

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan)

**Intima-Media-Dicke und atherosklerotische Last  
bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der  
Medizinischen Fakultät der  
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Inga Rapmund  
geboren am 17.12.1981 in Halberstadt

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. habil. B.-M. Taute, Halle/ Saale  
2. Prof. Dr. med. habil. G. Keyser, Halle/ Saale  
3. Prof. Dr. med. habil. C. Espinola-Klein, Mainz

Datum der Verteidigung: 15.12.2010

## Referat

Allgemein gilt die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis als graduerter Indikator des kardio- bzw. zerebrovaskulären Risikos und als Marker einer generalisierten Atherosklerose. Der periphere Phänotyp der Atherosklerose ist mit der höchsten Generalisation des atherosklerotischen Prozesses assoziiert und weist gleichzeitig die höchsten Intima-Media-Dicken der A. carotis communis (IMD) auf. Ausgehend von der Hypothese, dass bei ausgedehntem atherosklerotischen Prozess eine höhere IMD resultiert, ergab sich die Zielstellung dieser Arbeit als Prüfung des Zusammenhanges zwischen Ausmaß des atherosklerotischen Prozesses und der Intima-Media-Dicke bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK). Dazu wurden in eine prospektive, klinische Studie 173 Patienten (M/F: 123/50;  $64,2 \pm 10,7$  Jahre) mit PAVK aller Schweregrade aufgenommen. Als Kontrollgruppe fungierten 117 gefäßgesunde Probanden (M/F: 27/90;  $60,9 \pm 10,3$  Jahre). Zur Quantifizierung des Gesamtausmaßes der individuellen Atherosklerose, der atherosklerotischen Last, wurde ein Atheroskleroscore eingeführt, der als Summenscore die Ausdehnung der peripheren Atherosklerose, einer Karotisatherosklerose und das Vorhandensein einer koronaren Atherosklerose erfasst. Zur Prüfung des Zusammenhanges zwischen IMD und atherosklerotischer Last wurde der Atheroskleroscore in die vier Kategorien ohne, geringe, mittlere und hohe atherosklerotischer Last unterteilt. Es bestanden bei einer Schwankungsbreite der Intima-Media-Dicke von 0,6-1,4 mm signifikante Differenzen zwischen der IMD bei gefäßgesunden Probanden ( $0,71 \pm 0,15$  mm), bei Patienten mit geringer ( $0,85 \pm 0,15$  mm), mittlerer ( $0,98 \pm 0,16$  mm) und hoher atherosklerotischer Last ( $1,04 \pm 0,16$ ;  $p < 0,0001$ ). Es lässt sich schlussfolgern, dass die Intima-Media-Dicke auch bei PAVK als ein prädiktiver Marker zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos einsetzbar ist. Der eingeführte Atheroskleroscore kann als ein geeignetes Instrument zur Quantifizierung der individuellen atherosklerotischen Last in Atherosklerosestudien eingeordnet werden. Inwieweit der Atheroskleroscore selbst als Risikoprädiktor etablierbar ist, bleibt weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten.

