SD)	92,60 (±34,61)	102,38 (±31,51)	100,46 (±31,50)
Median Triglyceride [mg/dl] (IQR)	120 (82,8-178,8)	136 (99-208)	168,2 (118,5-193)

Tabelle 5: Ausgangswerte der Blutparameter; Gruppe 1: parodontale Behandlung plus orale antibiotische Therapie, Gruppe 2: parodontale Behandlung ohne antibiotische Therapie, Kontrollgruppe: ohne parodontale Behandlung, SD= Standardabweichung, IQR=Interquartilsabstand

In Tabelle 6 können die Basiswerte, der mittels Endo-PAT 2000 gemessenen Endothelfunktionsparameter nachgelesen werden.

Endo-PAT 2000 Daten	Kontrollgruppe (n=30)	Gruppe 1 (n=30)	Gruppe 2 (n=29)
Reaktive Hyperämie Index	2,17 ±0,70	1,88 ±0,51	1,97 ±0,59
Augmentation Index	29,35 ±16,56	24,51 ±15,66	23,23 ±18,78

Tabelle 6: Ausgangswerte der Endothelfunktionsparameter; Gruppe 1: parodontale Behandlung plus orale antibiotische Therapie, Gruppe 2: parodontale Behandlung ohne antibiotische Therapie, Kontrollgruppe: ohne parodontale Behandlung

Eine Ratio des RHI, welche aus den gemessenen Basiswerten dividiert durch die Folgeuntersuchungswerte berechnet wurde, musste gebildet werden, um die Parameter der 3 Gruppen miteinander zu vergleichen. Diese Ratio des RHI wurde als r_{RHI} bezeichnet. Da r_{RHI} nicht normalverteilt war, wurde zur Berechnung des Gruppenvergleichs der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für r_{RHI} konnte eine asymptotische Signifikanz von $p=0,975$ errechnet werden. Daher gibt es keinen signifikanten Unterschied im r_{RHI} zwischen den 3 Gruppen. Zur besseren Veranschaulichung wurde ein Boxplotdiagramm des r_{RHI} in Abbildung 1 angefertigt.

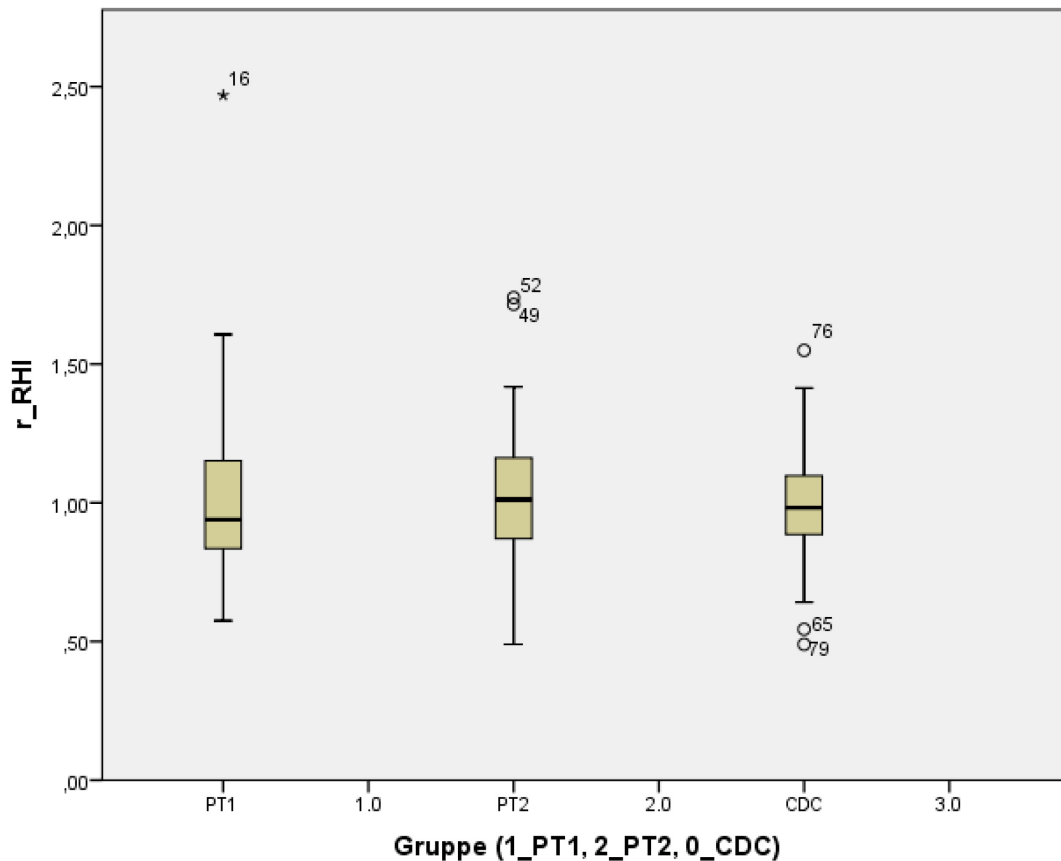


Abbildung 1: Boxplotdiagramm von r_{RHI} ; PT1= Gruppe 1 mit parodontaler Behandlung plus antibiotischer Therapie, PT2= Gruppe mit parodontaler Behandlung ohne antibiotische Therapie, CDC = Kontrollgruppe, ohne parodontale Behandlung

