

Diplomarbeit

**Auswirkung der Gefäßsteifigkeit auf die  
kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von  
Patient:innen mit Claudicatio intermittens**

eingereicht von

**Elisa Tröster**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr<sup>in</sup>. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Angiologie**

unter der Anleitung von

ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Gerald Seinost

Graz, 26.03.2024

## **Eidesstattliche Erklärung**

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

Graz, am 26.03.2024

Elisa Tröster eh.

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich im Laufe meines Medizinstudiums an der Medizinischen Universität in Graz unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. Gerald Seinost, der mich stets geduldig mit kritischen sowie hilfreichen Anmerkungen während des gesamten Betreuungszeitraumes unterstützt hat. Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Mag. Quehenberger für die gewissenhafte Umsetzung und Durchführung der Studie bedanken.

Ebenfalls herzlichst bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums und für die tatkräftige und großmütige Unterstützung währenddessen. Zudem möchte ich meinem Freund Dominik einen großen Dank aussprechen, der mich während des gesamten Prozesses stets mit einem offenen Ohr unterstützt hat.

Letztlich möchte ich den mittlerweile langjährigen und während des Studiums neugewonnen Freunden Danke sagen, da sie diese Zeit unvergesslich gemacht haben.

## Zusammenfassung

**Ziel:** Das Ziel dieser Arbeit ist die Identifikation einer potenziellen Verbindung zwischen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit bei Patient:innen mit Claudicatio intermittens und deren kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität. Zudem wird der Einfluss von anthropometrischen Parametern und kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht.

**Material und Methoden:** Zu Studienbeginn wurden 412 Patient:innen mit einer symptomatischen pAVK im Stadium II und III auf eine parodontale Erkrankung gescreent. Im Rahmen des Screeningprozesses wurden anthropometrische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren erhoben. Zudem wurde die arterielle Gefäßsteifigkeit mittels des Augmentationsindex der Aorta (Alxao) und der Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit (PWVcf) gemessen. Nach dem Beobachtungszeitraum von 52 Monaten wurde telefonisch erfasst, ob bis zu diesem Zeitpunkt eines der zuvor definierten Events stattgefunden hat. Weiters erfolgte eine Klassifikation der Events in folgende Gruppen: *Tod*, *Limb-Events* und *Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)*. Um bei der statistischen Analyse größere Regressionskoeffizienten zu erhalten, wurden die Messwerte des Alxao und das Alter durch 10 dividiert.

**Ergebnisse:** In dieser Studie konnte weder bei separater Analyse der Events noch bei Untersuchung der Event-Gruppen ein kausaler Zusammenhang zwischen der Gefäßsteifigkeit und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden. Es konnte allerdings beobachtet werden, dass Patient:innen mit einem höheren BMI (HR 0,87, 95%-KI 0,78-0,97,  $p=0,015$ ) sowie aktive (HR 0,29, 95%-KI 0,10-0,82,  $p=0,019$ ) und ehemalige Raucher:innen (HR 0,33, 95%-KI 0,13-0,84,  $p=0,020$ ) ein geringeres Mortalitätsrisiko aufweisen. Ein erhöhtes Lebensalter geht wiederum mit einer gesteigerten Mortalität einher (HR 1,71, 95%-KI 1,14-2,56,  $p=0,009$ ). Die Event-Rate wird v.a. durch *Limb-Events* angetrieben. Es konnte kein Risikofaktor identifiziert werden, der in kausalem Zusammenhang dazu steht. Es zeigt sich jedoch ein Trend dahingehend, dass Raucher:innen (HR 1,68, 95%-KI 0,93-3,05,  $p=0,09$ ) sowie Ex-Raucher:innen (HR

1,73, 95%-KI 0,97-3,08,  $p=0,06$ ) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von *Limb*-Events haben. Zudem haben Raucher:innen dieses Studienkollektivs ein geringeres Risiko an *MACE* zu erkranken (HR 0,35, 95%-KI 0,13-0,94,  $p=0,04$ ).

**Diskussion:** Die Ergebnisse dieser Arbeit geben derzeit keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass die Messung des Alxao und der PWVcf für eine weiterführende Patienten-Stratifizierung von symptomatischen pAVK-Patient:innen im Stadium II und III eine sinnvolle Messmethode darstellen. Die teils widersprüchlichen Ergebnisse der Auswirkung von aktivem oder ehemaligem Nikotinkonsum zur vorliegenden Datenlage lassen sich durch die geringen Fallzahlen von Todesfällen und *MACE* erklären.

## Abstract

**Aim:** The aim of this study is to identify a potential link between increased vascular stiffness in patients with intermittent claudication and their cardiovascular morbidity and mortality. In addition, the influence of anthropometric parameters and cardiovascular risk factors is investigated.

**Material and Methods:** At study onset, 412 patients with symptomatic stage II and III PAD were screened for periodontal disease. As part of the screening process, anthropometric parameters and cardiovascular risk factors were recorded. In addition, arterial vascular stiffness was measured using the aortic augmentation index (Alxao) and the carotid-femoral pulse wave velocity (PWVcf). After a 52-month observation period, it was recorded whether any of the predefined events had occurred by this time. Furthermore, the events were classified into the following groups: '*death*'; *limb-events* and *major adverse cardiovascular events (MACE)*. In order to obtain larger regression coefficients, the measured values of the Alxao and the age were divided by 10.

**Results:** This study did not demonstrate a causal link between vascular stiffness and cardiovascular morbidity and mortality. However, higher BMI (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.97, p=0.015) and active (HR 0.29, 95% CI 0.10-0.82, p=0.019) or former smoking (HR 0.33, 95% CI 0.13-0.84, p=0.020) were associated with a lower mortality risk. Increased age, in turn, is associated with increased mortality (HR 1.71, 95% CI 1.14-2.56, p=0.009). The event rate is mainly driven by *limb-events*. No risk factor could be identified that is related to this. However, there is a trend towards smokers (HR 1.68, 95% CI 0.93-3.05, p=0.09) and ex-smokers (HR 1.73, 95% CI 0.97-3.08, p=0.06) having an increased risk for the occurrence of *limb-events*. In addition, smokers in this study group have a lower risk of developing *MACE* (HR 0.35, 95% CI 0.13-0.94, p=0.04).

**Discussion:** The results of this study currently do not provide any clear indication that the measurement of Alxao and PWVcf is a useful method for further patient stratification of symptomatic PAD patients in stages II and III. The partly

contradictory results of the effect of active or former nicotine consumption on the available data can be explained by the small number of deaths and *MACE*.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	IV
Abstract.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	2
Tabellenverzeichnis.....	3
1. Einleitung.....	4
1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	4
1.2 Epidemiologie.....	4
1.3 Ätiologie.....	4
1.3.1 Chronische pAVK.....	4
1.3.2 Akute pAVK.....	5
1.4 Risikofaktoren.....	5
1.4.1 Nikotinkonsum.....	5
1.4.2 Diabetes mellitus.....	5
1.4.3 Arterielle Hypertonie.....	6
1.4.4 Hyperlipidämie.....	7
1.4.5 Geschlecht.....	7
1.4.6 Alter.....	7
1.5 Stadieneinteilung.....	8
1.5.1 Stadieneinteilung nach Fontaine.....	8
1.5.2 Rutherford-Klassifikation.....	8
1.6 Symptomatik.....	9
1.7 Pathophysiologie.....	9
1.7.1 Reduzierter Blutfluss.....	9
1.7.2 Vaskuläre Dysfunktion.....	10
1.7.3 Veränderter Muskelmetabolismus.....	10
1.7.4 Beeinträchtigte Angiogenese und reduzierter mikrozirkulatorischer Blutfluss 11	
1.7.5 Gesteigerte Entzündungsaktivität.....	11
1.8 Diagnostik.....	12
1.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung.....	12
1.8.2 ABI.....	13
1.8.3 Belastungsuntersuchung.....	14
1.8.4 Bildgebung.....	14
1.9 Therapie.....	16
1.9.1 Konservative Therapie zur Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	16
1.9.2 Konservative Therapie bei Claudicatio intermittens.....	22
1.9.3 Revaskularisation.....	22
1.10 Prognose.....	25
2. Aktueller Forschungsstand.....	26

2.1 ABI .....	26
2.2 Biomarker und Entzündungsparameter .....	27
2.3 Blutbild-Parameter .....	28
3. Forschungsziele .....	29
4. Datengrundlage und Methodik .....	31
4.1 Studiendesign .....	31
4.1.1 Einschlusskriterien .....	31
4.1.2 Ausschlusskriterien .....	32
4.1.3 Untersuchungen .....	32
4.2 Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit .....	33
4.2.1 Augmentationsindex .....	33
4.2.2 Pulswellengeschwindigkeit .....	35
4.2.3 Vascular Explorer (Enverdis) .....	36
4.3 Statistische Analyse .....	38
5. Ergebnisse .....	40
5.1 Häufigkeitsverteilung der Geschlechter .....	40
5.2 Häufigkeitsverteilung von anthropometrischen Parametern .....	40
5.3 Häufigkeitsverteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren .....	41
5.4 Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen nach Fontaine .....	42
5.5 Häufigkeitsverteilung des Augmentationsindex der Aorta und der Karotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit .....	43
5.5.1 Augmentationsindex der Aorta (Alx ao) .....	43
5.5.2 Karotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (PWV cf) .....	43
5.5.3 Streudiagramm .....	44
5.6 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse .....	44
5.7 Untersuchung der Risikofaktoren mittels Cox-Regressionsanalyse .....	50
5.7.1 Durchführung einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse für Events .....	50
5.7.2 Durchführung einer univariaten Cox-Regressionsanalyse für die Event-Gruppen .....	52
6. Diskussion .....	56
6.1 Arterielle Gefäßsteifigkeit .....	56
6.2 Anthropometrische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	57
6.2.1 Tod .....	57
6.2.2 Limb-Events .....	59
6.2.3 Major Adverse Cardiovascular Events .....	60
7 Conclusio .....	62
8 Ausblick .....	63
Literaturverzeichnis .....	64

## Abkürzungsverzeichnis

ABI	.....	Ankle-Brachial-Index
Alx	.....	Augmentationsindex
Alx ao	.....	Augmentationsindex der Aorta
Alx br	.....	Augmentationsindex der A. brachialis
Alxao@75	.....	Augmentationsindex der Aorta normiert auf eine Herzfrequenz von 75/Minute
AP	.....	augmentation pressure
ARIC	.....	Atherosclerosis Risk in Communities
BP ao	.....	Blood Pressure Aorta
BP br	.....	Blood Pressure A. brachialis
cf PWV	.....	Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit
CLI	.....	Critical Limb Ischemia
CRP	.....	C-reaktives Protein
CT	.....	Computertomographie
ED	.....	Ejection Duration
GFR	.....	glomeruläre Filtrationsrate
HbA <sub>1c</sub>	.....	Hämoglobin A 1c
HDL	.....	High-Density-Lipoprotein
HR	.....	Hazard Ratio
hsCRP	.....	High-sensitivity CRP
IL	.....	Interleukin
LDL	.....	Low-Density-Lipoprotein
MACE	.....	Major Adverse Cardiovascular Events
MR	.....	Magnetresonanz
P0	.....	Basis Point
P1	.....	systolisches Druckmaximum der vorwärts gerichteten Druckwelle
P2	.....	systolisches Druckmaximum der reflektierten Druckwelle
pAVK	.....	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	.....	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9
PP	.....	pulse pressure
PTA	.....	perkutane transluminale Angioplastie
PTFE	.....	Polytetrafluorethylen
PTT	.....	Pulse Transit Time
PWV	.....	Pulse Wave Velocity
PWV ao	.....	aortale Pulswellengeschwindigkeit
PWV ba	.....	Knöchel-Arm-Pulswellengeschwindigkeit
RT	.....	Return Time
SGLT2	.....	Sodium-Glucose Cotransporter 2
sICAM-1	.....	Soluble Intracellular Adhesion Molecule 1
TBI	.....	Toe-Brachial-Index
TEA	.....	Thrombendarteriektomie
VEGF	.....	Vascular Endothelial Growth Factor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Druckkurven für einen gesunden Erwachsenen im Alter von 30-40 Jahren (links) und einen gesunden Erwachsenen im Alter von 60-80 Jahren (rechts) (50) (Quelle: Bedienungsanleitung f. Vascular Explorer ABI + Alx Software von Enverdis GmbH Medical Solutions).....	34
Abbildung 2: Formen der Pulswellengeschwindigkeit abhängig von der Lokalisation der Punkte zur Abstandsmessung (Quelle: Bedienungsanleitung f. Vascular Explorer ABI + Alx Software von Enverdis GmbH Medical Solutions)...	35
Abbildung 3: Übersichtsgaphik durch den Vascular Explorer 1/2 (50) (Quelle: Bedienungsanleitung f. Vascular Explorer ABI + Alx Software von Enverdis GmbH Medical Solutions).....	37
Abbildung 4: Übersichtsgaphik durch den Vascular Explorer 2/2 (50) (Quelle: Bedienungsanleitung f. Vascular Explorer ABI + Alx Software von Enverdis GmbH Medical Solutions).....	38
Abbildung 5: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PWV cf und Alx ao .....	44
Abbildung 6: graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für Patient:innen des Studienkollektivs und dem Auftreten von Events .....	47
Abbildung 7: Darstellung der 'Non-Event-Probability' der Gruppen mittels Kaplan-Meier-Kurve (Other = MACE).....	49
Abbildung 8: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für Events ....	51
Abbildung 9: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für Events .	51
Abbildung 10: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die Event-Gruppe Tod .....	53
Abbildung 11: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für Limb-Events .....	54
Abbildung 12: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für MACE...	55
Abbildung 13: Gesamtmortalität in der Gesamtstudienpopulation (A) und bei Nicht-Raucher:innen (B) in Abhängigkeit vom BMI (Quelle: The Lancet, Volume 6, Issue 12).....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Fontaine (1) .....	8
Tabelle 2: Rutherford-Klassifikation (18) .....	8
Tabelle 3: Risikoklassifizierung und LDL-Zielwerte lt. ESC-Guideline 2019 (27)..	18
Tabelle 4: Grenzwerte zur Beurteilung des Aix br (50).....	35
Tabelle 5: Grenzwerte zur Beurteilung der PWV cf (50).....	36
Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung von Männern und Frauen .....	40
Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung von anthropometrischen Parametern .....	40
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren .....	42
Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen nach Fontaine .....	42
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung des Aix ao.....	43
Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der PWV cf .....	44
Tabelle 12: Events des Studienkollektivs in einem Beobachtungszeitraum über 52 Monate geordnet nach deren Häufigkeit .....	46
Tabelle 13: Klassifizierung der Events in die Gruppen Tod, Limb-Events und MACE .....	46
Tabelle 14: tabellarische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für Patient:innen des Studienkollektivs und dem Auftreten von Events .....	48

# **1. Einleitung**

## **1.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)**

Bei der pAVK handelt es sich um eine Gefäßerkrankung, bei der es in Folge einer Stenosierung oder Okklusion der Extremitätenversorgenden Arterien zu einer distalen Minderperfusion der Extremitäten kommt (1). Die häufigste Ursache ist die fortgeschrittene Atherosklerose (2). Dabei kann sowohl die obere als auch die untere Extremität betroffen sein. In der Literatur wird vorwiegend auf die untere Extremität Bezug genommen, weshalb in dieser Arbeit ebenso vorgegangen wird. Mögliche Ausnahmen werden im Verlauf dementsprechend hervorgehoben.

## **1.2 Epidemiologie**

Weltweit leiden ca. 236 Millionen erwachsene Menschen an einer pAVK. Die globale Prävalenz betrug im Jahr 2015 geschlechterunabhängig etwa 5,6%. Einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Atherosklerose und in weiterer Folge einer pAVK ist das steigende Lebensalter. Beträgt die Prävalenz der pAVK im Alter zwischen 40 und 49 Jahren ca. 1%, so liegt sie bei Menschen ab 70 Jahren bei ca. 15%. Zudem besteht auch eine Korrelation mit dem Durchschnittseinkommen in verschiedenen Ländern. Dabei ist die Prävalenz in einkommensstarken Ländern höher (ca. 7,4%) als in Ländern mit geringem oder mittlerem Durchschnittseinkommen (ca. 5,1%). Aufgrund der quantitativen Ungleichverteilung in den Einkommensschichten stammen jedoch 72,9% aller Patient:innen, die an einer pAVK leiden aus Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen. Bei einem Vergleich der globalen Prävalenzen der pAVK im Zeitraum zwischen den Jahren 2000 und 2015 kann eine erhebliche Zunahme an Krankheitsfällen festgestellt werden (3).

## **1.3 Ätiologie**

### **1.3.1 Chronische pAVK**

In ca. 95% der Fälle ist eine Atherosklerose und die sich folglich entwickelnde Atherothrombose ursächlich für die Entstehung einer chronischen pAVK. In selteneren Fällen kann eine chronische pAVK durch Gefäßentzündungen (z.B. Thrombangiitis obliterans), durch genetische Erkrankungen (z.B. zystische

Adventitiadegeneration), durch traumatische Gefäßverletzungen oder durch eine fibromuskuläre Dysplasie bedingt sein (4).

### **1.3.2 Akute pAVK**

Bei der akuten pAVK handelt es sich um einen akuten Verschluss der arteriellen Gefäßversorgung der oberen oder unteren Extremität. In ca. 70% der Fälle ist die akute pAVK durch eine kardiale Embolie bedingt, welche wiederum in den meisten Fällen durch eine Vorhofflimmerarrhythmie verursacht wird. Mögliche andere Ursachen sind Klappenvitien, Herzwandaneurysmen, Endokarditiden oder ein Myokardinfarkt (5). Ein weiterer häufiger Mechanismus, der für etwa 20 bis 30% aller akuten Extremitätenverschlüsse verantwortlich ist, ist eine lokale Thrombose bei vorbestehender Atherosklerose oder Aneurysmen. Leiden Betroffene einer pAVK zusätzlich an Krankheiten, die mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergehen (bspw. Thrombozytose, Herzinsuffizienz oder Hypovolämie) oder nehmen orale Kontrazeptiva ein, besteht ein erhöhtes Risiko für eine akute Extremitätenischämie (6).

## **1.4 Risikofaktoren**

Da die pAVK wie bereits erwähnt in ca. 95% der Fälle durch eine Atherosklerose bedingt ist, überschneiden sich die Risikofaktoren überwiegend mit denen der Atherosklerose. Die Hauptrisikofaktoren sind Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, eine positive Familienanamnese sowie ein erhöhtes Lebensalter (7, 8). Weitere Risikofaktoren sind die schwarze Ethnizität, hohe Nüchtern-Serum-Cholesterin-Werte und chronische Nierenerkrankungen. Letztgenannte Faktoren erhöhen das Risiko, an einer pAVK zu erkranken, um das jeweils 1,5-fache (9).

### **1.4.1 Nikotinkonsum**

Der regelmäßige Konsum von Zigaretten erhöht das Risiko, an einer pAVK zu erkranken, um das 2- bis 4-fache (10).

### **1.4.2 Diabetes mellitus**

Seit 1980 hat sich die Anzahl aller Patient:innen, die an Diabetes mellitus leiden, vervierfacht. Aus diesem Grund wird die Erkrankung von vielen internationalen

Gremien als „Public Health Emergency“ bezeichnet. In Ländern mit mittlerem und hohem Durchschnittseinkommen leiden ca. 50% aller Patient:innen, die an Diabetes mellitus und Fußulzera erkrankt sind, ebenfalls an einer pAVK. Die diagnostischen Tests sind bei dieser Patientengruppe aufgrund einer peripheren Polyneuropathie, Mediasklerose und peripheren Ödemen allerdings weniger zuverlässig, da die klinische Symptomatik der pAVK wie z.B. eine Claudicatio intermittens oder ein Ruheschmerz aufgrund der Polyneuropathie verspätet auftritt. Zudem ergeben ABI-Messungen bei Patient:innen, deren arterielle Gefäße von einer Mediasklerose betroffen sind, falsch-hohe Werte und haben dadurch bezüglich dem Vorliegen einer pAVK keine Aussagekraft. Da das Risiko für nicht heilende Ulzera, Infektionen, Amputationen von Gliedmaßen sowie für die kardiovaskuläre und Gesamtmortalität erhöht ist, muss bei solchen Patient:innen frühestmöglich die Diagnose der pAVK gestellt werden. Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patient:innen, die an einem Diabetes mellitus, an Fußulzera und an einer pAVK leiden, liegt bei ca. 50% (11). Patient:innen mit Diabetes mellitus entwickeln typischerweise eine pAVK des Unterschenkels, bei der die Stenosen im Bereich der Unterschenkelarterien liegen (12).