## Inhaltsverzeichnis

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Einleitung und Zielstellung  | 1  |
| 1.1   | Atherosklerotische Gefäßkrankheit  | 1  |
| 1.2   | Intima-Media-Dicke   | 2  |
| 1.3   | Atherosklerotische Last  | 3  |
| 1.4   | Zielstellung   | 4  |
| 2     | Methodik   | 5  |
| 2.1   | Patienten und Probanden  | 5  |
| 2.1.1 | Studieneinschlusskriterien   | 5  |
| 2.1.2 | Anamnese und klinische Untersuchung  | 5  |
| 2.1.3 | Laborchemische Parameter   | 7  |
| 2.2   | Quantifizierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit                                       | 7  |
| 2.2.1 | Periphere Atherosklerose   | 7  |
| 2.2.2 | Zerebrovaskuläre Atherosklerose und Messung der IMD der A. carotis communis                  | 11 |
| 2.2.3 | Koronare Atherosklerose  | 14 |
| 2.3   | Score zur nichtinvasiven Quantifizierung der atherosklerotischen Last<br>(Atheroskleroscore) | 15 |
| 2.4   | Statistische Auswertung  | 16 |
| 3     | Ergebnisse   | 17 |
| 3.1   | Probanden  | 17 |
| 3.2   | Charakterisierung des Patientenkollektivs  | 17 |
| 3.2.1 | Altersstruktur und Geschlechtsverteilung   | 17 |
| 3.2.2 | Stadieneinteilung der PAVK nach Fontaine   | 18 |
| 3.2.3 | Hämodynamischer Schweregrad der PAVK (ABPI)  | 19 |
| 3.2.4 | Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose   | 19 |
| 3.2.5 | Vaskuläre Risikofaktoren und Risikoindikatoren   | 21 |
| 3.2.6 | Vaskuläre und nicht vaskuläre Komorbiditäten   | 22 |
| 3.3   | Maximale Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (IMD)                                    | 22 |
| 3.3.1 | IMD, Alter und Geschlecht  | 22 |
| 3.3.2 | IMD und hämodynamischer Schweregrad der PAVK (ABPI)  | 23 |
| 3.3.3 | IMD und Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose                                       | 24 |
| 3.3.4 | IMD und koronare Herzkrankheit bei Patienten mit PAVK  | 25 |
| 3.3.5 | IMD und zerebrovaskuläre Atherosklerose  | 26 |
| 3.4   | Atherosklerotische Last  | 26 |
| 3.4.1 | Atheroskleroscore, Alter und Geschlecht  | 26 |
| 3.4.2 | Atheroskleroscore und hämodynamischer Schweregrad der PAVK                                   | 28 |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 3.5   | IMD und atherosklerotische Last   | 28 |
| 3.5.1 | IMD und Atherosklerosescor-Kategorien   | 28 |
| 3.5.2 | Wahrscheinlichkeit eines zerebrovasklären Ereignisses in Abhängigkeit von IMD<br>und atherosklerotischer Last | 29 |
| 4     | Diskussion  | 31 |
| 4.1   | Charakteristika des Probanden- und Patientenkollektivs  | 31 |
| 4.2   | IMD- Messungen bei Probanden und Patienten mit PAVK   | 33 |
| 4.3   | Atherosklerosescor zur Quantifizierung der atherosklerotischen Last   | 36 |
| 4.4   | IMD als Indikator der Generalisation des atherosklerotischen Prozesses bei PAVK                               | 38 |
| 5     | Zusammenfassung   | 40 |
| 6     | Literaturverzeichnis  | 41 |
| 7     | Tabellenanhang  | 51 |
| 8     | Thesen  | 52 |

Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Publikationen von Teilergebnissen dieser Arbeit

Danksagung

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

|       |   |
|-------|---|
| A.    | Arteria   |
| Aa.   | Arteriae  |
| Abb.  | Abbildung   |
| ABPI  | Ankle- Brachial- Blood- Pressure- Index<br>Synonym: Knöchel-Arm-Index |
| ACVB  | Aorto-Coronarer-Venen-Bypass  |
| AFC   | Arteria femoralis communis  |
| AFS   | Arteria femoralis superficialis                                       |
| aHT   | arterielle Hypertonie   |
| AP    | Arteria poplitea  |
| ASKL  | Atherosklerosescore   |
| ATA   | Arteria tibialis anterior   |
| ATP   | Arteria tibialis posterior  |
| B     | Beckentyp   |
| BMI   | Body Mass Index   |
| CCA   | Arteria carotis communis (common carotid artery)                      |
| COPD  | chronisch obstruktive Lungenerkrankung                                |
| CRP   | C- reaktives Protein  |
| DM    | Diabetes mellitus   |
| ECA   | Arteria carotis externa (external carotid artery)                     |
| F     | Frauen  |
| FRS   | Framingham risk score   |
| HDL   | High density lipoprotein  |
| HLP   | Hyperlipoproteinämie  |
| ICA   | Arteria carotis interna (internal carotid artery)                     |
| IMD   | Intima-Media-Dicke  |
| i. S. | im Serum  |
| KI    | Konfidenzintervall  |
| LDL   | Low density lipoprotein   |
| KHK   | koronare Herzkrankheit  |
| M     | Männer  |
| MRT   | Magnetresonanztomographie   |
| MRA   | Magnetresonanzangiographie  |
| MW    | Mittelwert  |
| n. s. | nicht signifikant   |