Zur Berechnung der Veränderung des Augmentations Index wurde auch hier eine Ratio aus Basiswerten zu Folgeuntersuchungswerten gebildet. Diese Ratio wurde als r_{AI} bezeichnet. Die erhaltenen Daten wurden auf eine Normalverteilung getestet. Hierbei stellte sich heraus, dass r_{AI} nicht normalverteilt war. Der Kruskal-Wallis-Test wurde verwendet, um die Gruppen zu vergleichen. Für r_{AI} konnte eine asymptotische Signifikanz von $p=0,897$ errechnet werden und daher konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den 3 Gruppen in r_{AI} gefunden werden. In Abbildung 2 wird r_{AI} in einem Boxplot-Diagramm dargestellt.

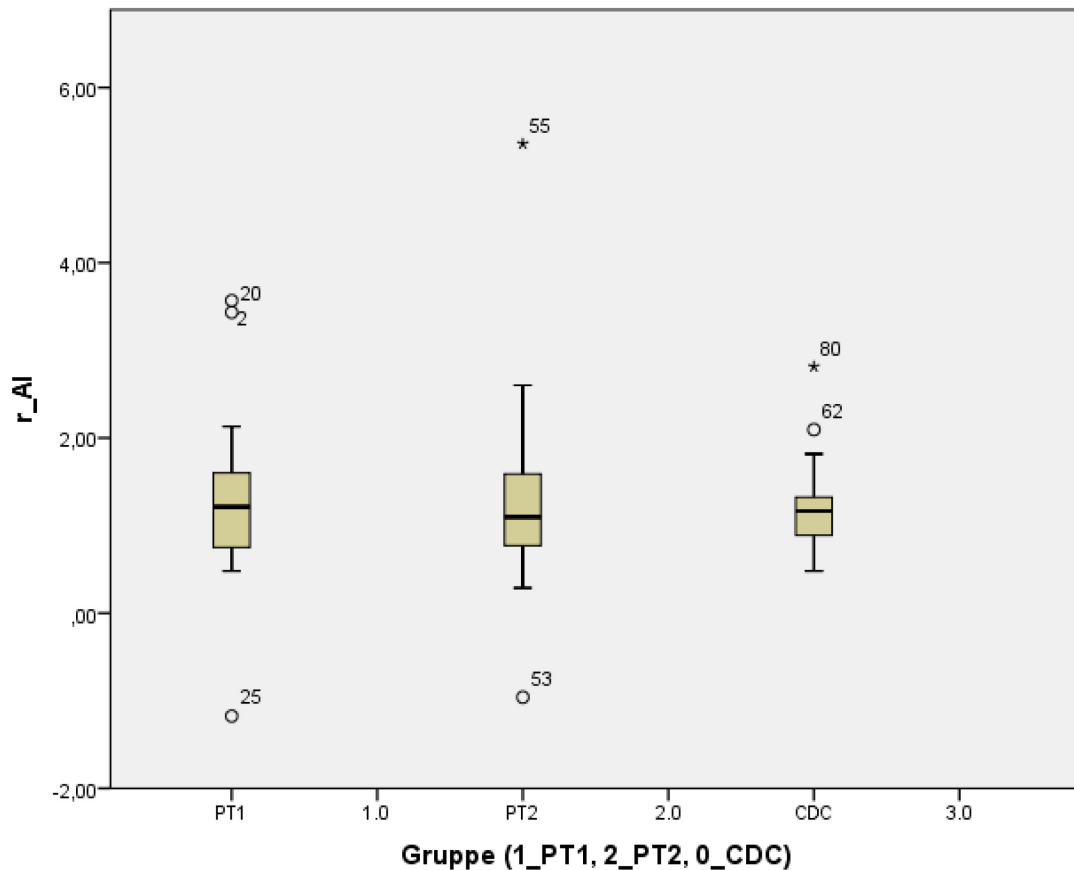


Abbildung 2: Boxplotdiagramm von r_{AI} ; PT1= Gruppe 1 mit parodontaler Behandlung plus antibiotischer Therapie, PT2= Gruppe mit parodontaler Behandlung, ohne antibiotische Therapie, CDC = Kontrollgruppe, ohne parodontale Behandlung

PISA wurde als Zusatz in diese Arbeit eingebracht. Es wurde erneut eine Ratio von Ausgangswert zu Folgeuntersuchungswert gebildet und als r_{PISA} bezeichnet. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde erneut der Kruskal-Wallis-Test zur Berechnung eines Unterschiedes zwischen den Gruppen herangezogen. Es konnte im Kruskal-Wallis-Test ein signifikanter Unterschied mit einer asymptotischen Signifikanz von 0,001 zwischen den 3 Gruppen berechnet werden. r_{PISA} der 1. Gruppe, welche eine zusätzliche antibiotische Therapie erhielt, war signifikant geringer im Vergleich zu der 2. Gruppe sowie zur Kontrollgruppe. Zur Veranschaulichung werden die Daten in einem Boxplot-Diagramm in Abbildung 3 dargestellt.