### **1.4.3 Arterielle Hypertonie**

Laut einer im Jahr 2020 durchgeführten Studie, konnte unter Verwendung der Daten aus dem Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Register ein Zusammenhang in Form einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen arterieller Hypertonie und pAVK nachgewiesen werden. Die Teilnehmer:innen wurden dabei über 25 Jahre beobachtet. Der systolische und diastolische Blutdruck wurde getrennt betrachtet und die Referenz wurde beim systolischen Blutdruck mit unter 120 mmHg definiert. Die Hazard Ratio (HR) lag bei einem systolischen Blutdruck zwischen 120 und 139 mmHg bei ca. 1,6 und bei einem systolischen Blutdruck ab 140 mmHg bei ca. 2,6. Diese Patient:innen haben keine Antihypertensiva eingenommen. Das bedeutet, dass Personen mit einem systolischen Blutdruck zwischen 120 und 139 mmHg ein 1,6-fach- und Personen mit einem systolischen Blutdruck über 140 mmHg ein 2,6-fach erhöhtes Risiko haben, an einer pAVK zu erkranken. Bei Teilnehmer:innen, die eine blutdrucksenkende Medikation eingenommen haben, zeigten sich ähnliche Muster. In Bezug auf den diastolischen Blutdruck konnte bei Werten ab 90 mmHg

ein erhöhtes Risiko festgestellt werden. Es ist jedoch insbesondere der systolische Blutdruck mit dem Auftreten einer kritischen Extremitätenischämie assoziiert (13).

#### **1.4.4 Hyperlipidämie**

In einer prospektiven Studie, bei der die Patientendaten ebenfalls aus dem ARIC-Register verwendet wurden, konnte über einen Beobachtungszeitraum von 17 Jahren eine Assoziation zwischen erhöhten Triglycerid- sowie erniedrigten HDL-Cholesterin-Spiegeln und der Entstehung einer pAVK gezeigt werden. Zusätzlich gab es einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-Cholesterin-Spiegeln und dem erstmaligen Auftreten einer koronaren Herzkrankheit (KHK). Es konnte allerdings keine statistisch signifikante Assoziation zwischen erhöhten LDL-Cholesterin-Spiegeln und dem erstmaligen Auftreten einer pAVK nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu konnte dieser Zusammenhang in anderen Studien, wie zum Beispiel durch *Joosten et al*, sehr wohl nachgewiesen werden (14). Da in der ersten Studie aber ein Zusammenhang zwischen erhöhten LDL-Cholesterin-Spiegeln und der Entwicklung einer KHK aufgezeigt werden konnte, wird angenommen, dass der Beitrag von hohen LDL-Cholesterin-Werten zur Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit größer ist als bei der Entwicklung einer pAVK (15).

#### **1.4.5 Geschlecht**

Während historische Studien noch davon ausgehen, dass Männer ein erhöhtes Risiko haben, an einer pAVK zu erkranken, zeigen neuere Studien, dass die Prävalenz bei Frauen zumindest gleich hoch, wenn nicht sogar höher ist (16). Eine Studie von *Song et al*, welche im Jahr 2019 durchgeführt wurde, zeigt beispielsweise, dass die Prävalenz von pAVK bei Frauen bis zum Alter von 65 Jahren in einkommensstarken Ländern im Vergleich zu Männern höher ist. Im Alter von 65 Jahren kommt es zum Ausgleich der Prävalenz zwischen beiden Geschlechtern (17).

#### **1.4.6 Alter**

Die Prävalenz der pAVK betrug laut der National Health and Nutrition Examination Umfrage bei Personen im Alter ab 70 Jahren etwa 15%. Im Vergleich dazu lag die Prävalenz bei Personen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren bei ungefähr 1%. Ab

40 Jahren kann pro Lebensjahrzehnt mit einer Verdoppelung der Prävalenz gerechnet werden. Aufgrund dessen lautet die Empfehlung der American Heart Association (AHA), dass sich Patient:innen im Alter ab 65 Jahren mittels ABI-Messung auf das Vorliegen einer pAVK screenen lassen sollen. Beim Vorliegen von entsprechenden Risikofaktoren soll das Screening auch schon bei jüngeren Erwachsenen durchgeführt werden (3).

## 1.5 Stadieneinteilung

Im deutschsprachigen Raum hat sich überwiegend die Stadieneinteilung nach Fontaine durchgesetzt, wohingegen im angelsächsischen Raum und internationalwissenschaftlich die Rutherford-Klassifikation gebräuchlich ist (4). In dieser Arbeit wird die Stadieneinteilung nach Fontaine angewandt.

### 1.5.1 Stadieneinteilung nach Fontaine

Stadium	Klinisches Bild
I	Asymptomatisch
II a	Gehstrecke über 200 Meter
II b	Gehstrecke unter 200 Meter
III	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän

Tabelle 1: Stadieneinteilung nach Fontaine (1)

### 1.5.2 Rutherford-Klassifikation

Kategorie	Klinisches Bild
0	Asymptomatisch
1	Leichte Claudicatio intermittens
2	Mäßige Claudicatio intermittens
3	Schwere Claudicatio intermittens
4	Ischämischer Ruheschmerz
5	Kleinflächige Nekrose
6	Großflächige Nekrose

Tabelle 2: Rutherford-Klassifikation (18)

## 1.6 Symptomatik

Etwa die Hälfte aller Patient:innen, die an einer pAVK leiden, sind asymptomatisch. In etwa 10 bis 30% der Fälle präsentieren sich die Patient:innen mit einer Claudicatio intermittens. Bei der Claudicatio intermittens handelt es sich um ein typisches Symptom der pAVK, welches sich in Form einer wiederkehrenden Ermüdbarkeit und krampfartigen Beschwerden der betroffenen Gliedmaße äußert. Während dem Gehen kommt es üblicherweise zu Schmerzen im Bereich der betroffenen Extremität, welche nach einigen Minuten in Ruhe wieder verschwinden. 20 bis 40% aller Patient:innen mit pAVK können sich jedoch auch mit einer atypischen Symptomatik präsentieren. Mögliche atypische Symptome sind ein auftretender Schmerz zu Beginn der Ruhe- oder nach einer Belastungsphase. Ebenso können auch belastungsabhängige Schmerzen auftreten, die aufgrund moderater, ertragbarer Schmerzintensität die Patient:innen nicht dazu bringen, die Bewegung abubrechen. In ca. 10% präsentieren sich Patient:innen mit einer kritischen Extremitätenischämie, die sich in Form von Ruheschmerzen, nicht-heilenden Ulzera oder Wunden oder Gangränе äußert und durch eine Atherosklerose bedingt ist. Diese Subgruppe hat eine 5-Jahres-Mortalitätsrate von ca. 50 bis 60% (19).

## 1.7 Pathophysiologie

Aus pathophysiologischer Sicht spielen bei der Entstehung einer pAVK folgende Faktoren eine essenzielle Rolle:

- ein reduzierter Blutfluss,
- eine vaskuläre Dysfunktion,
- ein veränderter Muskelmetabolismus,
- eine beeinträchtigte Angiogenese
- und eine erhöhte Entzündungsaktivität (20).

### 1.7.1 Reduzierter Blutfluss

Der reduzierte Blutfluss entsteht als Folge von Plaques, welche im Rahmen einer Atherosklerose zu einer Stenose oder Okklusion der Arterie führen. Distal der Stenose ist der Blutfluss reduziert. Im Ruhezustand sinken der Gefäßwiderstand und somit der systolische Blutdruck, um die Perfusion der Wadenmuskulatur

aufrechtzuerhalten. Bei Belastung ist dieser Mechanismus allerdings nicht ausreichend, den Blutfluss so weit zu erhöhen, dass der metabolische Sauerstoffbedarf der Wadenmuskulatur gedeckt ist. Die Folge dessen ist eine Muskelischämie, die sich klinisch in Form einer Claudicatio intermittens äußert. Durch repetitive Zyklen von belastungsinduzierter Ischämie gefolgt von einer Reperfusion kommt es zur vermehrten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. Dadurch entsteht ein abnormaler Metabolismus der Myozyten sowie eine beeinträchtigte Funktion der Muskelkontraktilität (10).

### **1.7.2 Vaskuläre Dysfunktion**

In einem gesunden Organismus produzieren Endothelzellen mehrere gefäßerweiternde Substanzen einschließlich Stickstoffmonoxid. Diese gefäßerweiternden Substanzen bringen einige vaskuläre Vorteile mit sich, wie die Hemmung von Blutplättchen, die Verhinderung der Leukozytenadhäsion, die Förderung der Angiogenese und die Reduktion der Proliferation glatter Muskelzellen. Kommt es in Folge einer Endotheldysfunktion zu einer verminderten Stickstoffmonoxid-Produktion, so ist die Steigerung des Blutflusses bei körperlicher Aktivität beeinträchtigt. Zusätzlich kann eine Gefäßdysfunktion die Effekte von Katecholaminen verstärken und somit die Dilatation der Gefäße weiter einschränken. Bei der endothelialen Dysfunktion handelt es sich um eine systemische Störung der Gefäßfunktion (20).

### **1.7.3 Veränderter Muskelmetabolismus**

Durch die repetitiven Zyklen wechselnd zwischen Ischämie und Reperfusion, kommt es zu einer Beeinträchtigung der Wadenmuskulatur. Mittels CT konnte bei Patient:innen mit pAVK eine reduzierte Wadenmuskulatur diagnostiziert werden, welche nicht ausschließlich auf körperliche Inaktivität der betroffenen Personen zurückzuführen ist. Zudem weist die Skelettmuskulatur eine geringere Dichte an Muskelfasern sowie einen höheren Fettgehalt auf. In Muskelbiopsien können außerdem vermehrte Apoptosen der Myozyten und ein reduzierter Gehalt an Typ-I-Fasern beobachtet werden, was sich negativ auf die Leistungsfähigkeit der betroffenen Personen auswirken kann. Die Ischämie führt auch zu einer Nervenschädigung, weshalb bei Patient:innen mit einer schweren pAVK eine Reduktion der Nervenleitgeschwindigkeit beobachtet werden kann.

Die Ursache für den veränderten Muskelmetabolismus liegt in der mitochondrialen Dysfunktion. Sowohl zirkulierende als auch auf muskulärer Ebene vorherrschende Zwischenprodukte der oxidativen Phosphorylierung sind bei Patient:innen mit pAVK erhöht, was auf eine reduzierte mitochondriale Aktivität zurückzuführen ist. Kompensatorisch zeigt sich in der betroffenen Muskulatur eine erhöhte Dichte an Mitochondrien, die allerdings mit verringerter Aktivität, reduzierter ATP-Produktion und erhöhter Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies in Verbindung steht. Diese können die Bioaktivität von Stickstoffmonoxid reduzieren und somit ebenfalls zu einer endothelialen Dysfunktion führen oder diese verstärken. Sowohl die reduzierte Wadenmuskulatur als auch die Reduktion des Fasergehalts der Muskulatur führen zu einer negativen Beeinflussung der Gehfähigkeit und zur Reduktion von funktionellen Parametern (bspw. der Gehstrecke). Es konnte aber bewiesen werden, dass eine tägliche körperliche Betätigung einen positiven Einfluss auf die Wadenmuskulatur hat (20).

#### **1.7.4 Beeinträchtigte Angiogenese und reduzierter mikrozirkulatorischer Blutfluss**

Durch die eingeschränkte Blutversorgung kommt es zur Produktion von Wachstumsfaktoren, welche die Angiogenese regulieren. Zu den wichtigsten Wachstumsfaktoren zählen der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), der Fibroblasten-Wachstumsfaktor, der Hepatozyten-Wachstumsfaktor und der hypoxieinduzierbare Faktor 1-alpha. Zusätzlich können spezifische Zellen aus dem Knochenmark die ischämischen Regionen anvisieren und eine Regeneration der Blutgefäße fördern. Ebenfalls eine Rolle spielen genetische Regulatoren einschließlich der Mikro-RNA. Bei der pAVK kommt es allerdings nur zu einer unzureichenden Angiogenese und Kollateralbildung. Die Gabe von proangiogenen Faktoren sowie zellbasierten Therapien zur Förderung der Durchblutung der Wadenmuskulatur inklusive der Mikrozirkulation ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich und Gegenstand aktueller Forschungen (20).

#### **1.7.5 Gesteigerte Entzündungsaktivität**

Durch die intermittierend auftretende Ischämie der Skelettmuskulatur wird eine lokale Entzündung hervorgerufen. Dies kann die klinische Symptomatik

verschlechtern und zu einer Veränderung im Metabolismus der Muskulatur führen. Bei Personen mit erhöhten systemischen Entzündungsmarkern, wie beispielsweise dem C-reaktiven Protein (CRP) und dem löslichen intrazellulären Adhäsionsmolekül-1 (sICAM-1) besteht ein gesteigertes Risiko, an einer pAVK zu erkranken. Sind Patient:innen bereits an einer pAVK erkrankt, besteht eine Assoziation zwischen erhöhten Entzündungsparametern und einer Progression der arteriellen Stenose, sowie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In bildgebenden Studien konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einer systemischen Entzündungsreaktion und einem höheren Fettgehalt der Wadenmuskulatur sowie einem geringeren Wadenmuskelflächenmaß gezeigt werden. Zudem führen Entzündungen der Blutgefäße zu einer Reduktion der Bioaktivität von Stickstoffmonoxid, wodurch die endotheliale Dysfunktion verstärkt wird. Bei Patient:innen, die sich täglich körperlich betätigen, konnten niedrigere Werte von CRP, IL-6, Fibrinogen und sICAM-1 gemessen werden als bei Patient:innen, die sich nicht täglich körperlich betätigten (20).

## **1.8 Diagnostik**

Die Diagnostik der pAVK setzt sich aus einer ausführlichen Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, der Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (ABI), der Durchführung einer Belastungsuntersuchung sowie bildgebenden Verfahren zusammen (12).

### **1.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung**

Es erfolgt eine zielgerichtete Anamnese mit Fokus auf klinische Symptomatik und mögliche Risikofaktoren. Bei der körperlichen Untersuchung werden eine Inspektion, Palpation und Auskultation durchgeführt. Bei der Inspektion achtet man auf mögliche Veränderungen der Hautfarbe und akrale sowie interdigitale Läsionen. Bei der Palpation werden die Pulse der A. femoralis, A. poplitea und A. tibialis posterior oder A. dorsalis pedis getastet. Liegt eine pAVK vor, so können die Pulse abgeschwächt oder nicht tastbar sein. Zusätzlich ist die Hauttemperatur, welche während der Palpation gefühlt werden kann, ein weiterer wichtiger Parameter. Stenosen können im Rahmen der Auskultation als Strömungsgeräusche hörbar werden (2).

## 1.8.2 ABI

Die Messung des ABI stellt die primäre, nicht-invasive diagnostische Methode zur Erkennung einer pAVK dar. Der ABI ist definiert als der Quotient zwischen dem systolischen Blutdruck am Unterschenkel (A. tibialis posterior oder A. tibialis anterior) und dem systolischen Blutdruck am Oberarm und wird pro Körperhälfte berechnet. Der ABI erreicht bei Patient:innen mit Stenosen über 50% Sensitivitätswerte von 61 bis 73% und Spezifitätswerte von 83 bis 96%. Aufgrund der durchschnittlich geringeren Körpergröße von Frauen, weisen diese im Vergleich zu Männern tendenziell eher niedrigere ABI-Werte auf. Dieser Sachverhalt wurde durch eine Studie, durchgeführt von *Aboyans et al* im Jahr 2007, untersucht, welche zeigen konnte, dass gesunde Frauen durchschnittlich einen um 0,017 niedrigeren ABI als Männer haben (21). Als Grenzwert zur Diagnose einer pAVK wird allerdings trotzdem geschlechtsunabhängig ein ABI von kleiner 0,9 definiert. Liegt der ABI unter 0,5 spricht man von einer schweren pAVK (2). Ein ABI, der sich bei Werten zwischen 0,9 und 1,0 bewegt, wird als grenzwertig bezeichnet (sog. „Borderline ABI“). Eine im Jahr 2022 durchgeführte Studie von *Peltonen et al* konnte nachweisen, dass bei einem Borderline-ABI zwischen 0,9 und 0,99 im Vergleich zu physiologischen ABI-Werten zwischen 1 und 1,29 sowohl eine erhöhte Gesamtmortalität als auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität vorliegt (22). Kombiniert man den ABI in Ruhe mit dem ABI nach körperlicher Belastung (z.B. nach einem Laufbandtest), kann die Sensitivität zur Erkennung von Patient:innen mit pAVK erhöht werden. Obwohl es bis zum jetzigen Zeitpunkt keine standardisierten Kriterien für „Postexercise-ABI-Werte“ gibt, kann bei einem ABI unter 0,9, einem Abfall des ABI-Wertes um über 20% oder einem Abfall des Knöcheldrucks um über 30 mmHg nach körperlicher Belastung eine pAVK diagnostiziert werden.

Bei Patient:innen, die an einem Diabetes mellitus oder an einer chronischen Nierenerkrankung leiden, kann der ABI aufgrund von versteiften Arterien im Bereich des Knöchels im Rahmen von Arterienverkalkungen, fälschlicherweise erhöht sein. In diesen Fällen ist die Anwendung des Zehen-Arm-Index (TBI) empfohlen, da die Digitalarterien nur selten von einer Mediasklerose betroffen sind (2). Der TBI ist definiert als der Quotient zwischen dem systolischen Blutdruck des Zehs und des

Arms. TBI-Werte  $\leq 0,70$  werden in der Regel zur Diagnose einer pAVK akzeptiert. Alternativ oder zusätzlich können auch das Doppler-Flussmuster sowie die Geschwindigkeit des Blutflusses in den Tibialarterien untersucht werden. Eine Studie hat gezeigt, dass dadurch zusätzliche 20% an Patient:innen identifiziert werden können, welche im Rahmen der ABI-Messung nicht erfassbar wären (12). Es besteht eine Korrelation zwischen dem ABI und der kardiovaskulären Prognose. In Studien konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit einem niedrigen ABI oder einem ABI über 1,4 die höchste Rate an kardiovaskulären Ereignissen aufweisen (2).

### **1.8.3 Belastungsuntersuchung**

Eine Belastungsuntersuchung dient der Objektivierung der schmerzfreien und maximalen Wegstrecke, der Demaskierung einer pAVK, welche in Ruhe gut kompensiert ist, sowie der Unterscheidung zwischen einer Claudicatio intermittens und einer Claudicatio spinalis. Die Claudicatio spinalis ist die Folge einer Spinalkanalstenose der Lendenwirbelsäule. Die klinische Symptomatik entsteht durch eine kompressionsbedingte Nervenreizung im Bereich der Cauda equina (2). Die Belastungsuntersuchung wird am Laufband unter standardisierten Bedingungen mit einer Geschwindigkeit von 3,2 km/h und einer Steigung von 10 bis 12% durchgeführt. Vor und nach der Untersuchung erfolgt eine Bestimmung des ABI (Ruhe- und Postexercise-ABI). Ist eine Durchführung der Belastungsuntersuchung am Laufband nicht möglich, kann alternativ eine Oszillographie vor und nach der Durchführung von Kniebeugen als Hinweis für eine proximale pAVK und vor und nach einem Zehenstand als Hinweis für eine distale pAVK durchgeführt werden.

### **1.8.4 Bildgebung**

Als bildgebende Verfahren stehen eine Sonographie, eine Magnetresonanz(MR)-Angiographie, eine computertomographische Angiographie oder eine Katheterbasierte Angiographie zur Auswahl.

Aufgrund der mittlerweile fast ubiquitären Verfügbarkeit und Patientensicherheit ist die Sonographie die diagnostische Methode erster Wahl. Da die Untersuchung von einigen Faktoren, wie dem/r Anwender:in, kalzifizierten Arterien und der Lage der

Gefäße abhängig ist, kann keine allgemeine Aussage zur Spezifität und Sensitivität getroffen werden. Üblicherweise können die A. femoralis und die A. poplitea aufgrund deren Lage gut beurteilt werden. Die Beurteilung der Aorta und der A. iliaca kann aufgrund des Körperhabitus oder aufgrund von Darmgasen teils nur eingeschränkt oder unmöglich sein. Zudem wird der Ultraschall häufig als Verlaufskontrolle nach einem endovaskulären oder chirurgischen Eingriff verwendet (12).