|      |   |
|------|---|
| O    | Oberschenkeltyp                             |
| OR   | Odds ratio                                  |
| PAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit    |
| PTCA | perkutane transluminale Coronarangioplastie |
| Tab. | Tabelle                                     |
| TC   | Gesamtcholesterol                           |
| TEA  | Thrombendarteriektomie                      |
| TIA  | transitorische ischämische Attacke          |
| U    | Unterschenkeltyp                            |

## **1 Einleitung und Zielstellung**

### **1.1 Atherosklerotische Gefäßkrankheit**

Herz-/Kreislaufkrankungen stehen weltweit an erster Stelle der Todesursachenstatistiken. Allein in Deutschland betrafen sie nach vorläufigen Angaben des Statistischen Bundesamtes von 2009 ca. 43% aller Todesfälle (397 651 Männer und 446 788 Frauen). Besonders bei älteren Menschen waren Herz-/Kreislaufkrankungen die häufigste Todesursache: Über 91% der hieran Verstorbenen waren älter als 65 Jahre. An einem Herzinfarkt verstarben 62 670 Menschen, davon 54% Männer (n=34 066) und 46% Frauen (n=28 604) [1]. Dabei kommt der atherosklerotischen Gefäßkrankheit als chronisch fortschreitenden, systemischen Prozess eine zentrale Stellung sowohl im Gesundheitsmanagement als auch in der klinischen und Grundlagenforschung zu [2]. Durch den demographischen Wandel in der Bevölkerungsstruktur mit Zunahme der Lebenserwartung, mit Veränderung von Lifestyle-Faktoren und dem Häufigkeitsanstieg eines Typ 2 Diabetes mellitus bzw. des metabolischen Syndroms ist in der Gesellschaft der entwickelten Industrienationen mit einer stetigen Zunahme der Prävalenzen und der assoziierten Morbidität und Mortalität von koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Atherosklerose, Nierenarterienstenosen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit als wichtigsten klinischen Manifestationen der Atherosklerose auszugehen [3].

Als chronische Erkrankung umfasst die Atherosklerose ein breites Spektrum subklinischer und klinischer Phänotypen mit segmental unterschiedlichen Ausprägungen. So gehören funktionelle Veränderungen des Gefäßendothels oder frühe morphologische Veränderungen wie die Zunahme der Intima-Media-Dicke und die Plaqueentstehung gleichfalls zum erfassbaren Erscheinungsbild wie klinisch manifeste Krankheitsbilder mit akuter oder chronischer Minderperfusion von Organen oder Organsystemen [2]. Diese nebeneinander existierenden Phänotypen der Atherosklerose repräsentieren unterschiedliche Stadien in der Pathogenese der Erkrankung und sind in ihrer Gesamtheit Ausdruck der globalen atherosklerotischen Last eines Individuums.