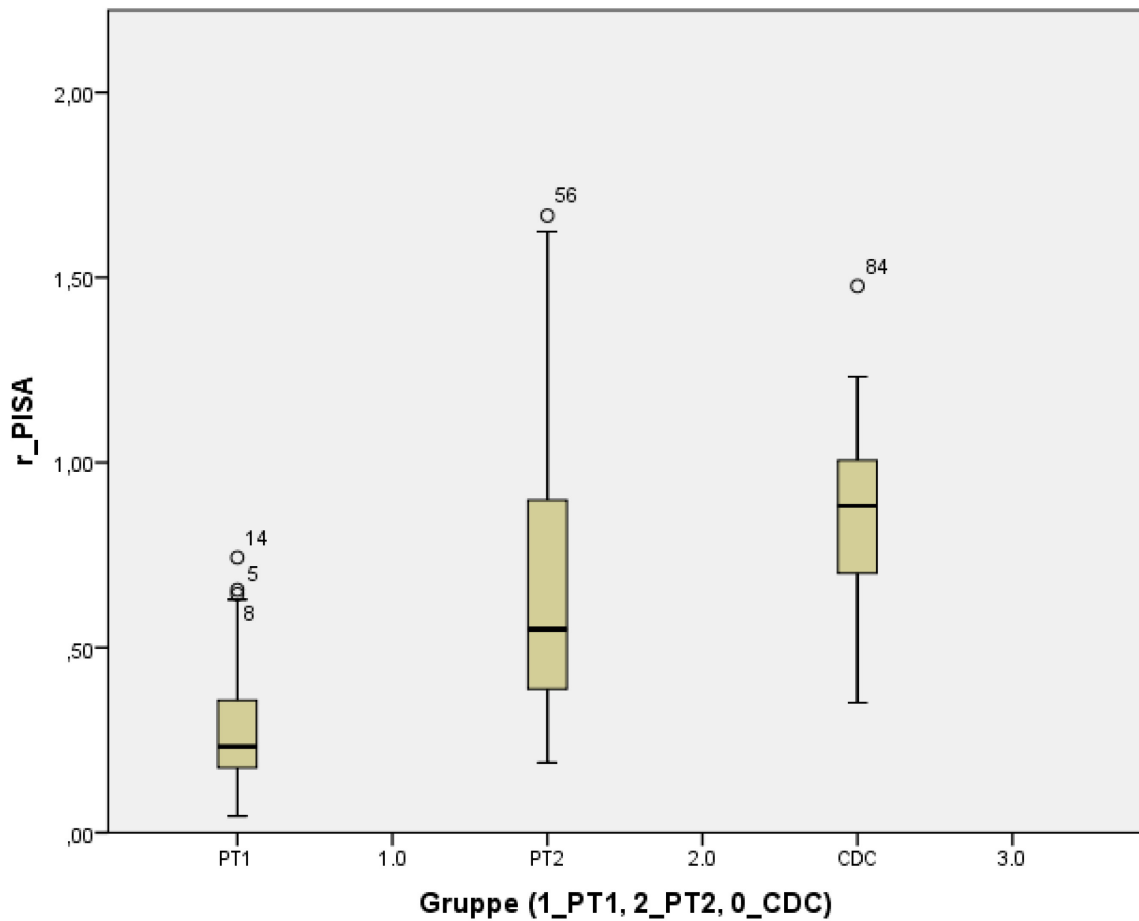


Abbildung 3: Boxplotdiagramm von r_PISA ; PT1= Gruppe 1 mit parodontaler Behandlung plus antibiotischer Therapie, PT2= Gruppe mit parodontaler Behandlung, ohne antibiotische Therapie, CDC = Kontrollgruppe, ohne parodontale Behandlung:

5 Diskussion

Diese Studie untersuchte, ob eine Veränderung der mittels Endo-PAT 2000 gemessenen Parameter, RHI sowie AI, durch parodontale Therapie, mit zusätzlicher oder ohne zusätzliche, orale Antibiose, im Vergleich mit einer Kontrollgruppe, ohne eine parodontale Therapie, zu erreichen ist.

In unserer Studie wurde, als primärer Parameter für die endotheliale Dysfunktion, der reaktive Hyperämie Index, in Verbindung mit PAVK-Patientinnen und Patienten sowie einer Parodontitistherapie gebracht. Es konnte kein signifikanter Unterschied in RHI zwischen den Gruppen gezeigt werden. Die Versuchsgruppe mit zusätzlicher antibiotischer Therapie unterschied sich in der RHI Ratio weder signifikant von der Gruppe ohne antibiotische Therapie, noch von der Kontrollgruppe.

Die Reaktive Hyperämie wurde bereits bei Patientinnen und Patienten mit KHK sowie mit PAVK untersucht (46, 74, 75).