Kann bereits mittels Bestimmung des ABI und der farbkodierten Duplexsonographie die Diagnose einer pAVK gestellt werden und sind die diagnostischen Informationen zur Therapieplanung ausreichend, so ist keine weitere Untersuchung notwendig. Liefert die farbkodierte Duplexsonographie allerdings keinen eindeutigen Befund oder werden zur Therapieplanung weitere Informationen benötigt, dann ist eine MR- oder CT-Angiographie indiziert. Sowohl die MR-Angiographie als auch die CT-Angiographie weisen eine Sensitivität und Spezifität von 90 bis 100% auf. Die Vorteile der MR-Angiographie sind:

- keine Verwendung von ionisierender Strahlung,
- keine maßgebliche Beeinträchtigung der Beurteilbarkeit der Bildgebung durch kalzifizierte Arterien
- und keine Verabreichung von jodhaltigem Kontrastmittel.

Haben Patient:innen eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von unter 30 ml/min, so ermöglichen spezielle MR-Sequenzen eine Gefäßdarstellung auch ohne den Einsatz von Kontrastmittel. Die Nachteile liegen in der langen Untersuchungszeit, der geringen Verfügbarkeit und den möglichen Artefakten durch Metalle wie zum Beispiel Stents in Koronargefäßen oder Herzschrittmachern.

Im Vergleich dazu kommen bei der CT-Angiographie ionisierende Strahlung und jodhaltiges Kontrastmittel zur Anwendung, was bei Patient:innen mit Erkrankungen der Schilddrüse eine Kontraindikation darstellen kann. Die Vorteile liegen dabei in der kurzen Untersuchungsdauer, einer exakten Ortsauflösung und in der Detektion therapierelevanter Begleiterkrankungen, welche die Symptome einer pAVK vortäuschen können (4).

Die digitale Subtraktionsangiographie stellt weiterhin den Goldstandard in der Diagnose und Therapieplanung der pAVK dar. Dabei handelt es sich um ein invasives Verfahren, bei dem mittels Katheter eine intravasale Kontrastmittelgabe erfolgt und eine nahezu selektive Darstellung der Gefäße ermöglicht. Die Vorteile des Verfahrens sind, dass während der Untersuchung Interventionen, wie beispielsweise eine Ballondilatation oder das Einsetzen eines Stents, möglich sind und diese Untersuchungsmethode die höchste Auflösung mit sich bringt. Die Nachteile des Verfahrens sind die Invasivität und der Einsatz von Röntgenstrahlung sowie jodhaltigem Kontrastmittel (23).

Sind Patient:innen auf Kontrastmittel allergisch oder leiden an einer schweren, chronischen Niereninsuffizienz, besteht die Möglichkeit der Durchführung einer Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>)-Angiographie. Dabei wird anstelle eines Kontrastmittels das Gas Kohlendioxid verwendet. Da die Bildleistung nach distal dabei allerdings stark abnimmt, können mit dieser Methode vor allem die Arterien im Bereich des Beckens und Oberschenkels untersucht und beurteilt werden (23).

## **1.9 Therapie**

Die Therapie der pAVK wird stadiengerecht durchgeführt und kann konservativ und interventionell erfolgen.

### **1.9.1 Konservative Therapie zur Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren**

- **Rauchen**

Da Rauchen den erheblichsten Risikofaktor für die Entwicklung und Progression der pAVK darstellt, ist in allen Stadien ein Rauchstopp und Nikotinverzicht zu empfehlen und dringend erforderlich. Es besteht ein nachgewiesener Zusammenhang zwischen der Anzahl an Pack Years (Anzahl der Jahre, in denen pro Tag eine Zigarettenpackung geraucht wurde) und der Rate an Amputationen, dem Schweregrad der Erkrankung und der Mortalität. Deshalb wird Raucher:innen, die an einer pAVK leiden, ein multimodales Konzept bestehend aus ärztlicher Versorgung, Gruppentherapie und Nikotinersatzprodukten angeboten (4).

- **Statine**

Zur Unterstützung der Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren ist bereits ab Stadium I die Einleitung einer medikamentösen Therapie mit Statinen und Antihypertensiva bei arterieller Hypertonie indiziert (24). In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Patient:innen durch die Einnahme von Statinen (Atorvastatin) im Vergleich zu Patient:innen ohne Statin-Einnahme ungünstige, die Gliedmaßen betreffende Ereignisse wie zum Beispiel Verschlechterung der klinischen Symptomatik oder ischämisch-bedingte Amputationen um 18% reduziert werden konnten (25). Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos über einen Zeitraum von 10 Jahren hat die European Society of Cardiology (ESC) das sog. Systematic-Coronary-Risk-Estimation (SCORE)-System eingeführt, welches mithilfe von Daten aus 12 europäischen Kohortenstudien entwickelt wurde. Dieses System kann bei Personen ab 40 Jahren angewandt werden, die an keiner kardiovaskulären Krankheit, Diabetes mellitus oder chronischer Nierenerkrankung leiden und bei denen keine sehr hohen individuellen Risikofaktoren vorliegen. Folgende Parameter werden zur Berechnung herangezogen: Geschlecht, Alter, Raucherstatus, systolischer arterieller Blutdruck und Nicht-HDL-Gesamtcholesterin. Mittlerweile wird durch die ESC-Leitlinien allerdings die Verwendung des SCORE2-Systems empfohlen, welches 2021 entwickelt wurde. Datengrundlage dafür sind 45 europäische Studien mit über 600.000 Teilnehmer:innen. Durch dieses System wird nun im Unterschied zum SCORE-System das Risiko für tödliche sowie nicht-tödliche Ereignisse in den nächsten 10 Jahren angegeben. Zusätzlich gibt es das SCORE2-OP-System, welches speziell für ältere Personen (OP = older persons) entwickelt wurde und ab dem 70. Lebensjahr verwendet werden soll (26).

Die LDL-Cholesterin-Zielwerte sind abhängig vom Risikoprofil der Patient:innen und lauten wie folgt:

<b>Risikoklasse</b>	<b>Kriterien</b>	<b>Therapieziel</b>
---------------------	------------------	---------------------

<b>Extremes Risiko</b>	LDL-Zielwert <40 mg/dl	Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 2 Jahren nach Indexereignis trotz Therapie mit Statin in maximal tolerierter Dosis
<b>Sehr hohes Risiko</b>	LDL-Zielwert ≥50% Senkung des Ausgangswerts und <55 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch oder Bildgebung)</li> <li>- Diabetes mellitus mit Endorganschäden oder ≥ 3 Hauptrisikofaktoren oder Typ-1-Diabetes &gt; 20 Jahre</li> <li>- GFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Familiäre Hypercholesterinämie mit mindestens 1 prominenten Risikofaktor</li> <li>- SCORE-Risiko ≥ 10%</li> </ul>
<b>Hohes Risiko</b>	LDL-Zielwert ≥50% Senkung des Ausgangswerts und <70 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ein prominenter Risikofaktor (LDL-Cholesterin &gt; 4,9 mmol/l, RR &gt; 180/110 mmHg)</li> <li>- Familiäre Hypercholesterinämie ohne weiteren Risikofaktor</li> <li>- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ohne Endorganschaden seit ≥ 10 Jahren oder mit zusätzlichem Risikofaktor</li> <li>- GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- SCORE-Risiko ≥ 5 bis &lt; 10%</li> </ul>
<b>Moderates Risiko</b>	LDL-Zielwert <100 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes mellitus &lt; 10 Jahre bei jungen Patienten (Typ 1 &lt;35 Jahren, Typ 2 &lt;50 Jahren) ohne weiteren Risikofaktor</li> <li>- SCORE-Risiko ≥ 1 bis &lt; 5%</li> </ul>
<b>Niedriges Risiko</b>	LDL-Zielwert <116 mg/dl	SCORE-Risiko < 1%

Tabelle 3: Risikoklassifizierung und LDL-Zielwerte lt. ESC-Guideline 2019 (27)

Kann der LDL-Cholesterin-Zielwert durch die Gabe von hochdosierten Statinen nicht erreicht werden, soll als Zweitlinientherapie zusätzlich Ezetimib verschrieben werden. Ezetimib vermindert die Aufnahme von

Cholesterin und Phytosterinen aus dem Darm, indem es das Niemann-Pick C1-like Protein 1 inhibiert. Fettlösliche Vitamine können trotzdem unverändert aufgenommen werden. Falls mit dieser Dualtherapie der LDL-Cholesterin-Zielwert immer noch nicht erreicht werden kann, ist der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren indiziert. Dabei handelt es sich um monoklonale Antikörper, die das Protein PCSK 9 extrazellulär binden. Die Aufgabe des Proteins PCSK 9 ist die Markierung von LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche, die folglich intrazellulär abgebaut werden. Ist das Protein allerdings durch den monoklonalen Antikörper gebunden, kann es keine LDL-Rezeptoren zum Abbau markieren und konsekutiv besteht eine höhere Dichte an LDL-Rezeptoren an den Zelloberflächen, die LDL nach intrazellulär aufnehmen. Dadurch kann die LDL-Konzentration zusätzlich zu Statinen und/oder Ezetimib um ca. 60% reduziert werden (28).

Zudem sollte mindestens einmal im Leben jedes Erwachsenen die Bestimmung von Lipoprotein(a) (Lp(a)) in Erwägung gezogen werden, da Personen mit hohen Lp(a)-Spiegeln von über 180 mg/dl ein hohes Lebenszeitrisiko für das Auftreten einer atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankung haben (27).

Für Patient:innen, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil oder eine Unverträglichkeit gegenüber Statine besitzen bzw. diese aus anderen Gründen nicht einnehmen wollen, stellt die Bempedoinsäure ein neues Behandlungskonzept dar. Das Ergebnis der CLEAR Outcome-Studie von *Nissen et al* aus dem Jahr 2023 zeigte, dass durch die Therapie mit Bempedoinsäure der mittlere LDL-Cholesterin-Wert von 139,0 mg/dl nach 6 Monaten um 29,2 mg/dl (-21,1%) gesenkt werden konnte. Ebenso konnte bei der Verumgruppe ein signifikant selteneres Auftreten von schweren kardiovaskulären Ereignissen (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall oder Koronarrevaskularisierung) im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Insgesamt wurden 13.970 Patient:innen in das Studienkollektiv eingeschlossen. Von den Patient:innen nahmen 22,7% Statine in sehr niedriger Dosierung und 11,5% Ezetimib ein. Das Durchschnittsalter der Patient:innen war 65,5 Jahre. Die

Conclusio der CLEAR Outcome-Studie war, dass Statin-intolerante Patient:innen unter der Therapie mit Bempedoinsäure, teils auch in Kombination mit Ezetimib, ein geringeres Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse hatten (29).

- **Antihypertensiva**

Durch den Einsatz von ACE-Hemmern kann einerseits die endotheliale Gefäßfunktion verbessert werden. Andererseits ist das Risiko an einem Herzinfarkt, einem Schlaganfall oder einer Herzinsuffizienz zu erkranken, reduziert (30). Zusätzlich zeigen ACE-Hemmer einen positiven Einfluss auf den ABI und die maximale Gehstrecke (31). Der Zielblutdruck liegt bei systolisch weniger als 140 mmHg und bei diastolisch weniger als 90 mmHg.

- **Antidiabetika**

Beim Vorliegen eines Diabetes mellitus muss eine Einstellung des Blutzucker-Spiegels erfolgen. Das orale Antidiabetikum erster Wahl ist Metformin. Kann damit der Ziel-HbA<sub>1c</sub>-Wert von weniger als 7% nicht erreicht werden, soll die antidiabetische Therapie um ein orales Antidiabetikum aus der Klasse der Sulfonylharnstoffe, Dipeptylpeptidase-4-Inhibitoren oder Glukosidasen erweitert werden. Eine Alternative dazu stellen die SGLT-2-Inhibitoren dar. Unter der Therapie mit dem SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin wurde in der CANVAS-Studie, die von *Neal et al* im Zeitraum zwischen 2009 und 2017 durchgeführt wurde, allerdings einmalig eine Assoziation zu einem erhöhten Amputationsrisiko der unteren Extremität aufgezeigt, weshalb unter der Therapie eines Diabetes mellitus mit Canagliflozin zur besonderen Vorsicht geraten wird (32). Dieser Endpunkt konnte in keiner der folgenden Studien reproduziert werden. Zudem konnte unter Therapie mit anderen SGLT-2-Inhibitoren, wie beispielsweise Dapagliflozin und Empagliflozin zu keinem Zeitpunkt ein erhöhtes Amputationsrisiko der unteren Extremitäten beobachtet werden (33).

Bei älteren Patient:innen mit einer reduzierten Lebenserwartung und fortgeschrittenen vaskulären Komplikationen können auch HbA<sub>1c</sub>-Werte bis 8% toleriert werden (34).

- **Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien**

Ab dem Stadium II soll eine antithrombozytäre Therapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel etabliert werden. Im Rahmen des CLIPS-Trials, einer randomisiert-kontrollierten Studie, konnte nachgewiesen werden, dass die Einnahme von Acetylsalicylsäure in niedriger Dosis (100 mg) die Inzidenz von vaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo um 26% reduziert (35). Bei asymptomatischen Patient:innen mit pAVK kann die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern erwogen werden. Bei Patient:innen mit pAVK ohne andere Indikation soll keine orale Antikoagulation zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen durchgeführt werden (36).

- **Gabe von Vasodilatoren**

Wenn Patient:innen im Stadium II an einer stark eingeschränkten Lebensqualität mit einer maximalen Gehstrecke unter 200 Meter leiden, ein strukturiertes Gehtraining nur eingeschränkt oder nicht möglich ist und eine arterielle Revaskularisation kontraindiziert ist, kann die Gabe von Cilostazol erwogen werden. Cilostazol hemmt das Enzym Phosphodiesterase-3, wodurch die cAMP-Konzentration steigt und eine Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie eine Vasodilatation die Folgen sind. Zusätzlich wird die Sekretion von Plättchenwachstumsfaktor und Plättchenfaktor 4 gehemmt. Eine multizentrische Studie, die die Wirksamkeit von Cilostazol untersucht hat, konnte nachweisen, dass durch die Einnahme eine signifikante Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke und eine Senkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks erreicht werden kann. Allerdings trat bei Patient:innen unter Cilostazol-Therapie gehäuft eine klinisch relevante Herzinsuffizienz auf, weshalb das Medikament hierorts nicht zugelassen ist. Die Studie wurde 2022 durch *Katsiki et al* durchgeführt (37).

### **1.9.2 Konservative Therapie bei Claudicatio intermittens**

Im Stadium I und II soll ein strukturiertes Gehtraining unter Anleitung eines Gefäßsporttrainers durchgeführt werden. Das Gehtraining soll dabei so lange ausgeführt werden, bis die typische Symptomatik der Claudicatio intermittens auftritt. Danach findet eine kurze Ruhepause statt, bis der Schmerz nachlässt. Sind Patient:innen nicht dazu bereit, wiederholt Schmerzepisoden zu ertragen, kann das Gehtraining auch so erfolgen, dass keine oder nur milde Beschwerden hervorgerufen werden (24). Das Behandlungsziel ist eine Verlängerung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke durch gesteigerte Muskelperfusion der Beine und Bildung von arteriellen Kollateralkreisläufen zur Kompensation der reduzierten arteriellen Perfusion. Beim Vorliegen einer kritischen Extremitätenischämie (Stadium III oder IV) ist ein strukturiertes Gehtraining kontraindiziert. In diesen Fällen sollen unmittelbar lumeneröffnende Verfahren eingesetzt werden, um eine Amputation der betroffenen Gliedmaße zu vermeiden (34).

### **1.9.3 Revaskularisation**

Invasive Therapien sind bis auf einige Ausnahmen unabhängig von hämodynamischen oder bildgebenden Befunden nur bei Patient:innen mit Symptomen als Folge der pAVK indiziert (38). Bei Patient:innen, die an Diabetes mellitus, Polyneuropathie oder einer Dreigefäßerkrankung mit hämodynamisch kritischer Perfusion unterhalb des Knies leiden, kann allerdings bereits im asymptomatischen Stadium eine Intervention in Betracht gezogen werden, da ein hohes Risiko für einen größeren Gewebsverlust oder eine Amputation besteht. Auch bei Patient:innen mit einer schweren Instent-Restenose oder Bypass-Stenose kann bereits im Stadium I eine frühzeitige Wiederholungsintervention zur Verhinderung einer vollständigen Reokklusion indiziert sein (39). Über 5 Jahre gesehen entwickeln nur ca. 10 bis 15% aller Patient:innen mit Claudicatio intermittens eine kritische Extremitätenischämie (CLI). Das primäre Behandlungsziel einer Intervention bei Patient:innen mit pAVK ist deshalb vor allem die Verbesserung der Symptomatik und der funktionalen Leistungsfähigkeit sowie die Steigerung der Lebensqualität. Kann dieses Behandlungsziel durch konservative Maßnahmen wie einer Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren und strukturiertes Gehtraining

erreicht werden, ist keine Intervention notwendig. Besteht bei Patient:innen mit Claudicatio intermittens allerdings trotz der konservativen Maßnahmen eine starke Einschränkung der Lebensqualität, kann eine Revaskularisation im Stadium II erwogen werden. Liegt eine kritische Extremitätenischämie, die das Stadium III und IV umfasst vor, besteht eine absolute Indikation zur Revaskularisation (36).

Die Revaskularisation kann endovaskulär oder operativ durchgeführt werden. Das optimale Verfahren ist individuell und abhängig vom Patientenrisiko, der klinischen Symptomatik, dem Schweregrad der Extremitätenischämie und -bedrohung sowie der Gefäßanatomie. Da endovaskuläre Revaskularisationen mit einer niedrigeren Morbidität, Mortalität und Invasivität einhergehen, soll insofern die Möglichkeit besteht, ein endovaskuläres Verfahren angewandt werden (4). Das Standardverfahren bei der endovaskulären Revaskularisation ist die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit Ballondilatation und eventueller Einlage eines Stents.

Als operatives Verfahren stehen eine Thrombendarteriektomie (TEA) mit oder ohne Patchplastik, der Einsatz eines Interponats, eine Bypass-Operation oder als Ultima Ratio eine Amputation zur Auswahl.

Die TEA kombiniert die Thrombektomie, die Entfernung des Thrombus, mit der Endarteriektomie, der Entfernung von arteriosklerotischen Plaques im Bereich der Intima und kann offen, halb geschlossen oder geschlossen durchgeführt werden. Ein Interponat wird vor allem dann eingesetzt, wenn die Arterie traumatisch verletzt wird oder die Adventitia zum Beispiel nach einer vorangegangenen TEA zu stark ausgedünnt ist. Es wird der betroffene Gefäßabschnitt entfernt und ein autologes oder synthetisches Interponat eingesetzt. Als autologes Interponat wird üblicherweise ein Venensegment der V. saphena magna verwendet und das synthetische Interponat wird üblicherweise aus Materialien wie Dacron oder Polytetrafluorethylen (PTFE) hergestellt.

Bei der Bypass-Operation wird eine Umgehung der stenosierten oder okkludierten Arterie geschaffen. Das Bypass-Material kann wie das Material für das Interponat autolog oder synthetisch sein.

Etwa 35% aller pAVK betroffenen Patient:innen leiden an einem Beckentyp mit Stenosierung im Bereich der Aorta abdominalis und der Aa. iliacae. Die Gefäße haben durchschnittlich einen Gefäßdurchmesser von 6 bis 10 mm und sind durch einen hohen Blutfluss gekennzeichnet. Die Mehrzahl dieser Patient:innen kann erfolgreich durch eine endovaskuläre Intervention mittels Zugang über die A. femoralis therapiert werden. Dadurch kann auch auf lange Sicht eine gute Durchlässigkeit der Arterien erreicht werden. Fokale Läsionen werden durch eine Ballondilatation aufgedehnt und selektiv gestentet. Überwiegend können die meisten aortoiliakalen Stenosen aber durch primäres Stenting behandelt werden. Chirurgische Verfahren sind vor allem für umfangreiche Verschlüsse, Gefäße mit kleinerem Durchmesser, stark verkalkte Arterien oder nach erfolglosen endovaskulären Interventionen vorbehalten (40).