Liegt eine symptomatische Manifestation als periphere arterielle Verschlusskrankheit vor, so handelt es sich um denjenigen Phänotyp der Atherosklerose, der die höchste Generalisation der Atherosklerose aufweist. Daraus resultiert gleichzeitig die ungünstigste Prognose [4-6]. Eine PAVK gilt als Marker einer bereits fortgeschrittenen atherosklerotischen Gefäßkrankheit. Während die periphere Atherosklerose nur bei ca. 25% der Betroffenen in eine kritische Extremitätenischämie übergeht, begrenzt die systemische Progression mit koronarer und zerebrovaskulärer Atherosklerose die Lebenserwartung maßgeblich. Schweregradabhängig ist davon auszugehen, dass Patienten mit Claudicatio intermittens in 60-80% und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie in über 90% eine relevante systemische Atherosklerose aufweisen [7].

In Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit und den zur Detektion der PAVK genutzten Methoden, kann man von einer durchschnittlichen Prävalenz der PAVK von 3-10% ausgehen. Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz an, bei über Siebzigjährigen bis auf 15-20% [8, 9]. Die höchsten Prävalenzen mit 29% für eine asymptomatische bzw. 8,7% für eine symptomatische PAVK beschreibt die Nordamerikanische PARTNERS Studie aus dem Jahr 2001, wobei die Studieneinschlusskriterien zur Rekrutierung einer Risikopopulation geführt hatten [10]. Die geschlechtsunabhängige Zunahme der Prävalenz der PAVK mit höherem Lebensalter wird insbesondere durch die getABI-Studie (German epidemiological trial on Ankle Brachial Index) gestützt, die bei 6 880 Patienten im Alter über 65 Jahren nachwies, dass jeder fünfte (21%) Studienteilnehmer einen Knöchel-Arm-Index (ABPI)  $< 0,9$  bzw. eine symptomatische PAVK hatte [11].

Komplizierend und potenzierend wird sich der bereits erfolgte und weitere Zuwachs an Typ 2-Diabetikern auf die Prävalenz und den Verlauf der PAVK auswirken. Die Zahl der Diabetiker hat sich seit 1960 bereits verzehnfacht. Neben den sechs Millionen bekannten Diabetikern in Deutschland ist mit einer Dunkelziffer von etwa zwei bis drei Millionen zu rechnen [12]. Sowohl Diabetes mellitus als auch PAVK sind abhängig vom Alter und die steigende Anzahl betroffener Patienten wird in Zukunft vermehrt volkswirtschaftliche Probleme aufwerfen [13].

Patienten mit PAVK bedürfen einer umfassenden Diagnostik und kontinuierlichen, oft interdisziplinären Betreuung, um nicht nur das Fortschreiten der peripheren Atherosklerose sondern auch die systemische Progredienz zu reduzieren und lebensbedrohliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln [5, 14, 15]. Darüber hinaus wird eine individuelle Risikostratifizierung bezüglich Progredienz, Generalisation und Komplikationen der systemischen Atherosklerosemanifestationen nötig sein, um bereits bei Feststellung einer PAVK Hochrisikopatienten zu definieren.

## **1.2 Intima-Media-Dicke**

Die sonographische Gefäßwanddickenmessung an der A. carotis communis geht auf Pignoli et al. (1986) zurück [16]. Dem rasanten technischen Fortschritt der letzten Jahrzehnte ist es zu verdanken, dass hochauflösende High-End-Ultraschallsysteme zur Verfügung stehen, die eine exakte Datenaufnahme kostengünstig und nicht invasiv ermöglichen. Die IMD gilt als ein (Früh-) Indikator des kardiovaskulären Risikos. Eine große Zahl von Studien hat gezeigt, dass die IMD mit dem Risiko eines späteren koronaren und/ oder zerebrovaskulären Ereignisses korreliert [17-24]. Allgemein gilt, dass mit Zunahme der IMD auch das Risiko für Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Insult steigt.