Eine Verbindung zwischen PAVK, RHI und Parodontitis-Therapie wurde bis jetzt jedoch noch nicht untersucht. RHI könnte einen neuen nicht-invasiv messbaren Prädiktor für die Früherkennung von koronaren Herzerkrankungen sowie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten darstellen und wurde daher bereits genauer untersucht.

In einer Studie von Bonetti et al. wurde der reaktive Hyperämie Index einer Gruppe von KHK-Patientinnen und Patienten mit einer Kontrollgruppe ohne KHK verglichen. Man konnte einen Zusammenhang zwischen KHK und erniedrigtem RHI feststellen. Dabei wurde eine signifikante Korrelation des RHI mit BMI und HDL-C entdeckt. Ein RHI von 1,35 wurde, als Grenze zur Detektion der koronaren endothelialen Dysfunktion, festgelegt. Hierbei kam man auf eine Spezifität von 85% sowie eine Sensitivität von 80% für $RHI < 1,35$ für die Erkennung der endothelialen Dysfunktion (46).

In der Studie von Rubinshtein et al. wurde der RHI, als Prädiktor für die Entstehung sowie die Progression einer KHK, untersucht. Es wurden 270 Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 7 Jahren mittels RH-PAT Messung gescreent. Eine Ratio aus Baseline und Follow-Up RHI-Werten wurde gebildet, um die Veränderung des RHI über den Untersuchungszeitraum zu zeigen. Man stellte fest, dass Patienten und Patientinnen mit einer RHI-Ratio kleiner als 0,4 signifikant längere Krankenhausaufenthalte sowie mehr kardiale

Ereignisse aufwiesen, wie Patientinnen und Patienten mit einer RHI-Ratio über 0,4. Kardiale Ereignisse wurden definiert als kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, notwendige Revaskularisation und Hospitalisierung, aufgrund kardiovaskulärer Symptomatik. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen niedrigem RHI und kardialer Symptomatik, wie der Angina pectoris, gezeigt werden (74).

In einer Studie aus dem Jahr 2012 von Allan et al. konnte keine Korrelation von RHI und FMD gefunden werden. Die Studie untersuchte eine Versuchsgruppe, mit 26 Patienten und Patientinnen mit PAVK, sowie eine Kontrollgruppe, mit 25 Patienten und Patientinnen ohne PAVK. Zwischen den Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied im RHI gemessen werden. Des Weiteren wurde die endotheliale Funktion mittels FMD (flow-mediated Dilatation) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass in der Gruppe der PAVK-Patientinnen und Patienten die FMD signifikant geringer war als in der Kontrollgruppe. Die Messung der reaktiven Hyperämie, welche mittels peripherer arterieller Tonometrie (PAT) gemessen wurde, wurde hierbei mit der Messung der FMD verglichen. Es wurden RHI und FMD innerhalb der Gruppe der gesunden Patientinnen und Patienten, der PAVK-Patientinnen und Patienten sowie der gesamten Studienteilnehmerinnen und Teilnehmern verglichen. Es zeigte sich dabei keine Korrelation zwischen den drei Gruppen. Hinsichtlich der PAT-Messung des RHI wurde diskutiert, dass sich die reaktive Hyperämie in der PAT Messung nicht nur durch den Verlust der NO-Produktion des Endothels verschlechterte, sondern dass auch das sympathische Nervensystem hierbei eine Rolle spielen könnte. Bei der Messung der FMD wurde die reaktive Hyperämie in den Leitungsgefäßen gemessen. Bei den Leitungsgefäßen geht man jedoch davon aus, dass die reaktive Hyperämie zum größten Teil von der lokalen Wirkung der NO-Produktion abhängt (75).

Unsere Studie befasste sich nicht direkt mit der Evaluierung des RHI bei Patientinnen und Patienten mit PAVK im Vergleich zu den Gesunden.

In einer Studie der klinischen Abteilung für Angiologie der Medizinischen Universität Graz konnte durch die Behandlung der Parodontitis eine Verbesserung der endothelialen Funktion, anhand der FMD, beobachtet werden. Hierbei wurden Patienten und Patientinnen mit kardiovaskulären Risiken sowie systemischen Entzündungen ausgeschlossen. Es wurden 2 Gruppen gebildet, eine Gruppe mit schwerer Parodontitis sowie eine Kontrollgruppe. Alle Patientinnen und Patienten in der Parodontitisgruppe erhielten eine nicht invasive parodontale Therapie. Die

Messung der endothelialen Funktion wurde sonographisch an den brachialen Arterien vor und nach dieser parodontalen Behandlung durchgeführt. Es konnte eine deutliche Besserung der FMD der brachialen Gefäße nach Therapie der Parodontitis gemessen werden. Die Nitroglycerin induzierte, endothelunabhängige Dilatation nach der Therapie unterschied sich jedoch nicht signifikant, von derjenigen vor der Therapie (76).