Die pAVK vom Oberschenkeltyp betrifft etwa 50% aller Patient:innen und geht mit einer Stenosierung im Bereich der Aa. femorales oder der Aa. popliteae einher. Patient:innen mit femoropoplitealen Stenosen werden überwiegend mit einer endovaskulären Intervention therapiert. Diese Tatsache ist vor allem durch die in letzter Zeit erzielten Fortschritte, wie beispielsweise der Einführung von medikamentenfreisetzungsfähigen Stents und Ballons, begründet. Beim Vorliegen von Stenosen mittlerer und großer Länge soll eine primäre Stentangioplastie mit Nitinolstents gegenüber einer Ballonangioplastie mit sekundärer Stentimplantation bevorzugt werden (4). Nitinol ist eine Legierung aus Nickel und Titan. Das Metall hat die Fähigkeit, sich nach Expansion durch Körperwärme oder andere äußere Einflüsse wieder zu seiner vorher festgelegten Form zurückzukehren und sich dadurch optimal an die Gefäßstruktur anzupassen. Operative Verfahren sind nach erfolglosen endovaskulären Interventionen und bei langstreckigen Verschlüssen, vertretbarem OP-Risiko, einer Lebenserwartung von über 2 Jahren und einer geeigneten autologen Spendervene indiziert. Es wird häufig eine TEA mit Patchplastik durchgeführt. Endovaskuläre Revaskularisationen sind bei Läsionen im Bereich der Femoralisgabel nur in Ausnahmefällen die Therapie der Wahl (39).

In ca. 15% der Fälle liegt eine pAVK vom Unterschenkeltyp mit einer Stenosierung der Gefäße distal der Aa. popliteae vor. Es sind vor allem die Aa. tibiales anteriores

oder die Aa. tibiales posteriores betroffen. Auch hier ist die endovaskuläre Revaskularisation die empfohlene Therapie der Wahl. Bei komplexen und langstreckigen Verschlüssen, nach erfolglosen interventionellen Revaskularisationen oder weiterhin bestehenden Symptomen, kann ab dem Stadium III und beim Vorhandensein einer geeigneten autologen Spendervene aber auch eine operative Revaskularisation vorrangig erwogen werden.

## **1.10 Prognose**

Die getABI-Studie konnte im Jahr 2009 nachweisen, dass sowohl asymptomatische als auch symptomatische Patient:innen mit pAVK ein signifikant erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse sowie eine höhere Gesamtmortalität haben. Bemerkenswert dabei ist, dass das Mortalitätsrisiko bei asymptomatischen und symptomatischen Patient:innen ähnlich hoch ist (41). Der weitere Krankheitsverlauf bei Patient:innen mit Claudicatio intermittens wird zusätzlich zur pAVK vor allem durch zerebrale und kardiale Ereignisse bestimmt. Die 4-Jahres-Ereignisrate bei Patient:innen liegt für die Sterblichkeit bei 19%, für ischämische Insulte bei 5% und für überlebte Herzinfarkte bei 7%. Das Risiko für eine kritische Extremitätenischämie liegt im Vergleich dazu bei 4% (42). Leiden Patient:innen mit pAVK bereits an einer kritischen Extremitätenischämie im Stadium III oder IV konnte in einem französischen Register (COPART), welches 940 Personen umfasste, eine 1-Jahresmortalität von 23,1% im Vergleich zu 5,7% bei stabiler Claudicatio intermittens aufgezeigt werden (43).

## 2. Aktueller Forschungsstand

In den USA wurde im Jahr 2007 eine Studie zum Wissensstand der Bevölkerung hinsichtlich der pAVK durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 2.501 erwachsene Personen im Alter ab 50 Jahren befragt. Aus dieser Studie ging hervor, dass das Wissen über die Krankheit der pAVK in der Gesellschaft sehr gering ist. Besonders in Bezug auf die Definition der Krankheit, deren Risikofaktoren, die klinische Symptomatik und das Amputationsrisiko herrschten erhebliche Wissenslücken. Darüber hinaus konnte ein fehlendes Bewusstsein dafür festgestellt werden, dass die Krankheit mit einem erhöhten Herzinfarkt- oder Schlaganfallrisiko einhergeht, obwohl die Erkrankung im Vergleich zur koronaren oder zerebrovaskulären Atherosklerose eine signifikante Übersterblichkeit aufweist (44).

Als prognostische Parameter hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patient:innen mit pAVK wurden in Studien unter anderem bereits der ABI, bestimmte Biomarker und Entzündungsparameter sowie Blutbild-Parameter untersucht. Aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zu den genannten prognostischen Parametern werden im folgenden Abschnitt beleuchtet.

### 2.1 ABI

Aufgrund unzureichender Evidenz kam die US Preventive Services Task Force (USPSTF) im Jahr 2018 zum Schluss, dass zum damaligen Zeitpunkt keine Aussage über einen möglichen Nutzen oder Schaden einer ABI-Messung als Screening auf das Vorliegen einer pAVK getroffen werden konnte (45). Ebenfalls lautete die Empfehlungen der Leitlinie der AHA und des American College of Cardiology (ACC) von 2016, dass bei Patient:innen ohne erhöhtem Risiko für eine pAVK kein routinemäßiges ABI-Screening empfohlen ist (36). Das CORE-Thailand-Register, eine prospektive, multizentrische Studie, welche 2023 mit einem Studienkollektiv von 4.332 thailändische Personen mit hohem atherosklerotischem Risiko durchgeführt wurde, konnte einen Zusammenhang zwischen einem ABI von  $<0,9$  und kardiovaskulären Ereignissen aufzeigen. Der ABI wurde daher in das sog. Pool Cohort Equation Risk Model, welches durch das ACC und die AHA entwickelt wurde, integriert. Anhand dieses Modells kann das 10-Jahres-Risiko für das Auftreten des ersten atherosklerotischen, kardiovaskulären Events abgeschätzt

werden. Obwohl der ABI als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen identifiziert wurde, konnte durch die Eingliederung in das Modell keine Verbesserung in der Risikoklassifizierung der Patient:innen erreicht werden. Daher ist die routinemäßige Bestimmung des ABI bei Personen mit mehrfachen atherosklerotischen Risikofaktoren nicht kosteneffektiv und nicht routinemäßig empfohlen (46). Zudem liegt bis zum jetzigen Zeitpunkt keine randomisiert-kontrollierte Studie zu diesem Thema vor. Die genannten Studien beziehen sich ausschließlich auf Personen, bei denen keine pAVK diagnostiziert wurde. In der Literatur konnten keine ähnlichen Studien gefunden werden, die den ABI als prognostischen Parameter bei bereits diagnostizierter pAVK im Stadium II nach Fontaine untersucht haben.

## **2.2 Biomarker und Entzündungsparameter**

Ein Review, welches im Jahr 2015 von *Vlachopoulos et al* durchgeführt wurde, untersuchte unter anderem die Rolle von vaskulären Biomarkern in der Primär- und Sekundärprävention. Dabei wurde das High-sensitivity CRP (hsCRP) als einziger vaskulärer Biomarker identifiziert, welcher bereits in einer Vielzahl von Studien untersucht wurde und im Rahmen der Risikostratifizierung eine klinische Anwendung findet. Allerdings handelt es sich beim hsCRP um ein Akut-Phase-Protein, weshalb der Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht spezifisch ist. Zudem ist unklar, ob zwischen erhöhten hsCRP-Werten und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ein kausaler Zusammenhang besteht oder ob es sich dabei um ein Epiphänomen handelt. Daher sollen hsCRP-Spiegel laut den aktuellen ESC-Leitlinien nur bei Patient:innen mit einem ungewöhnlichen oder moderaten Risikoprofil, zur verfeinerten Risikostratifizierung, verwendet werden (Klasse IIb/ B-Empfehlung). Bei asymptomatischen Personen mit niedrigem oder hohem Risiko ist keine routinemäßige Bestimmung des hsCRP-Spiegels empfohlen (Klasse III/B-Empfehlung). Sind Patient:innen an einer Dyslipidämie erkrankt, ist es nicht empfohlen den hsCRP-Spiegel als sekundäres Therapieziel für alle betroffenen Personen zu messen (47).

Eine rezentere, im Jahr 2022 durchgeführte Studie von *Saenz-Pipaon et al* untersuchte den Sachverhalt, ob die Entzündungsmarker Lipocalin-2 und Calprotectin mit einem erhöhten Risiko für Tod, Amputation oder andere Ereignisse

der unteren Extremität bei symptomatischer und frühzeitig diagnostizierter pAVK in Verbindung stehen. Das Studienkollektiv setzte sich aus 2 Kohorten zusammen. In einer dieser Kohorten befanden sich Personen, die bereits an einer symptomatischen pAVK (CHN-Kohorte) erkrankt waren. Die andere Kohorte setzte sich aus Personen zusammen, die sich in einem Frühstadium der pAVK (VIVA-Kohorte) befanden. Sowohl bei Patient:innen der CHN- als auch der VIVA-Kohorte konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten Lipocalin-2- und Calprotectin-Werten und dem Tod oder einer Amputation nachgewiesen werden. Die beiden Kohorten hatten ein ähnlich hohes Risiko. Daher lautete die Empfehlung, die beiden Entzündungsparametern als prognostische Parameter, sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Patient:innen mit pAVK, zu verwenden. Es wird jedoch darauf verwiesen, dass unbedingt weitere prospektive Studien notwendig sind, um den Sachverhalt zu bestätigen (48).

### **2.3 Blutbild-Parameter**

Eine prospektive Studie von *Demirtas et al* aus dem Jahr 2014 untersuchte, ob zwischen Blutbild-Parametern und dem Schweregrad der pAVK nach Fontaine-Stadien ein Zusammenhang besteht. Im Blutbild wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR),
- das mittlere Thrombozytenvolumen (MPV) und
- die Erythrozytenverteilungsbreite (RDW).

Das Studienkollektiv umfasste 82 Personen. Als Ergebnis kam zum Vorschein, dass sowohl das MPV als auch die RDW mit dem Schweregrad der pAVK korrelieren. Für das NLR konnte der Effekt nicht nachgewiesen werden. Da die Bestimmung dieser Parameter kostengünstig ist, könnte die regelmäßige Bestimmung des MPV und der RDW im Blutbild bei der Risikostratifizierung von Patient:innen mit pAVK hilfreich sein und zusätzliche Informationen über das Fortschreiten der Erkrankung liefern. Diese Studie stellte allerdings die erste Untersuchung dieses Sachverhalts dar, wodurch weitere Forschungsarbeiten notwendig sind (49).

### 3. Forschungsziele

Grundsätzlich handelt es sich bei der pAVK um eine weit verbreitete Krankheit, deren Prävalenz sukzessive steigend ist. Dabei ist das Bewusstsein sowie der Wissensstand der Bevölkerung über die Krankheit sehr spärlich. Bis zum jetzigen Zeitpunkt konnte kein prognostischer Parameter identifiziert werden, mit Hilfe dessen bei bereits erkrankten und an einer Claudicatio intermittens leidenden Patient:innen, eine Aussage über die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität getroffen werden konnte. Aufgrund dessen richtet sich das Ziel dieser Arbeit auf die Identifikation von prognostischen Parametern bei Patient:innen mit symptomatischer pAVK. Dadurch sollen Patient:innen herausgefiltert werden, die ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen. Der Fokus ist dabei auf die arterielle Gefäßsteifigkeit gerichtet, die durch den Augmentationsindex der Aorta und die Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit gemessen wird. Es werden aber auch anthropometrische Parameter sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren untersucht.

Die **primäre Nullhypothese** definiert sich daher folgendermaßen:

Zwischen der Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulären Ereignissen bei Patient:innen mit pAVK liegt kein Zusammenhang vor.

Die **primäre Alternativhypothese** dazu lautet:

Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Gefäßsteifigkeit und den kardiovaskulären Ereignissen bei Patient:innen mit pAVK.

Als **sekundäre Nullhypothese** wird folgendes angenommen:

Zwischen anthropometrischen Parametern und kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patient:innen mit pAVK gibt es keinen Zusammenhang zu kardiovaskulären Ereignissen.

Die **sekundäre Alternativhypothese** dazu lautet:

Bei Patient:innen mit einer pAVK kann ein Zusammenhang zwischen anthropometrischen Parametern und kardiovaskulären Risikofaktoren zu kardiovaskulären Ereignissen festgestellt werden.

Daher lässt sich folgende **Forschungsfrage** ableiten:

Sind Patient:innen mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit und Claudicatio intermittens von einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität betroffen?

Der Innovationsgehalt dieser Analyse richtet sich auf die Evaluierung der Gefäßsteifigkeit als prognostischen Parameter für das kardiovaskuläre Risiko bei Patient:innen mit symptomatischer pAVK. Sollte im Rahmen dieser Arbeit ein prognostischer Parameter identifiziert werden, der bei Personen mit Claudicatio intermittens zu einer nachweislich negativen Auswirkung hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führt, könnte die Messung dieses Parameters in Routineuntersuchungen von Patient:innen mit pAVK im Stadium II nach Fontaine etabliert werden. Ist der prognostische Parameter bei dieser Screening-Untersuchung erhöht, könnte bereits frühzeitig eine weitere Abklärung und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

## **4. Datengrundlage und Methodik**

### **4.1 Studiendesign**

Als einleitender Schritt und zur Schaffung einer fachlichen Wissensgrundlage zu den Themen der vorliegenden Arbeit wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Als Suchmaschinen wurden dabei PubMed und Google Scholar verwendet.

Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Arbeit eine retrospektive Studie durchgeführt. Die Studie basiert auf den klinischen Daten des Studienkollektivs der Paro-KLIF-Studie (Paro-KLIF 256 B00), welche fächerübergreifend an der Universitätsklinik für Angiologie und für Zahnmedizin und Mundgesundheit in Graz umgesetzt wurde. Dazu wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein Ethikvotum eingeholt (EK-Nummer: 34-039, Votum vom 10.12.2021). Die Patient:innen, die für diese Studie in Frage kamen, wurden an der Klinischen Abteilung für Angiologie im Zeitraum zwischen März 2013 und Dezember 2015 erfasst. Das Studienkollektiv umfasst 412 Personen. Nach 52 Monaten wurden alle Personen des Studienkollektivs telefonisch vom Krankenhauspersonal (v.a. durch DGKP) kontaktiert. Dabei wurde erhoben, ob die Patient:innen bis zum jetzigen Zeitpunkt einen Herzinfarkt oder einen Insult erlitten haben, eine neuerliche Gefäßintervention notwendig war oder die Person bereits verstorben ist. 68 Patient:innen (16,5%) sind der Nachbeobachtung aufgrund unbekannter Ursache verloren gegangen (Loss to follow up).

#### **4.1.1 Einschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien umfassten sowohl das Vorliegen einer symptomatischen pAVK als auch einer parodontalen Erkrankung. Im Hinblick auf die pAVK wurden nur Patient:innen in die Studie eingeschlossen, welche sich im pAVK-Stadium II oder III befanden und bei denen mittels sonographischer Bildgebung oder Angiographie eine Gefäßstenose von über 70% dokumentiert werden konnte. Weiters musste hinsichtlich der parodontalen Erkrankung eine schwere Parodontitis vorliegen, welche als das Vorhandensein von mindestens 6 eigenen Zähnen inklusive der dritten Molaren definiert ist. Unter diesen mussten zumindest 3 eine

Sondierungstiefe von über 4 mm aufweisen, mindestens 2 Zähne einen interproximalen Haftverlust von über 2 mm haben und über 10% der Zahnflächen nach Sondierung bluten. Es wurden nur erwachsene Personen älter als 17 Jahre in das Studienkollektiv aufgenommen.

#### **4.1.2 Ausschlusskriterien**

Die Ausschlusskriterien umfassten Personen, bei denen eines oder mehrere der folgenden Kriterien vorlagen:

- eine pAVK im Stadium IV
- eine Lebenserwartung von weniger als 6 Monaten
- eine instabile kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankung
- eine akut infektiöse Erkrankung (z.B. Pneumonie oder symptomatischer HWI)
- eine Zahnbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate während des Studienzeitraums
- eine chronisch entzündliche Systemerkrankung
- eine Stomatitis sine Parodontitis
- einen nicht therapierten Diabetes mellitus
- eine Schwangerschaft
- Minderjährigkeit
- eine Allergie gegen Penicillin oder Metronidazol
- eine Medikamenteneinnahme, welche eine Auswirkung auf das Parodontium haben kann

#### **4.1.3 Untersuchungen**

Es wurde eine medizinische Untersuchung der Patient:innen durchgeführt, bei der folgende klinische und anthropometrische Parameter erhoben wurden:

- Alter
- Gewicht in kg
- Größe in m
- BMI
- Bauchumfang in cm
- Hüftumfang in cm

- Waist-to-Hip-Ratio
- Waist-to-Height-Ratio

An der Klinischen Abteilung für Angiologie wurde der ABI beider Körperhälften gemessen und die Personen wurden anhand der Stadien nach Fontaine eingeteilt. Zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurden die Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit (PWV cf) und der Augmentationsindex der Aorta (Alx ao) gemessen. Zusätzlich wurden der Raucher-Status und das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren wie einer Hyperlipidämie, einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus erhoben. Die Werte für das Alter und den Alx ao wurden jeweils durch 10 dividiert, da diese Parameter dadurch größere Regressionskoeffizienten erhalten und somit besser mit den dichotomen Koeffizienten vergleichbar sind. Der p-Wert und die HR beziehen sich bei den Parametern Alter und Alx ao daher immer auf eine Änderung des Parameters um den Faktor 10.

## **4.2 Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit**

Die arterielle Gefäßsteifigkeit kann anhand der Pulswellengeschwindigkeit (PWV), des zentralen Pulsdrucks, des zentralen Blutdrucks und des Augmentationsindex (Alx) beurteilt werden. In dieser Arbeit wird die PWV und der Alx zur Repräsentation der Gefäßsteifigkeit verwendet. Diese beiden Parameter wurden beim Studienkollektiv mit Hilfe des Vascular Explorers von Enverdis gemessen. Anhand dieser Messung kann das kardiovaskuläre Risiko abgeschätzt werden (50).

### **4.2.1 Augmentationsindex**

Eine Pulsdruckkurve setzt sich aus der Kombination einer vorwärts gerichteten und einer reflektierten Druckwelle zusammen, welche bei jeder Herzaktion ausgesandt werden. Der Gipfel der vorwärts gerichteten Druckkurve ist definiert als das erste systolische Druckmaximum (P1) und der Gipfel der reflektierten Welle als das zweite systolische Druckmaximum (P2). Der Inflektionspunkt ist der Punkt, an dem die vorwärts gerichtete und die reflektierte Welle aufeinander treffen. Berechnet man die Differenz zwischen dem systolischen Blutdruckmaximum und dem Inflektionspunkt erhält man den Augmentationsdruck (AP). Das bedeutet, dass die Augmentation der Druckzuwachs durch die reflektierte Welle ist. Der Augmentationsindex ist weiterführend als der prozentuale Anteil des

Augmentationsdrucks am Pulsdruck (PP) zu verstehen und wird daher in Prozent angegeben. Die Formel zur Berechnung des Augmentationsindex lautet wie folgt:

$$AIx = 100 \times \frac{AP}{PP}$$

*AIx ... Augmentationsindex, AP ... Augmentationsdruck, PP ... Pulsdruck*

Bei gesunden Patient:innen fällt die reflektierte Welle erst in der Diastole ein, weshalb der AIx negative Werte annehmen kann. Bei Personen mit einer erhöhten Gefäßsteifigkeit fällt die reflektierte Welle aufgrund einer erhöhten PWV in der Systole früher ein und dadurch nimmt der AIx höhere und teils auch positive Werte an. Der AIx wird durch das Herzminutenvolumen, den Füllungszustand der Gefäße, der Wandelastizität und dem peripheren Widerstand moduliert (51). Die Abbildung 1 zeigt einen Vergleich der Pulsdruckkurve bei einem jungen Menschen im Alter von 30 bis 40 Jahren und einem älteren Menschen im Alter zwischen 60 bis 80 Jahren. Der Basis Point (P0) bezeichnet den Beginn der vorwärts gerichteten Pulswelle.