Höchste Werte für die IMD finden sich bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit [25-27]. Eine individuelle prädiktive Relevanz der IMD für das systemische Progres-



sions- oder Ereignisrisiko konnte jedoch bei Patienten mit PAVK bisher nicht nachgewiesen werden. Lediglich zeigten einzelne Untersuchungen, dass erhöhte IMD mit vermindertem ABPI einhergehen [25, 28, 29]. Damit kann die IMD als qualitativer Marker des generell gesteigerten kardio- bzw. zerebrovaskulären Risikos bei PAVK eingeordnet werden.

Da niedrige ABPI-Werte einen fortgeschrittenen peripheren atherosklerotischen Prozess anzeigen, der regelmäßig mit einer ausgedehnten systemischen Atherosklerose assoziiert ist, kann die Hypothese formuliert werden, dass bei ausgedehntem atherosklerotischen Prozess höhere IMD resultieren.

### **1.3 Atherosklerotische Last**

Um die individuelle Ausdehnung des atherosklerotischen Prozesses zu erfassen bzw. die individuelle atherosklerotische Last zu definieren, existiert keine allgemein gültige Messmethodik. Auch ist es nicht möglich, die globale atherosklerotische Last als Gesamtheit aller in einem Organismus vorhandener funktioneller und morphologischer Atherosklerose-bezogener Veränderungen zu bestimmen. Demzufolge beschränkt sich die Mehrzahl der angewendeten Verfahren auf die Erfassung struktureller Veränderungen der Arterienwand.

Einen diesbezüglich umfassenden Ansatz zur Definition der atherosklerotischen Last verfolgen radiologische bildgebende Verfahren. Neben der Ganzkörper-Computertomographie zur Erfassung der systemischen kalzifizierenden Atherosklerose in Karotiden, Koronararterien sowie Aorta und Beckenarterien wurde auch die Ganzkörper-Magnetresonanz-Angiographie (MRA) eingesetzt, um eine Quantifizierung stenosierender Arterienveränderungen in oben genannten Gefäßregionen vorzunehmen [30, 31]. Nachteil dieser Untersuchungsformen sind Invasivität, Strahlen- und/oder Kontrastmittelbelastung sowie hohe Kosten. Zudem ist es im Rahmen einer Ganzkörper-MRA nicht möglich, Koronararterien und intrakranielle Arterien zu beurteilen.

Liegt bereits eine manifeste Atherosklerose in einem Gefäßbett vor, sind oft weitere Gefäßterritorien betroffen [32]. So verwertet ein anderer Ansatz zur Quantifizierung der atherosklerotischen Last die klinisch detektierbare polyvaskuläre Atherosklerose bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder mit Schlaganfall [33, 34]. Bei Patienten mit PAVK kategorisierten Brevetti et al. die Schwere der atherosklerotischen Last als Atherosklerose in einem Bein oder in beiden Beinen oder in mehreren Gefäßterritorien [35].

Basierend auf dem Konzept der polyvaskulären Atherosklerose bei PAVK wurde im Vorfeld dieser Arbeit zur Quantifizierung der individuellen atherosklerotischen Last, ein nichtinvasiver Atheroskleroscore entwickelt, der als Summenscore die Ausdehnung der peripheren Atherosklerose, einer Karotisatherosklerose und das Vorhandensein einer koronaren Atherosklerose erfasst [36].

## 1.4 Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, durch die Analyse ausgewählter Gefäßbefunden, die im Rahmen einer prospektiven klinischen Untersuchung an Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (n=173) und gefäßgesunden Probanden (n=117) erhoben wurden, zu prüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Ausdehnung des atherosklerotischen Prozesses, der atherosklerotischen Last und der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis bei Patienten mit PAVK besteht.