In einer Studie von Tonetti et al. wurde die FMD der Brachialarterie bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Parodontitis über eine Zeitspanne von 6 Monaten verfolgt. Es wurden 2 Gruppen gebildet. Die erste Gruppe erhielt eine intensiviertere zahnmedizinische Behandlung und die zweite Gruppe erhielt eine Parodontitistherapie, über die öffentliche zahnärztliche Versorgung. Die intensiviertere zahnmedizinische Therapie bestand aus derselben basalen Therapie, wie die der zweiten Gruppe, welche eine supragingivale Politur und mechanische Reinigung erhielt, wurde jedoch um eine subgingivale Plaqueentfernung, Zahnwurzelbehandlungen, Zahnextraktion lockerer Zähne sowie lokale antibiotische Therapie mit Minocyclin erweitert. Unmittelbar nach dieser intensivierten Therapie verschlechterte sich die FMD der Patientinnen und Patienten der ersten Gruppe. Jedoch bereits nach zwei Monaten konnte in der ersten Gruppe eine bessere FMD, im Vergleich zur zweiten Gruppe, gefunden werden. Die FMD der Patientinnen und Patienten mit intensivierter Therapie stieg innerhalb der kontrollierten 6 Monate nach der Therapie weiter an. Man untersuchte auch die sublinguale Nitroglycerin-medierte Dilatation. Es konnte jedoch kein Unterschied, zwischen den Gruppen nach der 6-monatigen Behandlungsphase, entdeckt werden (77).

Die Ergebnisse der genannten Studien zeigen eine Verbesserung der FMD und damit eine Verbesserung der Endothelfunktion in Leitungsgefäßen, durch die Behandlung der Parodontitis. Die Studie dieser Diplomarbeit konnte keine Verbesserung der Endothelfunktion in den Widerstandsgefäßen, welche durch RHI repräsentiert wird, zeigen.

Als einen weiteren Untersuchungswert in unserer Studie, wurde der Augmentations Index, als Parameter der Gefäßsteifigkeit, bei PAVK-Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig vorliegender Parodontitis gemessen. Auch bei AI wurde ein Gruppenvergleich zwischen den 3 Gruppen durchgeführt, um eine mögliche Veränderung durch parodontale Therapie, mit oder ohne zusätzliche

Antibiose, im Vergleich zur Kontrollgruppe, ohne parodontale Therapie, zu untersuchen. Die Resultate der Studie zeigten, dass sich die Ratio des AI in der parodontal behandelten Gruppe, mit einer zusätzlichen antibiotischen Therapie, weder von der parodontal behandelten Gruppe, ohne zusätzliche antibiotische Therapie, noch von der Kontrollgruppe zu unterscheiden vermag.

AI wurde bereits auf seine Validität bei Patientinnen und Patienten mit PAVK in anderen Studien untersucht (78-80).

Bisher wurden noch keine Studien veröffentlicht, welche den Zusammenhang zwischen AI, PAVK und gleichzeitig vorliegender Parodontitis untersuchten.

In einer Studie aus dem Jahr 2014 konnte bestätigt werden, dass der aortale Augmentations Index von Patientinnen und Patienten mit PAVK signifikant höher ist als in Patientinnen und Patienten ohne PAVK. Weiters konnte ein positiver Zusammenhang des Augmentations Index mit systolischem Blutdruck, Hypertension sowie mit dem Alter der Patientinnen und Patienten gezeigt werden. Es zeigte sich auch eine negative Korrelation von AI mit Herzfrequenz, geringem ABI und Körpergröße (78).

2006 wurde in den USA eine Studie durchgeführt, um die Assoziation zwischen dem Augmentations Index der Aorta und dem ABI zu untersuchen. Dabei wurde ein Zusammenhang zwischen einem hohen AI und einem niedrigen ABI beschrieben. Wird der Augmentations Index um den Betrag der Standardabweichung erhöht, ergibt sich für einen abnormen ABI eine „odds-ratio“ (OR) von 1,79. Weiters wird ein geringer ABI mit hohem Alter, weiblichem Geschlecht, geringer Körpergröße, erhöhtem Cholesterol und Blutdruck-Medikation in Verbindung gebracht (79).

In der Studie von Jacomella et. al konnte gezeigt werden, dass sich durch perkutane transluminale Angioplastie nicht nur die Symptomatik der PAVK bessert, sondern sich eine Revaskularisation auch auf den Augmentations Index der Aorta positiv auswirkt. Es konnte jedoch keine signifikante Besserung des ABI, durch Revaskularisation in der Follow-Up Untersuchung nach 3 Monaten, erreicht werden (80).

In einer weiteren Studie, die sich mit dem Zusammenhang von PAVK und AI beschäftigte, wurde zur Bestimmung des peripheren Augmentations Index die radial arterielle Tonometrie genutzt. Auch hier wurde ein signifikanter, positiver

Zusammenhang zwischen peripherer arterieller Verschlusskrankheit und peripherem AI aufgezeigt (81).

Der PISA-Wert, der ein Maß für die parodontale Inflammation ist, war ein weiterer Parameter, welcher in unserer Studie untersucht wurde. Dieser Wert wurde in dieser Diplomarbeit als Kontrollparameter der parodontalen Therapie herangezogen. Interessanterweise konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen im PISA entdeckt werden. PISA zeigte eine Besserung der entzündeten Oberfläche des Parodontiums, bei zusätzlicher Antibiotikatherapie, im Vergleich zur zahnmedizinischen Versorgung, ohne zusätzliche antibiotische Therapie sowie zur Kontrollgruppe.