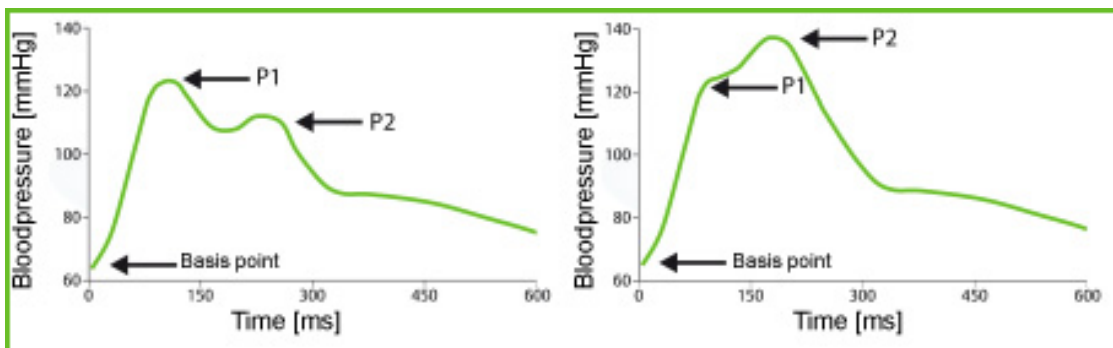


Abbildung 1: Druckkurven für einen gesunden Erwachsenen im Alter von 30-40 Jahren (links) und einen gesunden Erwachsenen im Alter von 60-80 Jahren (rechts) (50) (Quelle: Bedienungsanleitung f. Vascular Explorer ABI + AIx Software von Enverdis GmbH Medical Solutions)

Der Augmentationsindex wird mit Hilfe des Vascular Explorer durch den Einsatz von oszillometrischen Messmethoden ermittelt. In der Tabelle 4 sind die Grenzwerte zur Beurteilung des Augmentationsindex der A. brachialis (AIx br) ersichtlich.

AIx br	Beurteilung
<-30%	Optimal
-30% < AIx br <-10%	Normal

-10% < Alx <sub>br</sub> < 10%	Erhöht, reduzierte arterielle Elastizität
Alx <sub>br</sub> >10%	Pathologisch: reduzierte arterielle Elastizität und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko

Tabelle 4: Grenzwerte zur Beurteilung des Alx<sub>br</sub> (50)

#### 4.2.2 Pulswellengeschwindigkeit

Die PWV ist das Maß für die Geschwindigkeit der arteriellen Druckkurve entlang der Aorta und der großen Arterien. Sie ergibt sich aus dem Abstand zwischen zwei Punkten und der Zeitdifferenz zwischen dem systolischen Druckmaximum der vorwärts gerichteten und der reflektierten Druckwellen. Die PWV wird in m/s angegeben. Die Abbildung 2 zeigt die möglichen Punkte zur Abstandsmessung.

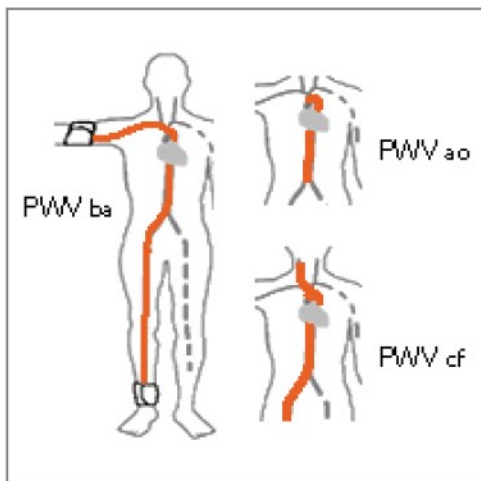


Abbildung 2: Formen der Pulswellengeschwindigkeit abhängig von der Lokalisation der Punkte zur Abstandsmessung (Quelle: Bedienungsanleitung f. Vascular Explorer ABI + Alx Software von Enverdis GmbH Medical Solutions)

Abhängig von der Lokalisation der Messpunkte, welche zur Abstandsmessung verwendet werden, ergeben sich folgende Unterformen der PWV, wobei hier nur die geläufigsten erwähnt werden:

- **Aortale PWV (PWV ao):** Der Abstand wird zwischen dem suprasternalen Notch und dem Schambein oder der Aortenwurzel und der Aortenbifurkation gemessen.
- **Karotis-Femoral-PWV (PWV cf):** Hier wird der Abstand zwischen der A. carotis am Hals und der A. femoralis gemessen und in die Berechnung miteinbezogen. Die Messung kann direkt oder auf Schätzungen basierend (z.B. Körpergröße) erfolgen. Die PWV cf wurde in der retrospektiven Studie

gemessen und stellvertretend für die PWV verwendet. Die Tabelle 5 zeigt die Grenzwerte zur Beurteilung der PWV cf.

PWV cf	Beurteilung
<7,0 m/s	Optimal
7,0 m/s – 9,7 m/s	Normal
9,7 m/s – 12,0 m/s	Erhöht
>12,0 m/s	Pathologisch

Tabelle 5: Grenzwerte zur Beurteilung der PWV cf (50)

- **Knöchel-Arm-PWV (PWV ba):** Der Abstand wird bei der PWV ba zwischen dem Knöchel (ca. an der Mitte der Knöchelmanschette) und dem Arm (ca. an der Mitte der Armmanschette) gemessen.

#### 4.2.3 Vascular Explorer (Enverdis)

Der zu untersuchenden Person werden pro Körperhälfte jeweils eine Manschette am Oberarm und eine Manschette am Fuß im Bereich des Knöchels angelegt. Die Messung des Abstands, um in weiterer Folge die PWV zu ermitteln, erfolgt im aufrechten Stand oder im Liegen oder durch Schätzungen. Am Anfang der Untersuchung wird der systolische und diastolische Blutdruck gemessen. Nach einer kurzen Erholungspause erfolgt die Messung des Alx ao. Die Blutdruckmanschetten pumpen sich bis zum diastolischen Druckniveau auf und halten dieses für 15 Sekunden. Währenddessen erfolgt die Darstellung der diastolischen Druckkurve. Danach wird der Druck der Knöchelmanschette abgelassen und die Armmanschette pumpt sich 35 mmHg über den systolischen Blutdruck auf. Dieses Druckniveau wird ebenfalls für 15 Sekunden gehalten. Anschließend wird der Druck erneut abgelassen. Weiterführend werden der Alx br und der Alx ao berechnet. Der Alx ao wird auf eine Herzfrequenz von 75 normiert und als Alxao@75 bezeichnet.

Die Abbildung 3 zeigt beispielhaft die graphische Darstellung der im Rahmen der Untersuchung gemessenen und errechneten Parameter.

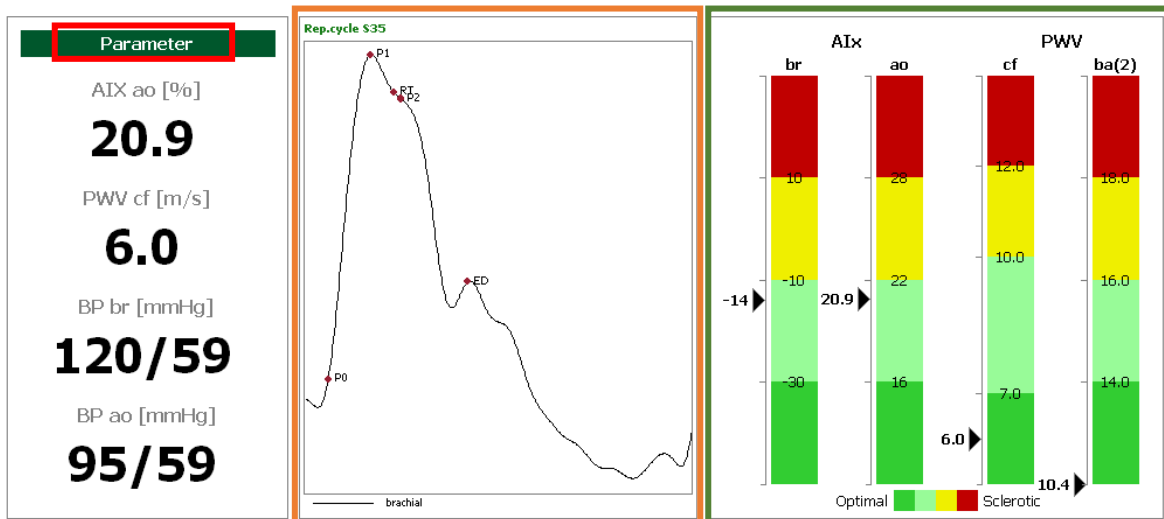


Abbildung 3: Übersichtsgrafik durch den Vascular Explorer 1/2 (50) (Quelle: Bedienungsanleitung f. Vascular Explorer ABI + AIX Software von Enverdis GmbH Medical Solutions)

Unter dem Reiter Parameter (Abbildung 3, roter Kasten) kann der Augmentationsindex der Aorta (Aix ao) in Prozent, die Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit (PWV cf) in m/s und der Blutdruck der A. brachialis (BP br) und der Aorta (BP ao) in mmHg abgelesen werden.

Die mittlere Graphik in Abbildung 3 (oranger Kasten) zeigt einen repräsentativen Messzyklus der diastolischen Druckkurve. P0 ist der Startpunkt des Messzyklus und P1 und P2 sind die Wellenmaxima der vorwärts gerichteten und reflektierten Welle. Die Return Time (RT) entspricht dem Beginn der reflektierten Welle. Zusätzlich berechnet das Gerät die Ausstoßzeit des linken Ventrikels (Ejection Duration, ED). Die rechte Graphik in Abbildung 3 (grüner Kasten) dient zur Unterstützung bei der groben Beurteilung des Augmentationsindex und der Pulswellengeschwindigkeit. Dabei wird keine Rücksicht auf das Alter der Patient:innen genommen.

Die Abbildung 4 zeigt eine detaillierte Darstellung der erhobenen Parameter. Die Graphiken der linken Spalte (blauer Kasten) repräsentieren wie bereits erwähnt einen Messzyklus mit der Abbildung einer diastolischen Druckkurve sowie die Möglichkeiten der Messung der PWV anhand der Lokalisation der Messpunkte.

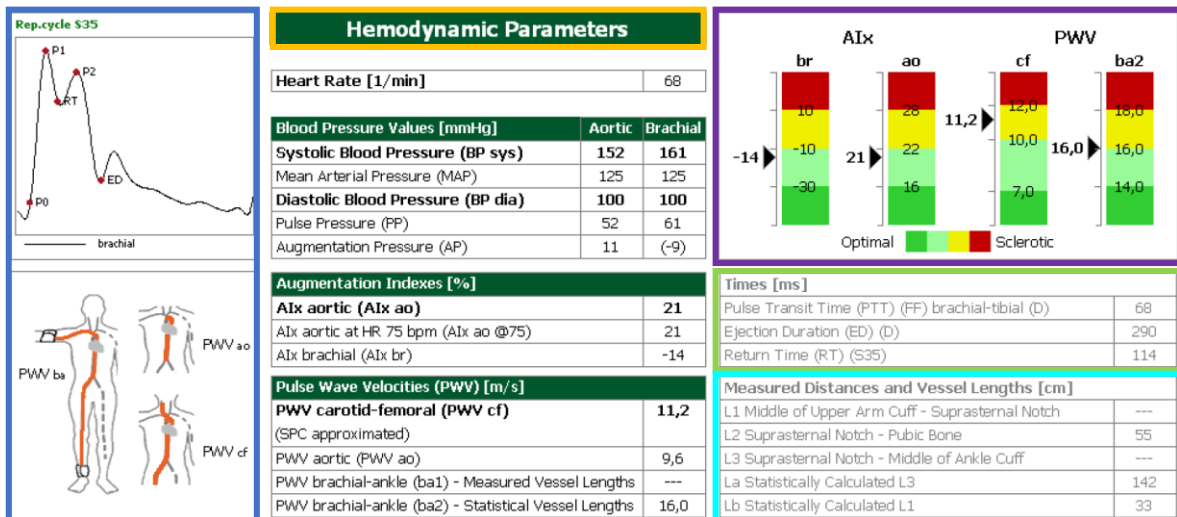


Abbildung 4: Übersichtsgaphik durch den Vascular Explorer 2/2 (50) (Quelle: Bedienungsanleitung f. Vascular Explorer ABI + Aix Software von Enverdis GmbH Medical Solutions)

Unter dem Reiter Hemodynamic Parameters (gelbes Kästchen) in Abbildung 4 können Herzfrequenz, Blutdruck-Parameter, der Augmentationsindex und die Pulswellengeschwindigkeit abgelesen werden. In der vorliegenden Arbeit wurden die Parameter Aix ao und PWV cf verwendet.

Die Graphik rechts (violetter Kasten) in Abbildung 4 bietet erneut einen Überblick zur Beurteilung des Augmentationsindex der Aorta und A. brachialis sowie der Karotis-Femoral-Pulswellengeschwindigkeit und der Knöchel-Arm-Pulswellengeschwindigkeit. Dabei wird das Alter der Patient:innen ebenfalls nicht berücksichtigt.

Unter dem Reiter Times (hellgrüner Kasten) in Abbildung 4 werden die gemessenen Werte der Pulse Transit Time (PTT), Ejection Duration (ED) und Return Time abgebildet. Die PTT ist die Pulsdurchlaufzeit und definiert den Zeitraum, den eine Pulswelle benötigt, um von einem Punkt des Gefäßsystems zu einem anderen zu gelangen. Die Angabe der PTT erfolgt in ms. Der Tabelle darunter (türkiser Kasten) können die gemessenen und geschätzten Abstandsmessungen entnommen werden.

### 4.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem R-Statistikprogramm durchgeführt. Beginnend wurden dafür die Daten in einer Tabelle im Programm SPSS zusammengetragen.

Anschließend wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt. Durch diese Analyse wurde die Wahrscheinlichkeit bestimmt, dass in einem definierten Zeitraum ein sog. Event auftritt. Die Events wurden eingangs definiert und zusätzlich in 3 Gruppen unterteilt. Die Ergebnisse dieser Analyse wurden anschließend graphisch mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Mit Hilfe der uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde weiters der Einfluss verschiedener Variablen auf die Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses bzw. der Ereignis-Gruppen und damit auf die Hazard Ratio untersucht.

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Häufigkeitsverteilung der Geschlechter

Das Studienkollektiv dieser Arbeit umfasst 412 Patient:innen. Die geschlechterabhängige Verteilung beläuft sich dabei auf 297 männliche (72,1%) und 115 weibliche Personen (27,9%). Die Tabelle 6 veranschaulicht die Geschlechterverteilung.

<b>Geschlecht</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
Männlich	297	72,1
Weiblich	115	27,9
Gesamt	412	100

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung von Männern und Frauen

### 5.2 Häufigkeitsverteilung von anthropometrischen Parametern

Die Tabelle 7 zeigt die Häufigkeitsverteilung von anthropometrischen Parametern anhand des Medians, dem 1. und 3. Quartil sowie dem Minimum und Maximum des jeweiligen Parameters.

<b>Merkmal</b>	<b>Median</b>	<b>1. Quartil</b>	<b>3. Quartil</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
<b>Alter</b>	63	56	71	39	90
<b>Gewicht [kg]</b>	79	70	89	46	131
<b>Größe [m]</b>	1,72	1,65	1,77	1,43	1,94
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	27,1	24,6	29,4	16,9	41,5
<b>Bauchumfang [cm]</b>	101	95	108	63	139
<b>Hüftumfang [cm]</b>	101	96	106	79	135
<b>Waist-To-Hip-Ratio</b>	1	0,964	1,04	0,733	1,26
<b>Waist-To-Height-Ratio</b>	0,588	0,556	0,634	0,401	0,812

Tabelle 7: Häufigkeitsverteilung von anthropometrischen Parametern

Der Median der untersuchten Parameter des Studienkollektivs lag bei 63 Jahren, einem Gewicht von 79 kg, einer Körpergröße von 1,72 m und einem BMI von 27,1

kg/m<sup>2</sup>. Die Patient:innen befanden sich im Median dementsprechend im Stadium der Präadipositas.

Die Waist-To-Hip-Ratio bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Bauch- und dem Hüftumfang. Laut der World Health Organisation (WHO) ist ein Quotient ab 0,85 bei Frauen und ab 0,9 bei Männern mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden (52). Das Studienkollektiv wurde in dieser Studie geschlechterunabhängig betrachtet, wobei die Waist-To-Hip-Ratio bei den Patient:innen im Median bei 1 lag. Das bedeutet, dass in Hinblick auf die Waist-To-Hip-Ratio im Median eine abdominale Adipositas vorlag.

Die Waist-To-Height-Ratio wird durch das Verhältnis von Bauchumfang und Körpergröße bestimmt. Anhand dieses Verhältnisses kann eine Aussage über die Körperfettverteilung und das kardiovaskuläre Risiko getroffen werden. Der Grenzwert liegt bei Menschen, die jünger als 40 Jahre sind, bei <0,5 (53). Beim Studienkollektiv liegt im Median eine Waist-To-Height-Ratio von 0,588 vor. Das bedeutet, dass die Patient:innen im Median von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko betroffen waren. Ein systematischer Review sowie eine Meta-Analyse von *Ashwell et al* aus dem Jahr 2011 konnten belegen, dass sich die Waist-To-Height-Ratio im Vergleich zum BMI und zum Taillenumfang am besten zur Bestimmung der kardiovaskulären Risikostratifizierung eignet (54).

### **5.3 Häufigkeitsverteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren**

Die Tabelle 8 zeigt die Häufigkeitsverteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren des gesamten Studienkollektivs. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählen in dieser Studie das Zigarettenrauchen sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, einer Hyperlipidämie und eines Diabetes mellitus.

Unter den 412 Personen befanden sich 148 Raucher:innen (35,9%), 195 Personen, die mit dem Rauchen aufgehört haben (Ex-Raucher:innen) (47,3%) und 69 Nicht-Raucher:innen (16,7%). Bei insgesamt 332 Personen (80,6%) konnte eine Hypertonie nachgewiesen werden. Die Hyperlipidämie wurde anhand der Statin-Einnahme erhoben. Demnach haben 393 Proband:innen (95,4%) ein Statin eingenommen. 114 Patient:innen (27,7%) waren an einem Diabetes mellitus erkrankt.

<b>Merkmal</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<b>Ehemalig</b>
<b>Raucher:in</b>	148 (35,9%)	69 (16,7%)	195 (47,3%)
<b>Hypertonie</b>	332 (80,6%)	80 (19,4%)	n.a.
<b>Hyperlipidämie</b>	393 (95,4%)	19 (4,6%)	n.a.
<b>Diabetes mellitus</b>	114 (27,7%)	298 (72,3%)	n.a.

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren

## 5.4 Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen nach Fontaine

Die Tabelle 9 zeigt die Häufigkeitsverteilung der pAVK nach den klinischen Stadien nach Fontaine. Das Stadium II wird je nach Einschränkung des alltäglichen Lebens in die Stadien IIa (nicht Lifestyle-limitierend) und IIb (Lifestyle-limitierend) gegliedert. Das Stadium I stellte zwar kein Einschlusskriterium dar, allerdings konnte durch eine erfolgreiche Gefäßintervention bei einigen Personen eine Besserung der klinischen Symptomatik und somit auch eine Stadienreduktion erreicht werden. Da es sich um ein Ausschlusskriterium handelte, sind keine Personen in der Studie beinhaltet, die an einer pAVK im Stadium IV erkrankt waren.

Die meisten Patient:innen befanden sich in den Stadien IIb (43,5%) und I (39,3%). 15,5% aller Personen berichteten über eine Claudicatio intermittens, die jedoch nicht Lifestyle-limitierend war (Stadium IIa). Nur 1,7% der Proband:innen befanden sich im Stadium III nach Fontaine.

<b>Stadium nach Fontaine</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
I	162	39,3%
IIa	64	15,5%
IIb	179	43,5%
III	7	1,7%
IV	0	0

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der klinischen Gruppen nach Fontaine

## 5.5 Häufigkeitsverteilung des Augmentationsindex der Aorta und der Karotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit

### 5.5.1 Augmentationsindex der Aorta (Alx ao)

Bei 19 Patient:innen ist bei der Messung des Alx ao ein technisch-bedingter Messfehler aufgetreten, weshalb diese in der statistischen Analyse exkludiert wurden. Die unten angeführte Tabelle 10 zeigt das Minimum, das 1. und 3. Quartil, den Median, den Mittelwert und das Maximum des Alx ao. Beim Studienkollektiv wurden Messwerte von -20,00 bis 45,00 erhoben. Der durchschnittliche Alx ao lag bei 25,85. Das bedeutet, dass der Alx ao im Vergleich zu den derzeit gültigen Referenzwerten durchschnittlich pathologisch erhöht war.