Folgende wissenschaftliche Fragestellungen sollten im Einzelnen geklärt werden:

- Gibt es Zusammenhänge zwischen IMD, Alter und Geschlecht bei gefäßgesunden Probanden und bei Patienten mit PAVK?
- Korreliert die IMD mit dem hämodynamischen Schweregrad der PAVK, mit der Lokalisation der peripheren Atherosklerose, mit einer zusätzlich bestehenden KHK oder mit der zerebrovaskulären Atherosklerose bei Patienten mit PAVK?
- Welche Assoziationen bestehen zwischen der atherosklerotischen Last, die mittels Atheroskleroscore quantifiziert wurde und dem Alter und Geschlecht von PAVK-Patienten?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der IMD und atherosklerotischen Last bei Patienten mit PAVK und der Kontrollgruppe der gefäßgesunden Probanden, die keine atherosklerotische Last aufwiesen?
- Ist die IMD auch bei Patienten mit PAVK Marker der Generalisation des atherosklerotischen Prozesses und damit als kardiovaskulärer Risikoprädiktor einsetzbar?

Darüber hinaus galt es, den in einer Voruntersuchung entwickelten Atheroskleroscore zur Quantifizierung der atherosklerotischen Last bei Patienten mit PAVK im Rahmen dieser Arbeit zu etablieren.

## **2 Methodik**

### **2.1 Patienten und Probanden**

In der vorliegenden Arbeit wurden ausgewählte klinisch-angiologische, laborchemische und sonographische Befunde von Patienten mit PAVK ausgewertet, die im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven klinischen Studie bei konsekutiven Patienten mit PAVK erhoben wurden. Alle Patienten hatten sich wegen ihrer atherosklerotischen Gefäßkrankheit im Universitätsklinikum Halle zur Diagnostik und Therapie ambulant oder stationär vorgestellt. Als Kontrollgruppe wurden Probanden herangezogen, die weder eine periphere noch eine zerebrovaskuläre Atherosklerose aufwiesen und bei denen weder eine KHK vorlag, noch eine Niereninsuffizienz bestand. Hierbei handelte es sich um eine Probandengruppe, die für Voruntersuchungen bereits rekrutiert worden war [37-39]. Sämtliche klinisch-angiologischen und sonographischen Untersuchungen waren durch eine erfahrene Angiologin nach einem standardisierten Messprotokoll erfolgt.

#### **2.1.1 Studieneinschlusskriterien**

Als Studieneinschlusskriterium galt das Vorliegen einer PAVK in den klinischen Stadien I-IV nach Fontaine. Eine PAVK wurde definiert als ein ABPI von  $< 0,9$  an mindestens einer Extremität. Patienten mit einer Niereninsuffizienz, quantifiziert mittels laborchemischer Bestimmung des Kreatininwertes, konnten nicht eingeschlossen werden. Als cut-off-Wert wurde ein Kreatinin i. S. von  $< 150 \mu\text{mol/l}$  festgelegt. Patienten mit Majoramputationen konnten nicht in diese Studie aufgenommen werden. Zudem sollte das schriftliche Einverständnis von Probanden und Patienten vorliegen, dass die erhobenen Befunde in einer anonymisierten Datenbank für wissenschaftliche Auswertungen gespeichert werden.

#### **2.1.2 Anamnese und klinische Untersuchung**

Die Anamnese umfasste Angaben zu Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und die allgemeine Krankheitsanamnese. Spezielle Fragen betrafen das aktuelle Beschwerdebild bei PAVK, inkl. der Beschwerdedauer, der subjektiven schmerzfreien Gehstrecke, die Erfassung von ischämischen Ruheschmerzen, vorhergehende Behandlungen, aktuelle Medikationen und bereits bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und Nikotinabusus. Übergewicht war definiert als ein Body Mass Index

von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ . Tab. 1 vermittelt einen Überblick über die Definitionen der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, zu deren Bestimmung auch Laborparameter hinzugezogen wurden.

Erfragt wurden außerdem und vaskuläre Komorbiditäten, Beschwerden und frühere vaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt, PTCA, ACVB-Operation, Angina pectoris-Symptomatik, zerebrovaskulärer Insult bzw. TIA, bekannte Karotisstenosen, frühere Gefäßinterventionen an nicht kardialen Gefäßen, bekannte Nierenarterienstenosen oder ein Aortenaneurysma. Zudem interessierten nichtvaskuläre Komorbiditäten wie eine bestehende oder frühere Tumorerkrankungen und eine COPD.