Laut der S3-Leitlinie 2018 zum Thema „Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontitistherapie“ ist eine systemische Antibiotika-Therapie bei Parodontitis nur in Einzelfällen zu empfehlen. Patientinnen und Patienten unter 35 Jahren mit aggressiver Parodontitis können von einer adjuvanten Antibiotika-Therapie profitieren. Bei Patientinnen und Patienten über 56 Jahren mit chronischer Parodontitis zeigte sich kein Benefit durch antibiotische Therapie. Daher wird primär keine orale Antibiose in dieser Gruppe empfohlen (82).

In der Publikation von Slots et al. im Jahr 2002 wurde über die Dosierung von Antibiotika bei Parodontitis diskutiert. Das Parodontium wird durch Transsudation ernährt und daher sind höhere Serumspiegel der Antibiotika nötig, um eine effektive antibakterielle Therapie zu erreichen. Es wurden mehrere Antibiotika mit ihren Dosierungen, um einen wirksamen Spiegel im Parodontium zu erreichen, aufgezählt: Metronidazol mit einer Dosierung von 250mg 3-mal täglich oder 500 mg einmal täglich, Amoxicillin mit einer Dosierung von 250mg bis 500mg 3-mal täglich, Clindamycin mit einer Dosierung von 300mg 3- bis 4-mal täglich und weitere (83).

In einer Metaanalyse von Keestra et al. wurden 45 Studien, welche sich mit der systemischen Antibiose bei Parodontitis befassten, inkludiert. Hierbei wurde die Taschensondierungstiefe (TST) in eine moderate (4-6mm) sowie eine tiefe Taschentiefe (>6mm) eingeteilt. In beiden Gruppen konnte eine signifikante Verringerung der TST über einen Zeitraum von 3 Monaten, 9 Monaten sowie nach einem Jahr gezeigt werden, wobei nicht alle erwähnten Studien einen Untersuchungszeitraum von einem Jahr umfassten. Amoxicillin mit Metronidazol,

Metronidazol, als Singletherapie, sowie Moxifloxacin, als Singletherapie, konnten eine statistisch signifikante Verringerung der TST über ein Jahr bei einer Taschentiefe von 4-6mm zeigen, wobei nur 175 Patientinnen und Patienten aus drei Studien analysiert werden konnten. Amoxicillin mit Metronidazol sowie Metronidazol, als Singletherapie, konnten eine statistisch signifikante Verringerung der TST über ein Jahr, bei einer Taschentiefe von über 6mm, aufweisen, wobei nur 313 Patientinnen und Patienten aus 3 Studien analysiert werden konnten. Weiters wurde der klinische Attachmentgewinn bei moderater (4-6mm) und tiefer (>6mm) Taschentiefe untersucht. Bei moderater Taschentiefe konnten 3 Studien, mit insgesamt 179 Patienten und Patientinnen in einem Untersuchungszeitraum von 12 Monaten, analysiert werden. Hierbei konnte nur in einer Studie ein signifikanter Attachmentgewinn, bei einer Therapie mit Amoxicillin und Metronidazol, erhoben werden. Es wurden für die Singletherapie mit Metronidazol sowie die Singletherapie mit Azithromycin kein signifikanter Attachmentgewinn gefunden. Bei tiefer Taschentiefe und einem Untersuchungszeitraum von 12 Monaten wurden 3 Studien mit 313 Patientinnen und Patienten analysiert. Hier konnte für Metronidazol mit Amoxicillin sowie für Metronidazol, als Singletherapie, ein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe gemessen werden. Für Azithromycin sowie für Doxycyclin konnte kein signifikanter Attachmentgewinn beschrieben werden (84).

Leider konnten keine Studien, welche den PISA-Wert, als Kontrollparameter der antibiotischen Therapie heranzogen, gefunden werden. Da PISA sich auf die entzündete Oberfläche des Parodontiums bezieht und nicht primär auf das Fortschreiten einer Parodontitis, könnte PISA von Relevanz für Patienten und Patientinnen mit atherosklerotischen Erkrankungen bei vorliegender Parodontitis sein. Die häufigsten Kontrollparameter in Studien zum Thema Antibiose und Parodontitis sind die Taschensondierungstiefe, der Attachmentgewinn sowie die Blutung auf Sondierung.

In unserer Studie konnte PISA durch eine Kombinationsantibiose, von Amoxicillin 500 mg plus Clavulansäure 125mg und Metronidazol 500 mg über 7 Tage 3-mal täglich, signifikant verbessert werden. Es sollten nun weitere Untersuchungen zum Thema akute Inflammation des Parodontiums und der Entstehung sowie Progression von kardiovaskulären Erkrankungen folgen.

Der reaktive Hyperämie Index sowie der Augmentations Index sollten Thema weiterer Studien werden, um deren klinische Relevanz in der PAVK-Therapie und Prävention zu untersuchen. Zusätzlich sollten weitere endotheliale, idealerweise laborchemisch bestimmbare Dysfunktionsparameter bei PAVK-Patienten und Patientinnen untersucht bzw. erforscht werden, was den Einsatz in der klinischen Praxis erleichtern würde.