Statistischer Parameter	Alx ao
Minimum	-20,00
1. Quartil	20,00
Median	28,00
Mittelwert	25,85
3. Quartil	34,00
Maximum	45,00

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung des Alx ao

### 5.5.2 Karotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (PWV cf)

Da bei der Screening-Untersuchung bei 26 Patient:innen ein technisch-bedingter Messfehler aufgetreten ist, wurden diese in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt. Die unten angeführte Tabelle 11 zeigt das Minimum, das 1. und 3. Quartil, den Median, den Mittelwert und das Maximum der gemessenen PWV cf des Studienkollektivs. Es wurden Werte zwischen 1,700 und 17,100 m/s erhoben. Die PWV cf des Studienkollektivs lag durchschnittlich bei 9,835 m/s und war im Vergleich zu den angeführten Normwerten erhöht.

Statistischer Parameter	PWV cf [m/s]
Minimum	1,700
1. Quartil	8,300
Median	10,050
Mittelwert	9,835
3. Quartil	11,650
Maximum	17,100

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der PWV cf

### 5.5.3 Streudiagramm

Um eine mögliche Korrelation zwischen der PWV cf und dem Alx ao zu überprüfen, wurde ein Streudiagramm mit den beiden Parametern erstellt. Auf der x-Achse wurde der Alx ao und auf der y-Achse die PWV cf aufgetragen. Zwischen den beiden metrischen Parametern besteht ein positiver Zusammenhang. Das Streudiagramm weist nach, dass ein erhöhter Alx ao mit einer erhöhten PWV cf einhergeht.

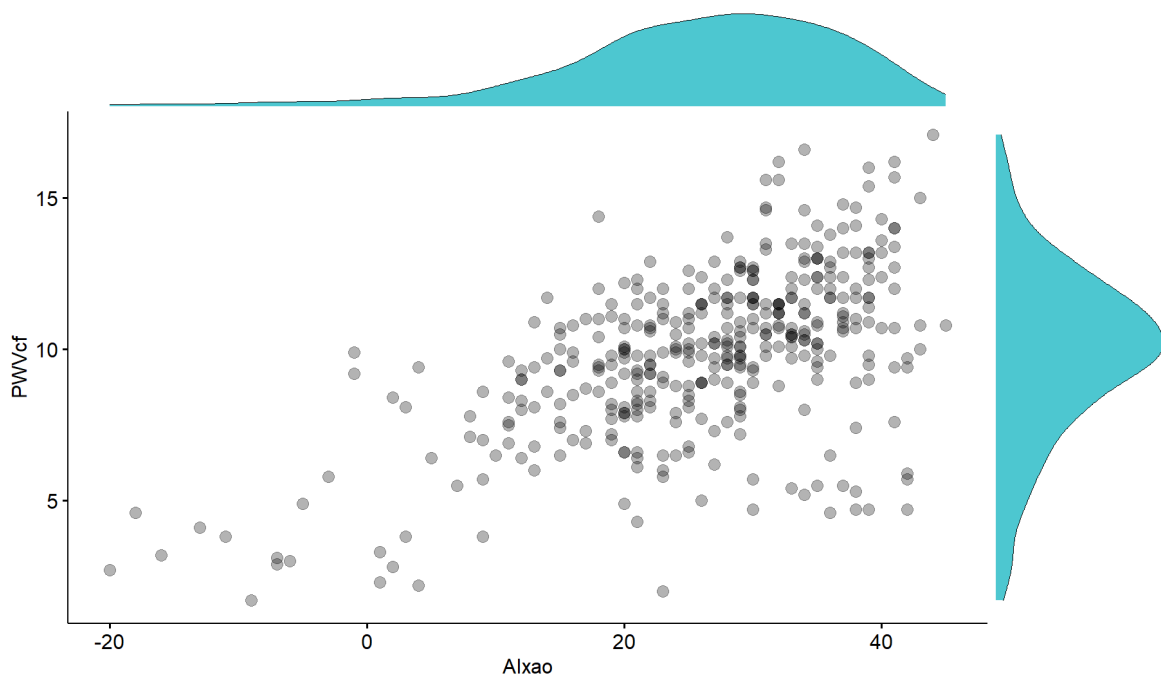


Abbildung 5: Streudiagramm zur Darstellung der Korrelation zwischen PWV cf und Alx ao

### 5.6 Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse

Bei der Kaplan-Meier-Methode handelt es sich um eine nichtparametrische, statistische Methode, welche zur Analyse von Überlebensdaten verwendet wird. Mit

Hilfe dieser Methode kann die Überlebenswahrscheinlichkeit einer bestimmten Population oder eines bestimmten Kollektivs abgeschätzt werden. In der Literatur wird dabei stets der Begriff der Überlebenswahrscheinlichkeit verwendet, welcher in dieser Arbeit als Wahrscheinlichkeit definiert ist, über einen bestimmten Zeitraum an keinem der genannten Events zu erkranken.

Mögliche Events (10) sind:

- ein Myokardinfarkt (MCI),
- ein Insult,
- eine Re-endovaskuläre Revaskularisation (EVR),
- eine Amputation (Amputatio),
- ein Tod aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (Tod CV),
- ein Tod aufgrund anderer Ursachen (Tod),
- ein Koronararterien-Bypass (CABG),
- ein peripherer Bypass (Bypass),
- eine perkutane transluminale Angioplastie (PTCA) und
- eine Thrombendarteriektomie (TEA).

Die Tabelle 12 gibt einen Überblick über alle Events, die beim Studienkollektiv über den Beobachtungszeitraum von 52 Monaten aufgetreten sind. Zudem wird die Variable *Event* angeführt. Ein *Event* ist definiert als jener Zeitpunkt, an dem es zum Auftreten des ersten Events kommt. Der Tabelle 12 kann somit entnommen werden, dass insgesamt 169 Patient:innen des Studienkollektivs zumindest ein, teilweise sogar mehrere Events erlitten haben. Insgesamt wurden 206 Events aufgezeichnet. Das häufigste Event war dabei eine Re-EVR mit 109 Eingriffen (52,91% aller Events). Das zweithäufigste Event war eine TEA mit 20 notwendigen Interventionen (9,71%).

Event	Anzahl
Re-endovaskuläre Revaskularisation (EVR)	109
Thrombendarteriektomie (TEA)	20
Tod	19
Amputation	11
Insult	11
MCI	11
Bypass	10
Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)	8
Tod kardiovaskulär (CV)	5
Koronararterien-Bypass (CABG)	2
Event	169

Tabelle 12: Events des Studienkollektivs in einem Beobachtungszeitraum über 52 Monate geordnet nach deren Häufigkeit

Zudem erfolgte eine Klassifizierung der Events in folgende 3 Gruppen:

1. **Tod**: Tod und Tod CV
2. **Limb-Events**: Re-EVR, TEA, Amputation und Bypass
3. **Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)**: MCI, Insult, PTCA und CABG (in den folgenden Graphiken als *Other Events* gekennzeichnet)

Die Anzahl an Events ist mit der Gesamtanzahl der Events nicht ident, da nur das erste aufgetretene Event gezählt wurde.

Gruppe	Events	Anzahl an Events
<b>Tod</b>	Tod, Tod CV	24
<b>Limb-Events</b>	Re-EVR, TEA, Amputation, Bypass	128
<b>MACE</b>	MCI, Insult, PTCA, CABG	28

Tabelle 13: Klassifizierung der Events in die Gruppen Tod, Limb-Events und MACE

Zu Beginn der Kaplan-Meier-Analyse wurde ein sog. *Survival Objekt*, bestehend aus Events und Zeit bis zum Auftreten des Events oder bis zum Studienende, erstellt. Mittels der Funktion *survfit* wurde die Analyse durchgeführt und graphisch mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die x-Achse repräsentiert die Zeit in Monaten und endet bei 52, da die Patient:innen exakt über diesen Zeitraum

beobachtet wurden. Die y-Achse zeigt die geschätzte kumulierte, prozentuelle Wahrscheinlichkeit, dass kein Event auftritt (Non-event Probability).

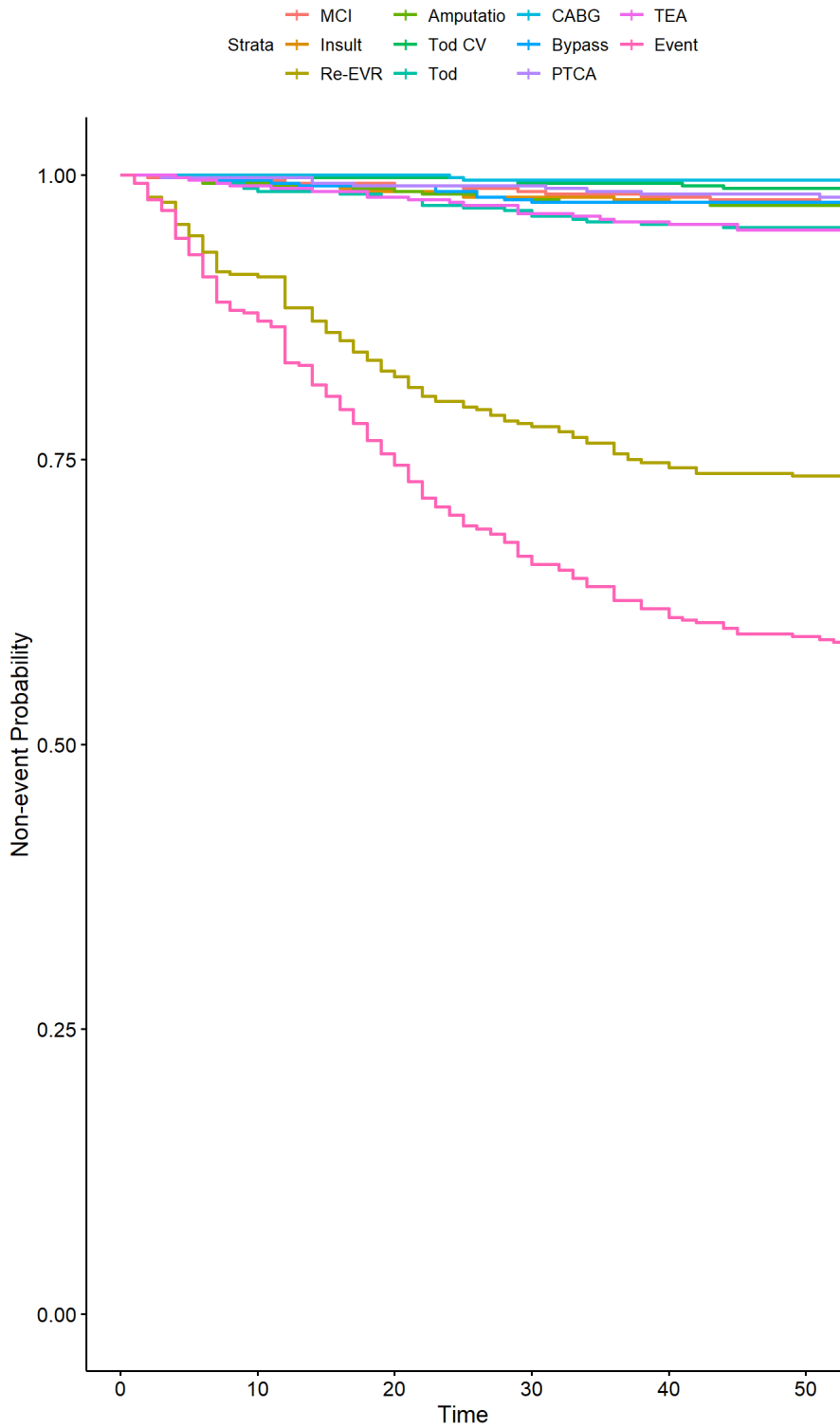


Abbildung 6: graphische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für Patient:innen des Studienkollektivs und dem Auftreten von Events

<b>Zeit in Monaten</b>	<b>N der verbleibenden Personen</b>	<b>Ereignis</b>	<b>Non-Event Probability</b>	<b>Std. Fehler</b>	<b>Unteres 95% KI</b>	<b>Oberes 95% KI</b>
12	357	68	0,835	0,0183	0,800	0,872
24	292	55	0,701	0,0225	0,659	0,747
36	263	31	0,626	0,0238	0,581	0,675
48	246	12	0,597	0,0242	0,552	0,646
52	244	3	0,590	0,0242	0,544	0,639

*Tabelle 14: tabellarische Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse für Patient:innen des Studienkollektivs und dem Auftreten von Events*

Nach einem Jahr liegt die Wahrscheinlichkeit, dass keines der Events auftritt bei 83,5%. Bei 16,5% der Personen des Studienkollektivs ist nach diesem Zeitraum bereits zumindest ein Event aufgetreten. Die Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum von 52 Monaten an keinem der Events zu erkranken liegt bei 59,0%. 41,0% der Patient:innen haben über den gesamten Beobachtungszeitraum zumindest ein Event erlitten.

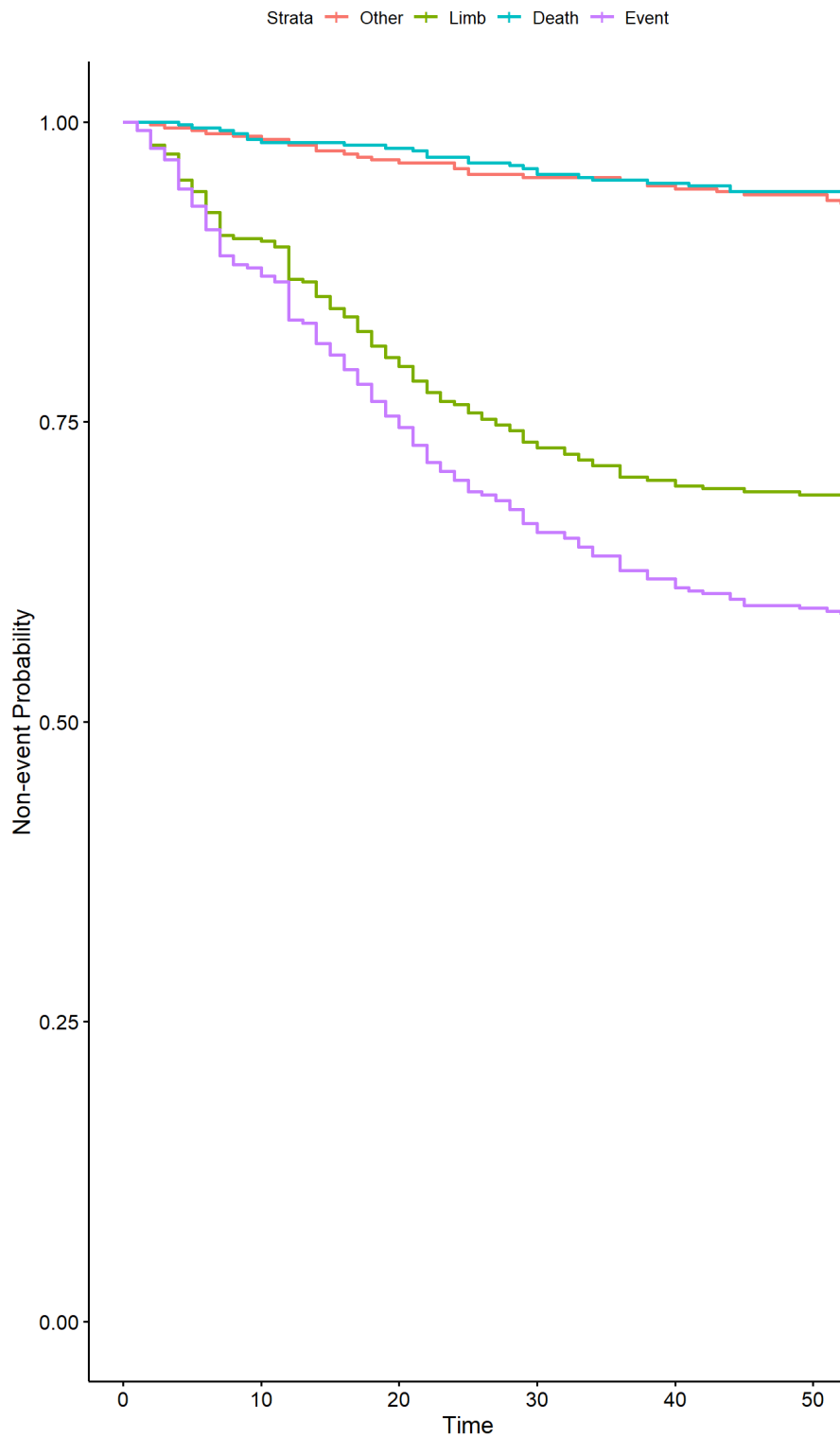


Abbildung 7: Darstellung der 'Non-Event-Probability' der Gruppen mittels Kaplan-Meier-Kurve (Other = MACE)

Über den Beobachtungszeitraum von 52 Monaten beträgt die Non-Event Probability für die Event-Gruppe *Tod* 94,2%, für *MACE* 93,2% und für *Limb-Events* 68,9%. *Limb-Events* sind die am häufigsten aufgetretenen Events.

## 5.7 Untersuchung der Risikofaktoren mittels Cox-Regressionsanalyse

Anhand der Cox-Regressionsanalyse wurde die Korrelation zwischen verschiedenen Einflussfaktoren (sog. unabhängigen Variablen (hier Risikofaktoren)) und der Überlebenszeit (sog. abhängigen Variablen) untersucht. Folgende Risikofaktoren, die das Eintreten von Events begünstigen könnten, wurden analysiert und umfassen:

- das Geschlecht,
- den Raucherstatus,
- das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie,
- das Vorliegen eines Diabetes mellitus,
- den BMI,
- das Alter,
- den Alx ao und
- die PWV cf.

Dabei wurden das Alter und der Alx ao jeweils durch 10 dividiert, da man dadurch größere Regressionskoeffizienten erhält. Diese sind wiederum besser mit den dichotomen Koeffizienten (Geschlecht, Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus) vergleichbar. Die Variablen werden in den folgenden Abbildungen daher mit dem Anhang 10 versehen (*Age10*, *Al10*). Zur besseren Übersicht der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse werden statistisch signifikante Ergebnisse ( $p \leq 0,05$ ) mit einem roten Kästchen markiert.

### 5.7.1 Durchführung einer uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse für Events

Die univariate Cox-Regressionsanalyse untersucht den Einfluss eines jeden Risikofaktors einzeln, ohne dabei mögliche andere Event-begünstigende Risikofaktoren zu beurteilen. Die Ergebnisse dieser Analyse können der **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** entnommen werden. Dabei liegen die p-Werte aller untersuchten Variablen über 0,05. Somit kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität festgestellt werden.

Events, univariate

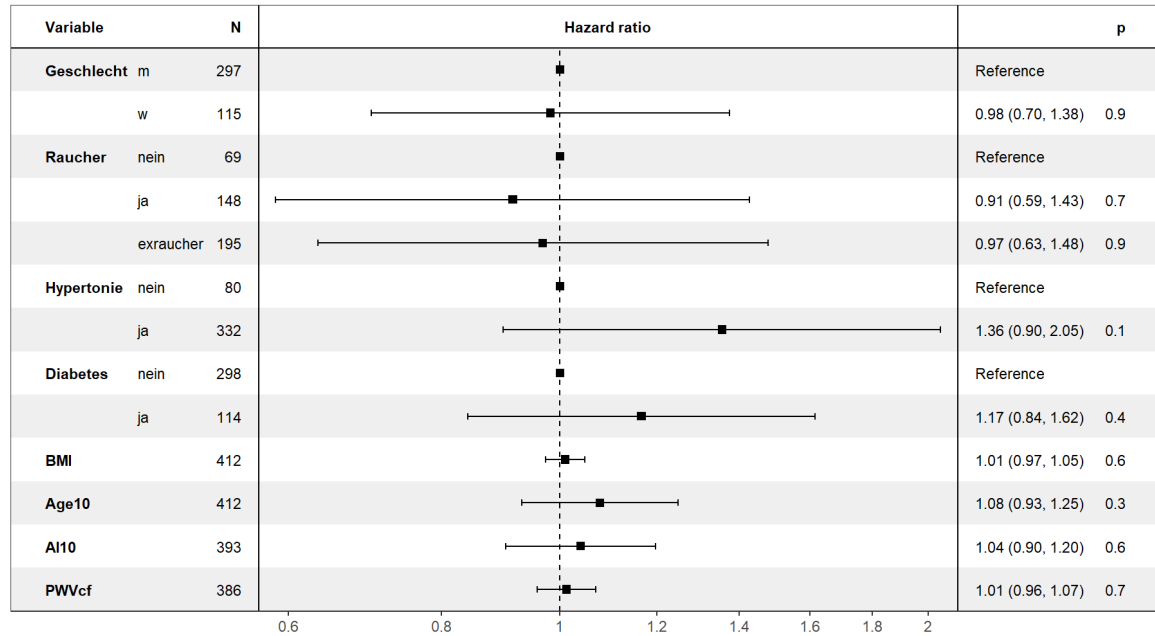


Abbildung 8: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für Events

Bei der multivariaten Cox-Regressionsanalyse werden mehrere unabhängige Variablen gemeinsam betrachtet, um ihre kumulative Wirkung auf die abhängige Variable zu untersuchen. Die **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** zeigt die Ergebnisse dieser Analyse. Hier liegen die p-Werte aller Variablen ebenso über 0,05, wodurch auch hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den untersuchten Parametern und der Wahrscheinlichkeit, dass ein Event auftritt, besteht.