Im Anschluss an die Anamneseerhebung erfolgte die ausführliche klinische Untersuchung der Patienten.

**Tab. 1:** Grenzwerte und Definitionen traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren

| <i>Risikofaktor</i>                    | <i>Grenzwerte bzw. diagnostische Kriterien</i>  |
|--|---|
| Arterielle Hypertonie [40]             | Arterieller Blutdruck $\geq 140 \text{ mmHg}$ systolisch und / oder $\geq 90 \text{ mmHg}$ diastolisch; bekannte Hypertonie oder antihypertensive Medikation                            |
| Diabetes mellitus [41]                 | HbA <sub>1c</sub> > 6%,<br>bekannter oder medikamentös eingestellter Diabetes mellitus  |
| Hyperlipidämie bzw. Dyslipoproteinämie | Triglyzeride > 2,3 mmol/l,<br>Gesamtcholesterol M/F > 6,2 mmol/l<br>HDL-Cholesterol M < 0,9, F < 1,1 mmol/l,<br>LDL-Cholesterol M/F > 3,9 mmol/l<br>Therapie einer Hyperlipoproteinämie |
| Raucher                                | Regelmäßiger Nikotinabusus innerhalb der letzten 5 Jahre  |
| Nichtraucher oder Exraucher            | Kein oder früherer Nikotinabusus  |

M=Männer, F=Frauen

### **2.1.3 Laborchemische Parameter**

Zur Risikostratifizierung bei atherosklerotischer Gefäßkrankheit wurden verschiedene Laborparameter herangezogen [4, 42, 43]. Dazu zählten als Parameter des Fettstoffwechsels mit Gesamtcholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceriden und HDL-Cholesterol. Als Dyslipoproteinämie wurden die isolierte Erhöhung des LDL-Cholesterols und/oder ein zu niedriges HDL-Cholesterol bei normalem Gesamtcholesterol angesehen (Tab.1). Weiterhin stellte das Serumkreatinin (Normbereich Männer <102, Frauen <88 mmol/l) den Parameter zur Bestimmung der Nierenfunktion dar [44]. Als Risikomarker wurden das Fibrinogen (Normbereich 1,5-4 g/l) und das Gesamthomozystein i. S. gemessen [45, 46]. Als Hyperhomozysteinämie galt ein Homozysteinwert > 9 µmol/l. Als Parameter der Inflammation erfolgte eine Bewertung des CRP (Normbereich < 5 mg/l). Alle Proben wurden aus dem peripher-venösen Blut nach mindestens sechsständiger Nahrungskarenz entnommen.