6 Literaturverzeichnis

1. Mendez MV, Scott T, LaMorte W, Vokonas P, Menzoian JO, Garcia R. An association between periodontal disease and peripheral vascular disease. *Am J Surg.* 1998;176(2):153-7.
2. Gimbrone MA, Jr., Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620-36.
3. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. *Histologie.* 4th ed: Georg Thieme Verlag; 2012. 256-63 p.
4. Waller BF, Orr CM, Slack JD, Pinkerton CA, Van Tassel J, Peters T. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: a review relevant to new interventional and imaging techniques--Part I. *Clin Cardiol.* 1992;15(6):451-7.
5. Brandes R, Busse R. Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, editors. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 572-626.
6. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie.* 7th ed: Georg Thieme Verlag; 2014. 219 p.
7. Stevens T, Garcia JG, Shasby DM, Bhattacharya J, Malik AB. Mechanisms regulating endothelial cell barrier function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279(3):L419-22.
8. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie.* 7th ed: Georg Thieme Verlag; 2014. 245-6 p.
9. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:707-36.
10. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 2012;33(7):829-37, 37a-37d.
11. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie.* 7th ed: Georg Thieme Verlag; 2014. 278-82 p.
12. Granger DN, Senchenkova E. Inflammation and the Microcirculation. *Integrated Systems Physiology—From Cell to Function.* San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
13. Gumbiner BM. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. *Cell.* 1996;84(3):345-57.
14. Gu SX, Stevens JW, Lentz SR. Regulation of thrombosis and vascular function by protein methionine oxidation. *Blood.* 2015;125(25):3851-9.
15. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie.* 7th ed: Georg Thieme Verlag; 2014. 298-9 p.
16. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie.* 7th ed: Georg Thieme Verlag; 2014. 300-1 p.
17. Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ. Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1999;276(2 Pt 2):H679-85.
18. Hasdai D, Barak V, Leibovitz E, Herz I, Sclarovsky S, Eldar M, et al. Serum basic fibroblast growth factor levels in patients with ischemic heart disease. *Int J Cardiol.* 1997;59(2):133-8.
19. Debus E, Torsello G, Schmitz-Rixen T, Flessenkämper I, Storck M, Wenk H, Grundmann RT. Ursachen und Risikofaktoren der Arteriosklerose. *Springer-Verlag, Gefäßchirurg.* 2013;6:544–50.

20. Authors/Task Force M, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;252:207-74.
21. Siegenthaler W, Amann-Vesti B. *Klinische Pathophysiologie*. 9th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 701-9.
22. Silbernagl S, Lang F. *Taschenatlas der Pathophysiologie*. Taschenatlas der Pathophysiologie. 4th ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2013. p. 252-5.
23. Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaides AN. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. *Angiology*. 2001;52(2):89-98.
24. Herold Gea. *Innere Medizin*. Köln: Herold; 2019. 806-9 p.
25. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
26. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Andersson B, Persson E, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45(6):1185-91.
27. Kroger K, Stang A, Kondratieva J, Moebus S, Beck E, Schmermund A, et al. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(4):279-85.
28. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001;285(19):2481-5.
29. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(3):395-403.
30. Althouse AD, Abbott JD, Forker AD, Bertolet M, Barinas-Mitchell E, Thurston RC, et al. Risk factors for incident peripheral arterial disease in type 2 diabetes: results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in type 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1346-52.
31. Hua S, Loehr LR, Tanaka H, Heiss G, Coresh J, Selvin E, et al. Ankle-brachial index and incident diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):163.
32. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998;316(7134):823-8.

33. Makin A, Lip GY, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens.* 2001;15(7):447-54.
34. Kasper D, Fauci A, Longo D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. *Harrisons Innere Medizin.* In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, editors. *Harrisons Innere Medizin.* 18th ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2012. p. 2224-6.
35. Espinola-Klein C, Savvidis S. Periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Der Internist.* 2009;50(8):919.
36. McDermott MM, Criqui MH, Liu K, Guralnik JM, Greenland P, Martin GJ, et al. Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2000;32(6):1164-71.
37. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017;135(12):e726-e79.
38. Menke J, Larsen J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(5):325-34.
39. Henrikus D, Joseph AM, Lando HA, Duval S, Ukestad L, Kodl M, et al. Effectiveness of a smoking cessation program for peripheral artery disease patients: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):2105-12.
40. Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 1990;81(2):602-9.
41. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension.* 2010;55(1):48-53.
42. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, Davidson M, Cutler B, Heckman J, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1998;27(2):267-74; discussion 74-5.
43. Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G, Goldstone J, Johnston KW, Martin EC, et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. A statement for health professionals from a special writing group of the Councils on Cardiovascular Radiology, Arteriosclerosis, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, the American Heart Association. *Circulation.* 1994;89(1):511-31.
44. Lawall H, Huppert G, Rümenapf G. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (2015). Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf (Stand: 12.12.2018).