### Events, multivariate

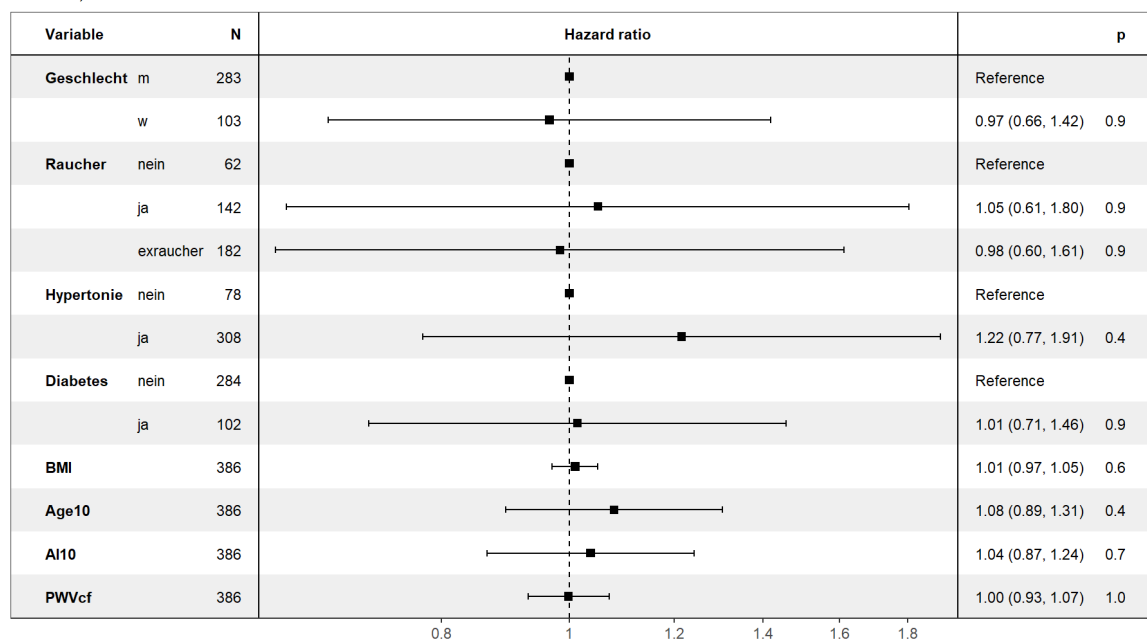


Abbildung 9: Ergebnisse der multivariaten Cox-Regressionsanalyse für Events

## 5.7.2 Durchführung einer univariaten Cox-Regressionsanalyse für die Event-Gruppen

Der Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. können die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die Event-Gruppe *Tod* entnommen werden. Insgesamt waren 24 von 412 Patient:innen des Studienkollektivs vom Ereignis *Tod* oder *Tod CV* betroffen. Die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die Event-Gruppe *Tod* lauten wie folgt:

- Die Risikofaktoren *Raucher:in*, *Ex-Raucher:in*, *Age10* und *BMI* erreichen in der Analyse einen p-Wert von  $<0,05$ . Damit besteht laut den Ergebnissen dieser Studie ein kausaler Zusammenhang zwischen den genannten Risikofaktoren und den zusammengefassten Endpunkten *Tod* und *Tod CV*.
- Im Vergleich zur Kohorte der Nicht-Raucher:innen ist die Rate an Todesfällen in der Vergleichsgruppe der Raucher:innen (HR=0,29, 95%-KI 0,10-0,82,  $p=0,019$ ) und Ex-Raucher:innen (HR=0,33, 95%-KI 0,13-0,84,  $p=0,020$ ) kleiner. Das bedeutet, dass sowohl Raucher:innen als auch Ex-Raucher:innen dieses Studienkollektivs über den Beobachtungszeitraum von 52 Monaten ein geringeres Mortalitätsrisiko haben.
- Mit zunehmendem Lebensalter besteht ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR=1,71, 95%-KI 1,14-2,56,  $p=0,009$ ). Die HR bezieht sich jeweils auf eine

Zunahme des Lebensalters um den Faktor 10, da das Alter initial durch 10 dividiert wurde, um größere Regressionskoeffizienten zu erhalten und den Parameter mit den dichotomen Koeffizienten besser vergleichen zu können.

- Mit zunehmendem BMI sinkt das Mortalitätsrisiko dieses Studienkollektivs über den Beobachtungszeitraum von 52 Monaten (HR=0,87, 95%-KI 0,78-0,97, p=0,015). Wie bereits in zahlreichen vorangegangenen Untersuchungen kam man auch im Zuge dieser Arbeit zu dem Ergebnis, dass adipöse Personen bei bestimmten Krankheitsbildern gegenüber normal- und untergewichtigen Patient:innen eine bessere Prognose haben. Mögliche Krankheitsbilder, bei denen das sog. *Obesity Paradoxon* auftreten kann, sind eine Herzinsuffizienz, ein Myokardinfarkt, ein Nierenversagen oder ein Insult (55).
- Zwischen der Gefäßsteifigkeit, widergespiegelt durch den *AI10* und der *PWV* und dem Endpunkt *Tod* konnte in dieser Studie kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen werden. Daher bestätigt sich die Nullhypothese dieser retrospektiven Studie.

Death, univariate

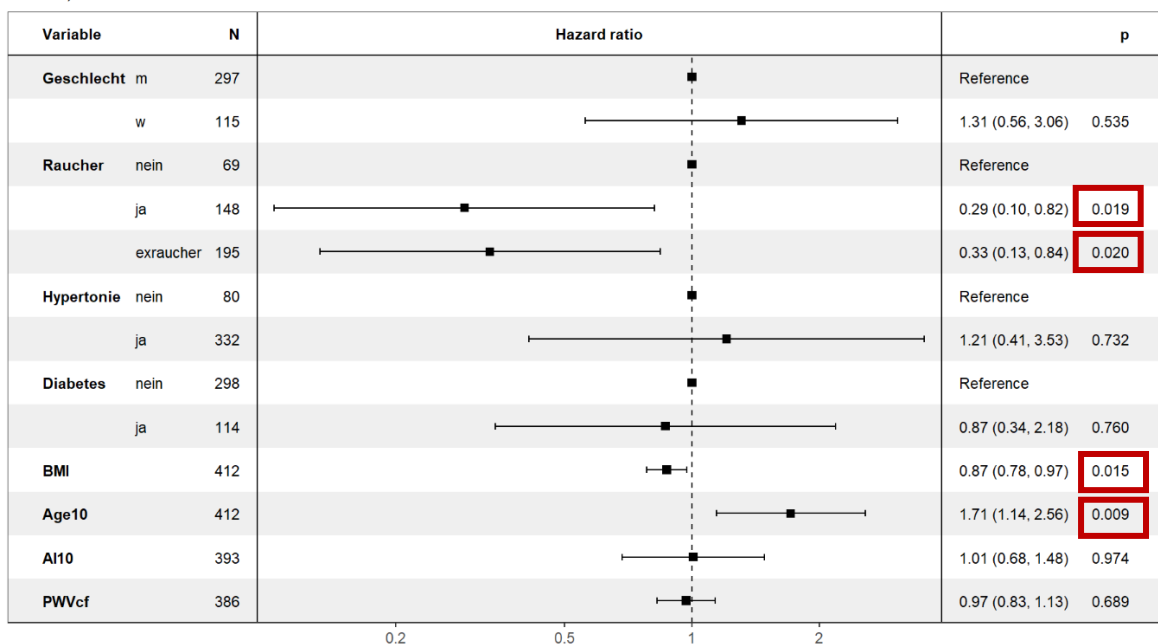


Abbildung 10: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die Event-Gruppe Tod

Die Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. zeigt die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die *Limb*-Events. Insgesamt musste bei 128 Proband:innen eine *Re-EVR*, eine *Amputatio*, ein *peripherer Bypass* oder eine *TEA* durchgeführt werden. Dabei zeigt keiner der untersuchten Risikoparameter ein signifikantes Ergebnis. Allerdings kann bei den Risikoparametern Raucher:innen (HR 1,68, 95%-KI 0,93-3,05, p=0,09) und Ex-Raucher:innen (HR 1,73, 95%-KI 0,97-3,08, p=0,06) im Vergleich zur Referenzgruppe der Nicht-Raucher:innen ein möglicher kausaler Zusammenhang vermutet werden. Weiterführend würde dies bedeuten, dass Raucher:innen und Ex-Raucher:innen im Vergleich zu Nicht-Raucher:innen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von *Limb*-Events haben. Für die Untersuchung dieses Endpunkts wurde in dieser retrospektiven Studie allerdings keine Fallzahl-Berechnung durchgeführt.

Limb, univariate

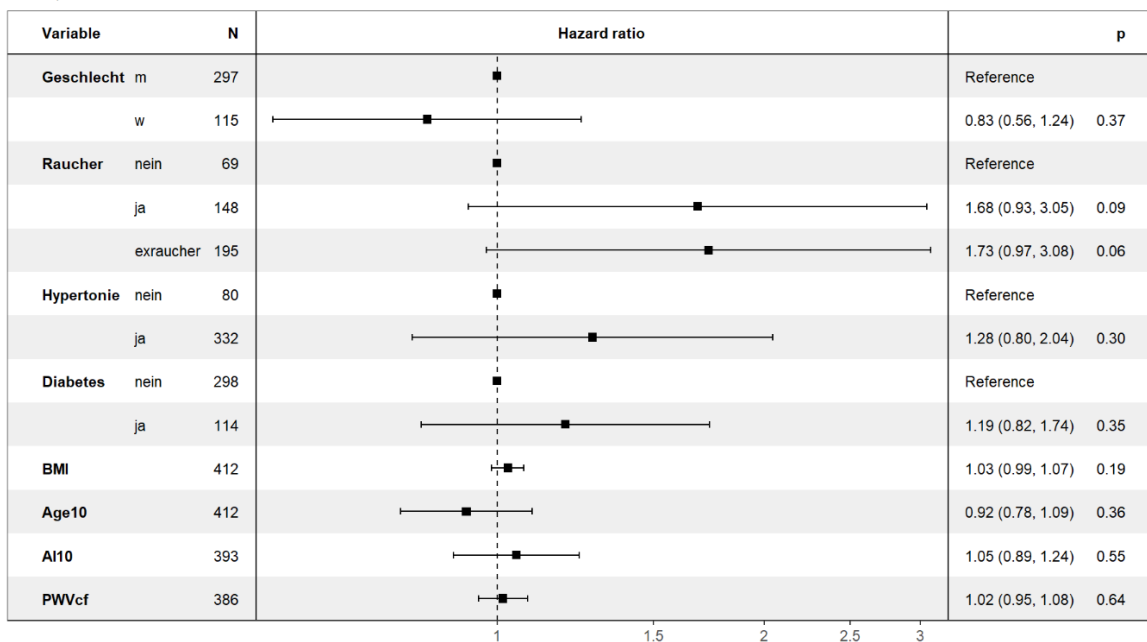


Abbildung 11: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für Limb-Events

Die Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden. spiegelt die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für die *MACE* wider. In dieser Gruppe wurden die Events *MCI*, *Insult*, *CABG* und *PTCA* zusammengefasst. Über den Beobachtungszeitraum von 52 Monaten sind dabei 28 Events aufgetreten. Laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen *MACE* und dem Zigarettenrauchen. Eine positive Raucheranamnese senkt laut den Ergebnissen das Risiko, an einem der genannten Events im Beobachtungszeitraum zu erkranken (HR 0,35, 95%-KI 0,13-0,94, p=0,04). Zudem besteht gemäß den Ergebnissen ein Trend dahingehend, dass eine positive Raucheranamnese mit Rauchstopp sich möglicherweise ebenfalls protektiv auf die Non-event Probability auswirkt (HR 0,45, 95%-KI 0,19-1,07, p=0,07).

Other, univariate

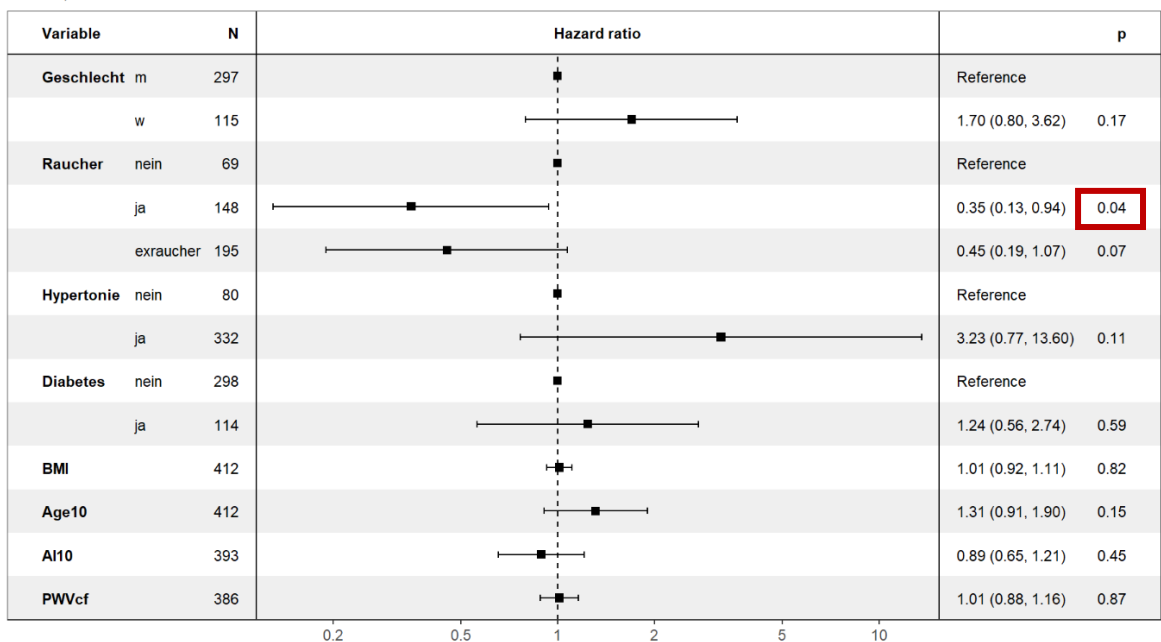


Abbildung 12: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für MACE

## 6. Diskussion

### 6.1 Arterielle Gefäßsteifigkeit

Die Patient:innen des Studienkollektivs waren alle von einer symptomatischen pAVK und einer parodontalen Erkrankung betroffen und hatten im Median pathologische Alx ao- und erhöhte PWV cf-Werte. Die Assoziation zwischen der pAVK und einer erhöhten Gefäßsteifigkeit, gemessen mittels Alx, konnte bereits im Jahr 2017 von *Zahner et al* mittels einer Querschnittsstudie nachgewiesen werden (56). Dennoch konnte man beim Studienkollektiv der vorliegenden Arbeit im Beobachtungszeitraum von 52 Monaten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit (repräsentiert durch Alx ao und PWV cf) und einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität aufzeigen.

Eine Studie von *Scandale et al* aus dem Jahr 2020 beschäftigte sich mit der prognostischen Bedeutung der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Patient:innen mit einer pAVK. Dabei wurde untersucht, ob zwischen einer erhöhten aortalen Pulswellengeschwindigkeit (repräsentiert durch den Alx@75 und der aortalen PWV) und der Gesamtmortalität über einen Zeitraum von durchschnittlich 5,4 Jahren ein Zusammenhang besteht. Insgesamt wurden 398 Patient:innen in diese Studie eingeschlossen, wovon 231 an einer pAVK erkrankt waren. Die restlichen 167 Personen zählten zur Kontrollgruppe. Der Alx@75 der vorliegenden Studie zeigte keinen signifikanten Zusammenhang zur Gesamtmortalität. In der Gruppe der Personen, die an einer pAVK erkrankt waren, konnte allerdings ein kausaler Zusammenhang zwischen einer erhöhten aortalen PWV sowie einer erhöhten Gesamtmortalität aufgezeigt werden (57). Die Diskrepanz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie lässt sich dadurch erklären, dass im Zuge der Arbeit die Auswirkungen auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität untersucht wurden. Dabei wurde die Gesamtmortalität zwar separat beobachtet, jedoch betrug die Fallzahl in dieser Event-Gruppe nur 24. Daher sind die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse nur eingeschränkt aussagekräftig. Zudem wurde in der Studie von *Scandale et al* die aortale PWV gemessen, wohingegen in der vorliegenden Studie die PWV cf zur Repräsentation der arteriellen Gefäßsteifigkeit der zentralen Arterien verwendet wurden.

## 6.2 Anthropometrische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Durch die Auswertung der anthropometrischen Parameter konnte festgestellt werden, dass die Patient:innen nicht nur übergewichtig waren, sondern auch deren Waist-To-Hip- sowie Waist-To-Height-Ratio im Median über deren geschlechtsspezifischer Norm lag. Im systematischen Review von *Dezfouli et al* aus dem Jahr 2023 konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte Waist-To-Height-Ratio mit einer erhöhten Hazard Ratio für kardiovaskuläre Erkrankungen und der Gesamtmortalität einhergeht (58).

Zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und den einzelnen Events konnte kein signifikanter Zusammenhang aufgedeckt werden. Allerdings konnte man bei Betrachtung der Risikofaktoren und der Event-Gruppen einige Ergebnisse erzielen, die weiterführend kategorisiert dargestellt werden.

### 6.2.1 Tod

Bei Betrachtung der graphischen Darstellung der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse fällt auf, dass über den Zeitraum von 52 Monaten nur 24 Todesfälle und trotz Gefäßerkrankung wenige koronare Ereignisse aufgetreten sind. Die Gesamtmortalität der vorliegenden Studie liegt bei einem Beobachtungszeitraum von 52 Monaten bei 5,8%. Andere Studien, wie z.B. eine prospektive Kohortenstudie, welche im Jahr 2009 von *Diehm et al* durchgeführt wurde, kamen in Hinblick auf die Gesamtmortalität über einen Zeitraum von 5 Jahren zu ähnlichen Ergebnissen (41). Die geringe 5-Jahres-Mortalitätsrate der vorliegenden Studie kann womöglich damit begründet werden, dass bereits bei Studieneintritt 95,4% aller Patient:innen des Studienkollektivs mit einem Statin therapiert wurden. Wird bei Patient:innen die Diagnose einer CLI gestellt, so steigt die Gesamtmortalität drastisch an. Die 1-Jahres-Mortalität von Patient:innen mit chronisch kritischer Extremitätenischämie beträgt 20-25% und die 5-Jahres-Mortalität liegt bei ca. 60%. Da in der vorliegenden Studie nur 7 Patient:innen im Stadium III miteinbezogen wurden und das Stadium IV ein Ausschlusskriterium dargestellt hat, könnte dadurch ein gesünderes Studienkollektiv zustande gekommen sein. Dies könnte eine weitere Ursache für das geringe Auftreten von Todesfällen sein.

Eine Querschnittsstudie konnte im Jahr 2019 nachweisen, dass Patient:innen, die an einer CLI erkrankt waren, eine hohe arterielle Gefäßsteifigkeit (repräsentiert durch den  $Alx@75$ ) aufgewiesen haben. Der Grad der Extremitätenischämie konnte als Prädiktor für einen erhöhten  $Alx@75$  identifiziert werden (59). Möglicherweise stellt die Exklusion von Patient:innen mit CLI einen weiteren Faktor dar, weshalb der  $Alx_{ao}$  in der Studie keinen signifikanten Zusammenhang zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität hat.

Zwischen den Parametern *Age10* (HR=1,71, 95%-KI 1,14-2,56, p=0,009), BMI (HR=0,87, 95%-KI 0,78-0,97, p=0,015), einem positiven (HR=0,29, 95%-KI 0,10-0,82, p=0,019) und dem ehemaligen Raucherstatus (HR=0,33, 95%-KI 0,13-0,84, p=0,020), der kardiovaskulären Morbidität sowie Mortalität konnte im Beobachtungszeitraum von 52 Monaten ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

Bei einem um den Faktor 10 erhöhten Lebensalter steigt das Risiko, mit einer HR von 1,71 einen der beiden Endpunkte *Tod* oder *Tod CV* zu erleiden. Dieses Ergebnis stimmt mit den aktuellen Daten der Human Mortality Database (HMD) überein, da ein erhöhtes Lebensalter mit einer erhöhten Sterberate assoziiert ist. Die Frage, ob eine Übersterblichkeit des Studienkollektivs im Vergleich zur Gesamtbevölkerung vorliegt, kann anhand der erzielten Ergebnisse nicht beantwortet werden, da die Studie ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurde.

Den Ergebnissen der Analyse zufolge führt eine Steigerung des BMI zu einer Reduktion der Gesamtmortalität. Prinzipiell stellt der BMI einen starken Prädiktor für die Gesamtmortalität dar. So konnte eine prospektive Studie mit einem Gesamtkollektiv von 900.000 Personen aus dem Jahr 2009 feststellen, dass die mittlere Lebenserwartung bei einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m<sup>2</sup> um 2 bis 4 Jahre und bei einem BMI zwischen 40 und 45 kg/m<sup>2</sup> um 8 bis 10 Jahre reduziert wird (60). Allerdings wurde in anderen Untersuchungen im Vergleich dazu das sog. *Obesity Paradoxon* beobachtet, bei dem übergewichtige Patient:innen bei bestimmten Krankheitsbildern (z.B. Herzinsuffizienz und KHK) gegenüber normal- und untergewichtigen Personen eine bessere Überlebensrate und eine geringere Rate an Komplikationen aufweisen (55). Dementsprechend kommt eine Kohortenstudie,

welche im Jahr 2018 von *Bhaskaran et al* in England durchgeführt wurde, zur Schlussfolgerung, dass der BMI eine J-förmige Assoziation zur Gesamtmortalität hat, welche in Abbildung 13 veranschaulicht wird (61).

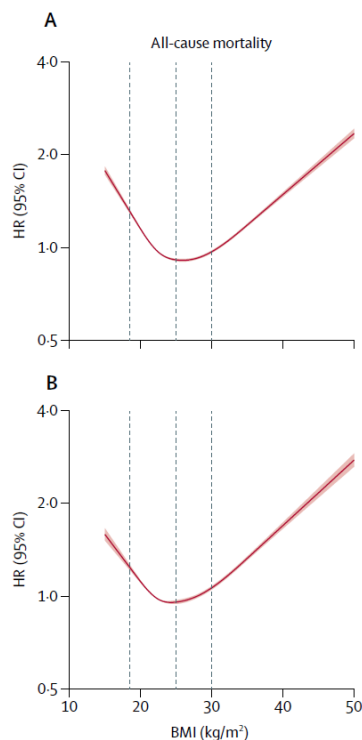


Abbildung 13: Gesamtmortalität in der Gesamtstudienpopulation (A) und bei Nicht-Raucher:innen (B) in Abhängigkeit vom BMI (Quelle: *The Lancet*, Volume 6, Issue 12)

Die vorliegende Studie ergab weiters, dass ein positiver oder ehemaliger Raucherstatus die Gesamtmortalität im Beobachtungszeitraum reduziert. Diese Ergebnisse stehen ebenfalls in starkem Widerspruch zu Inhalten aktueller Literatur. Beispielsweise konnte die AHA im Jahr 2021 nachweisen, dass eine positive Raucheranamnese mit einem früheren Auftreten von kardiovaskulären Krankheiten einhergehen, die sich initial häufig als tödliches Ereignis manifestieren (62). Die Diskrepanz der unterschiedlichen Schlussfolgerungen lässt sich auf die niedrige Fallzahl an Todesfällen (n=24) zurückführen.

### 6.2.2 Limb-Events

Bei Betrachtung der graphischen Darstellung der Kaplan-Meier-Analyse sticht deutlich hervor, dass die Event-Rate durch die *Limb*-Events und dabei in erster Linie durch die Re-EVR angetrieben wird. Diese Beobachtung konnte in dieser Studie jedoch nicht durch die klassischen Risikofaktoren und anthropometrischen

Parameter erklärt werden. Allerdings besteht bei Raucher:innen (HR 1,68, 95%-KI 0,93-3,05,  $p=0,09$ ) und Ex-Raucher:innen (HR 1,73, 95%-KI 0,97-3,08,  $p=0,06$ ) ein Trend zu einer erhöhten Rate an *Limb*-Events, da die p-Werte dieser Risikofaktoren nur knapp über dem Signifikanzniveau liegen. Eine ähnliche Studie, welche im Jahr 2004, von *Schillinger et al* mit einem Studienkollektiv von 650 Patient:innen durchgeführt wurde, kam wiederum zum Ergebnis, dass das Rauchen von 10 oder mehr als 10 Zigaretten pro Tag mit einer verminderten Rate an mittelfristiger Re-Stenose nach endovaskulären Eingriffen an der unteren Extremität verbunden ist (63). Des Weiteren untersuchten *Reitz et al* im Jahr 2022 in einer Kohortenstudie die Auswirkung von Nikotinkonsum auf postprozedurale Komplikationen. Sie kamen zum Ergebnis, dass die Komplikationen bei Raucher:innen bei allen Modalitäten der Revaskularisation höher waren und zur Optimierung der Ergebnisse der Revaskularisation ein Rauchstopp unabdingbar ist (64).

### **6.2.3 Major Adverse Cardiovascular Events**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass zwischen einer positiven Raucheranamnese (HR 0,35, 95%-KI 0,13-0,94,  $p=0,04$ ) und dem Auftreten eines MCI, eines Infarkts, einer CABG oder einer PTCA ein signifikanter Zusammenhang besteht. Dies deutet darauf hin, dass Raucher:innen des Studienkollektivs über den Beobachtungszeitraum von 52 Monaten ein 65% reduziertes Risiko für das Auftreten der oben genannten Events haben. Dieses Ergebnis widerspricht der aktuell vorliegenden Datenlage, da Rauchen einen der Hauptrisikofaktoren für die Entstehung von Atherosklerose und in Folge auch von Gefäßerkrankungen darstellt. Der Widerspruch zu den Ergebnissen der Studie lässt sich dadurch erklären, dass die Fallzahl in dieser Gruppe mit 28 Personen gering ist und zu einem sehr breiten 95%-Konfidenzintervall mit eingeschränkter statistischer Aussagekraft führt.

### **6.3 Limitation der Diplomarbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurde unter anderem der Alx ao zur Repräsentation der arteriellen Gefäßsteifigkeit verwendet. Bei der Verwendung dieses Parameters muss berücksichtigt werden, dass der Alx ao altersabhängig ist und ein erhöhter Index bei älteren Personen durchaus eine physiologische, altersbedingte Veränderung darstellen kann. Des Weiteren wird der Alx ao durch Blutdruckschwankungen beeinflusst, wodurch ein stabiler Blutdruck wichtig ist, um eine genaue Aussage über die arterielle Gefäßsteifigkeit treffen zu können. Darüber hinaus misst der Alx ao die arterielle Gefäßsteifigkeit nur spezifisch im Bereich der Aorta. Daher ist eine generalisierte Aussage über das gesamte Kreislaufsystems anhand dieses Parameters nicht fundiert möglich.

Da im Studienkollektiv dieser Arbeit nur 7 pAVK-Patient:innen mit einer CLI eingeschlossen wurden, sind die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie fast ausschließlich auf asymptomatische pAVK-Patient:innen nach EVR sowie auf Patient:innen, die an einer Claudicatio intermittens leiden, limitiert.

Zudem führt die Selektion der Studienteilnehmenden in einem Tertiärlzentrum womöglich zu einem Selektionsbias. Oftmals haben Personen, die in einem Tertiärlzentrum behandelt werden einen schwerwiegenderen Krankheitsverlauf oder es wurde bereits eine Intervention durchgeführt.

## 7 Conclusio

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, funktionelle Parameter zu evaluieren, anhand deren Patient:innen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko identifiziert werden können. Derzeit geben die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass die Messung des Aix<sub>ao</sub> und der PWV<sub>cf</sub> für eine weiterführende Patienten-Stratifizierung von asymptomatischen pAVK-Patient:innen nach EVR und symptomatischen pAVK-Patient:innen im Stadium II und III eine sinnvolle Messmethode darstellen.

Über den Beobachtungszeitraum von 52 Monaten traten bei den Proband:innen des Studienkollektivs nur relativ wenige koronare Ereignisse und Todesfälle auf. Es konnte allerdings eine hohe Rate an *Limb*-Events, insbesondere mit der Notwendigkeit der Durchführung einer Re-EVR, beobachtet werden. Dabei liegen die p-Werte der Cox-Regressionsanalyse von aktiven und ehemaligen Raucher:innen nur knapp über dem Signifikanzniveau, weshalb eine weiterführende Studie zu dieser Thematik sinnvoll sein könnte.

## 8 Ausblick

Da aktuelle Studien hinsichtlich der Auswirkung eines erhöhten Alx<sub>ao</sub> bei Patient:innen mit pAVK auf deren kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu widersprüchlichen Ergebnissen zur vorliegenden Datenlage führen und bis zum jetzigen Zeitpunkt noch keine randomisiert-kontrollierte Studie zu diesem Sachverhalt durchgeführt wurde, wird die Ausführung einer solchen jedenfalls empfohlen.

Des Weiteren zeigen die Ergebnisse dieser Studie auf, dass die Restenose-Rate und die Notwendigkeit einer Intervention mittels einer Re-EVR ein zentrales Thema darstellen. Daher ist eine weitere Verbesserung der interventionellen Methoden notwendig, um die Restenose-Rate zu reduzieren. Stent-Technologien oder Drug-Eluting-Stents könnten hier mögliche Bereiche zur Weiterentwicklung darstellen. Eine Reduktion der Restenose-Rate würde zusätzlich zu einer maßgeblich gesteigerten Lebensqualität der betroffenen Patientengruppe führen.

Es wird empfohlen, die derzeit offensichtlich gute Sekundärprophylaxe weiterzuführen und idealerweise, mit einem Fokus auf Hochrisikopatienten auszubauen.

Patient:innen mit einer kritischen Extremitätenischämie leiden an einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko. Das 1-Jahres Mortalitätsrisiko liegt bei 20-25%. Da in dieser Studie pAVK-Patient:innen mit Claudicatio intermittens im Fokus standen, sollten zukünftige Studien die Auswirkung einer erhöhten Gefäßsteifigkeit bei Patient:innen mit kritischer Extremitätenischämie auf deren kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität klären. Zudem könnten weitere funktionelle Risikoparameter (z.B. eine veränderte Endothelfunktion) für Hochrisikopatienten identifiziert werden.

In der vorliegenden Studie wurden überwiegend Patient:innen untersucht, die in einem tertiären Zentrum betreut werden. Da sich die medizinische Versorgung in Zentren womöglich von der in der Peripherie unterscheidet, könnten weitere Studie sinnvoll sein, welche die Auswirkungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei Patient:innen mit pAVK, die im niedergelassenen Bereich therapiert werden, auf deren kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität untersuchen.

## Literaturverzeichnis

1. Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2015;140(24):1798-802.
2. Espinola-Klein C, Savvidis S. Periphere arterielle Verschlusskrankheit. *Der Internist*. 2009;50(8):919-26.
3. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circulation Research*. 2021;128(12):1818-32.
4. Dr. H. Lawall PDPH, Prof Dr.G. Rümenapf. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. 2015.
5. Halter G, Orend K-H, Sunder-Plassmann L. Die akute Extremitätenischämie. *Der Chirurg*. 2003;74(12):1118-27.
6. Duran M, Oberhuber A, Schelzig H, Simon F. Akuter arterieller Gefäßverschluss einer Extremität. *Notfall + Rettungsmedizin*. 2017;20(4):292-8.
7. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017;25(4):231-42.
8. Valentine RJ, Guerra R, Stephan P, Scoggins E, Clagett GP, Cohen J. Family history is a major determinant of subclinical peripheral arterial disease in young adults. *Journal of Vascular Surgery*. 2004;39(2):351-6.
9. Morley RL, Sharma A, Horsch AD, Hinchliffe RJ. Peripheral artery disease. *Bmj*. 2018;360:j5842.
10. Campia U, Gerhard-Herman M, Piazza G, Goldhaber SZ. Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. *The American Journal of Medicine*. 2019;132(10):1133-41.
11. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36 Suppl 1:e3276.
12. Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, Hess CN, Hicks CW, Kwan TW, et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(9).
13. Lu Y, Ballew SH, Tanaka H, Szklo M, Heiss G, Coresh J, et al. 2017 ACC/AHA blood pressure classification and incident peripheral artery disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(1):51-9.
14. Joosten MM, Pai JK, Bertoia ML, Rimm EB, Spiegelman D, Mittleman MA, et al. Associations Between Conventional Cardiovascular Risk Factors and Risk of Peripheral Artery Disease in Men. *JAMA*. 2012;308(16):1660.
15. Kou M, Ding N, Ballew SH, Salameh MJ, Martin SS, Selvin E, et al. Conventional and Novel Lipid Measures and Risk of Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2021;41(3):1229-38.
16. Kavurma MM, Boccanfuso L, Cutmore C, Passam F, Patel S, Hennessy A, et al. A hidden problem: peripheral artery disease in women. *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2023.
17. Song P, Rudan D, Zhu Y, Fowkes FJI, Rahimi K, Fowkes FGR, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery

disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *The Lancet Global Health*. 2019;7(8):e1020-e30.

18. Lawall HH, P; Espinola-Klein, C; Rümenapf, G. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Vascular Disease. *Deutsches Ärzteblatt*. 2016.
19. Krawisz AK, Raja A, Secemsky EA. Femoral-popliteal peripheral artery disease: From symptom presentation to management and treatment controversies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2021;65:15-22.
20. Hamburg NM, Creager MA. Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease. *Circ J*. 2017;81(3):281-9.
21. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, Allison MA, McDermott MM, Goff DC, Jr., et al. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg*. 2007;45(2):319-27.
22. Peltonen E, Laivuori M, Vakhitov D, Korhonen P, Venermo M, Hakovirta H. The Cardiovascular-Mortality-Based Estimate for Normal Range of the Ankle–Brachial Index (ABI). *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(5):147.
23. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *J Vasc Surg*. 2019;69(6s):3S-125S.e40.
24. Firnhaber JM, Powell CS. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Diagnosis and Treatment. *American Academy of Family Physicians*. 2019;99.
25. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, Eagle KA, Smith SC, Goto S, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *European Heart Journal*. 2014;35(41):2864-72.
26. Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, De Vries T, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. 2021;42(25):2439-54.
27. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2019;41(1):111-88.
28. Weingärtner O, Landmesser U, März W, Katzmann JL, Laufs U. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Der Kardiologe*. 2020;14(4):256-66.
29. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(15):1353-64.
30. Effects of an Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitor, Ramipril, on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(3):145-53.
31. Shahin Y, Barnes R, Barakat H, Chetter IC. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):283-90.
32. Matthews DR, Li Q, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, et al. Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes: the CANVAS Program. *Diabetologia*. 2019;62(6):926-38.

33. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. 2021.
34. Düppers P, Floros N, Oberhuber A, Schelzig H, Wagenhäuser MU, Simon F. Konservative Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Gefäßchirurgie*. 2019;24(5):431-40.
35. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *Journal of Internal Medicine*. 2007;261(3):276-84.
36. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e686-e725.
37. Katsiki N, Tentolouris N, Marakomichelakis G, Richter D, Giannoukas A, Koufaki P, et al. Real world data from a multi-centre study on the effects of cilostazol on pain symptoms and walking distance in patients with peripheral arterial disease. *BMC Research Notes*. 2022;15(1).
38. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, Geraghty PJ, McKinsey JF, Mills JL, et al. Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication. *Journal of Vascular Surgery*. 2015;61(3):2S-41S.e1.
39. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa*. 2019;48(Supplement 102):1-79.
40. Beckman JA, Schneider PA, Conte MS. Advances in Revascularization for Peripheral Artery Disease: Revascularization in PAD. *Circulation Research*. 2021;128(12):1885-912.
41. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, et al. Mortality and Vascular Morbidity in Older Adults With Asymptomatic Versus Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2009;120(21):2053-61.
42. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral Arterial Disease. *Circulation*. 2006;114(7):688-99.
43. Cambou JP, Aboyans V, Constans J, Lacroix P, Dentans C, Bura A. Characteristics and Outcome of Patients Hospitalised for Lower Extremity Peripheral Artery Disease in France: The COPART Registry. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2010;39(5):577-85.
44. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, Twillman G, Treat-Jacobson D, Harwood EM, et al. Gaps in Public Knowledge of Peripheral Arterial Disease. *Circulation*. 2007;116(18):2086-94.
45. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Peripheral Artery Disease and Cardiovascular Disease Risk Assessment With the Ankle-Brachial Index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2018;320(2):177-83.
46. Suwannasom P, Phinyo P, Leemasawat K, Chichareon P, Nantsupawat T, Osataphan N, et al. Prognostic Value of Ankle-Brachial Index in Prediction of Cardiovascular Events in an Asian Population with Multiple Atherosclerotic Risk Factors. *Angiology*. 2023;74(9):848-58.
47. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into

- Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
48. Saenz-Pipaon G, Ravassa S, Larsen KL, Martinez-Aguilar E, Orbe J, Rodriguez JA, et al. Lipocalin-2 and Calprotectin Potential Prognosis Biomarkers in Peripheral Arterial Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2022;63(4):648-56.
  49. Demirtas S, Karahan O, Yazici S, Guclu O, Caliskan A, Yavuz C, et al. The relationship between complete blood count parameters and Fontaine's Stages in patients with peripheral arterial disease. *Vascular*. 2014;22(6):427-31.
  50. Solutions EGM. *Vascular Explorer ABI+Alx Software - Operator's Manual* 2012. 35 p.
  51. Magometschnigg D. Blood pressure and arterial stiffness: A comparison of two devices for measuring augmentation index and pulse wave velocity. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2005;155(17-18):404-10.
  52. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. World Health Organization; 2008.
  53. Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61(7):646-53.
  54. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(3):275-86.
  55. Dramé M, Godaert L. The Obesity Paradox and Mortality in Older Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(7).
  56. 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.
  57. Scandale G, Dimitrov G, Recchia M, Carzaniga G, Perilli E, Carotta M, et al. Arterial stiffness and 5-year mortality in patients with peripheral arterial disease. *J Hum Hypertens*. 2020;34(7):505-11.
  58. Abdi Dezfouli R, Mohammadian Khonsari N, Hosseinpour A, Asadi S, Ejtahed H-S, Qorbani M. Waist to height ratio as a simple tool for predicting mortality: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 2023;47(12):1286-301.
  59. Mendes-Pinto D, Ribeiro JM, Rodrigues-Machado MDG. Association between critical limb ischemia and arterial stiffness measured by brachial artery oscillometry. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2019;18.
  60. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
  61. Bhaskaran K, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Douglas IJ, Smeeth L. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018;6(12):944-53.
  62. Khan SS, Ning H, Sinha A, Wilkins J, Allen NB, Vu THT, et al. Cigarette Smoking and Competing Risks for Fatal and Nonfatal Cardiovascular Disease Subtypes Across the Life Course. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(23).

63. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Haumer M, Sabeti S, Ahmadi R, et al. Effect of smoking on restenosis during the 1st year after lower-limb endovascular interventions. *Radiology*. 2004;231(3):831-8.
64. Reitz KM, Althouse AD, Meyer J, Arya S, Goodney PP, Shireman PK, et al. Association of Smoking With Postprocedural Complications Following Open and Endovascular Interventions for Intermittent Claudication. *JAMA Cardiology*. 2022;7(1):45-54.