45. Abbott WM, Green RM, Matsumoto T, Wheeler JR, Miller N, Veith FJ, et al. Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: results of a multicenter randomized prospective trial. Above-Knee Femoropopliteal Study Group. *J Vasc Surg.* 1997;25(1):19-28.
46. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2137-41.
47. Elgendi M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(1):14-25.
48. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1761-8.
49. Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, Roddy MA, Ganz P, Creager MA. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol.* 1996;270(4 Pt 2):H1435-40.
50. Weber T. Augmentations-Index: Beurteilung der Gefäßelastizität von Hypertonikern. *Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension.* 2002;6:29-30.
51. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366(9499):1809-20.
52. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000.* 2002;29:7-10.
53. Holde GE, Oscarson N, Trovik TA, Tillberg A, Jonsson B. Periodontitis Prevalence and Severity in Adults: A Cross-Sectional Study in Norwegian Circumpolar Communities. *J Periodontol.* 2017:1-17.
54. Wilson TG, Jr. Periodontal diseases and diabetes. *Diabetes Educ.* 1989;15(4):342-5.
55. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(2):72-80.
56. Bergstrom J. Smoking rate and periodontal disease prevalence: 40-year trends in Sweden 1970-2010. *J Clin Periodontol.* 2014;41(10):952-7.
57. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005;43(11):5721-32.
58. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin North Am.* 2005;49(3):491-516, v.
59. Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol.* 1992;63(4 Suppl):322-31.
60. Drisko CH. Nonsurgical periodontal therapy. *Periodontol 2000.* 2001;25:77-88.
61. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FK, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol.* 2008;35(8):668-73.
62. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA.* 2000;284(11):1406-10.
63. Leng WD, Zeng XT, Kwong JS, Hua XP. Periodontal disease and risk of coronary heart disease: An updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol.* 2015;201:469-72.

64. Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):S528-33.
65. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc.* 2001;132(7):883-9.
66. Vedin O, Hagstrom E, Ostlund O, Avezum A, Budaj A, Flather MD, et al. Associations between tooth loss and prognostic biomarkers and the risk for cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Int J Cardiol.* 2017.
67. Dietrich T, Jimenez M, Krall Kaye EA, Vokonas PS, Garcia RI. Age-dependent associations between chronic periodontitis/edentulism and risk of coronary heart disease. *Circulation.* 2008;117(13):1668-74.
68. Holmlund A, Lampa E, Lind L. Oral health and cardiovascular disease risk in a cohort of periodontitis patients. *Atherosclerosis.* 2017;262:101-6.
69. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke.* 2004;35(2):496-501.
70. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P, Khuller N, Singh S. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(1):214-6.
71. Kudo C, Shin WS, Minabe M, Harai K, Kato K, Seino H, et al. Analysis of the relationship between periodontal disease and atherosclerosis within a local clinical system: a cross-sectional observational pilot study. *Odontology.* 2015;103(3):314-21.
72. Lu B, Parker D, Eaton CB. Relationship of periodontal attachment loss to peripheral vascular disease: an analysis of NHANES 1999-2002 data. *Atherosclerosis.* 2008;200(1):199-205.
73. Chen YW, Umeda M, Nagasawa T, Takeuchi Y, Huang Y, Inoue Y, et al. Periodontitis may increase the risk of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008;35(2):153-8.
74. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1142-8.
75. Allan RB, Delaney CL, Miller MD, Spark JI. A comparison of flow-mediated dilatation and peripheral artery tonometry for measurement of endothelial function in healthy individuals and patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;45(3):263-9.
76. Seinost G, Wimmer G, Skerget M, Thaller E, Brodmann M, Gasser R, et al. Periodontal treatment improves endothelial dysfunction in patients with severe periodontitis. *Am Heart J.* 2005;149(6):1050-4.
77. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med.* 2007;356(9):911-20.
78. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, Cinquini M, Minola M, Antoniazzi V, et al. Aortic augmentation index in patients with peripheral arterial disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2014;16(11):782-7.

79. Khaleghi M, Kullo IJ. Aortic augmentation index is associated with the ankle-brachial index: a community-based study. *Atherosclerosis*. 2007;195(2):248-53.
80. Jacomella V, Shenoy A, Mosimann K, Kohler MK, Amann-Vesti B, Husmann M. The impact of endovascular lower-limb revascularisation on the aortic augmentation index in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(5):497-501.
81. Zahner GJ, Gruendl MA, Spaulding KA, Schaller MS, Hills NK, Gasper WJ, et al. Association between arterial stiffness and peripheral artery disease as measured by radial artery tonometry. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1518-26.
82. Jockel-Schneider Y, Pretzl B, Ehmke B, Schlagenhaut U. S3- Leitlinie zum Thema Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontitistherapie (2018) [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-029l_S3_Adjuvante-systemische-Antibiotikagabe_Parodontitistherapie_2018-11.pdf (Stand:27.01.2019).
83. Slots J, Ting M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontal disease. *Periodontol 2000*. 2002;28:106-76.
84. Keestra JA, Grosjean I, Coucke W, Quirynen M, Teughels W. Non-surgical periodontal therapy with systemic antibiotics in patients with untreated chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res*. 2015;50(3):294-314.