## **2.2 Quantifizierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit**

### **2.2.1 Periphere Atherosklerose**

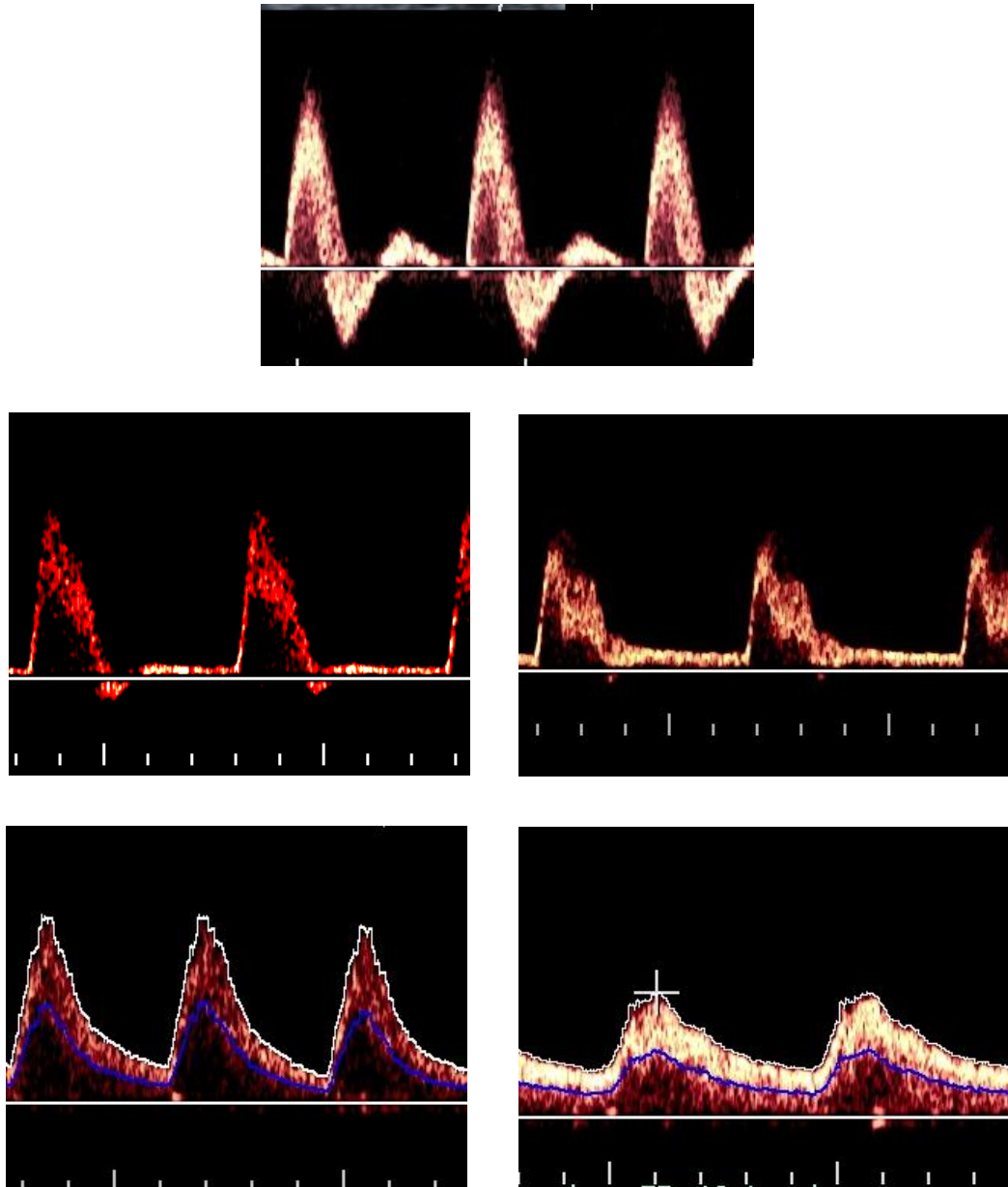
(1.) Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin e.v. [47] erfolgte zur Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades der PAVK eine Doppler-sonographische systolische Druckmessung an beiden Oberarmen (A. brachialis) und beidseitig an A. tibialis anterior und A. tibialis posterior (Manschettenanlage direkt supramalleolär). Grundvoraussetzung war, dass der Patient bzw. Proband lag und eine Ruhephase von mindestens 10-15 Minuten vorausging. Zum Einsatz kam dabei ein richtungssensitives cw-Taschen-Doppler-Gerät (Sonodop 3000, Sonotechnik, GmbH). Um den hämodynamischen Schweregrad der PAVK zu definieren, erfolgte dann die Berechnung des ABPI (Ankle-Brachial-Blood-Pressure-Index). Beweisend für eine arterielle Verschlusskrankheit ist eine Erniedrigung des Quotienten aus höchstem Knöchelarteriendruck (getrennt für linkes und rechtes Bein) und höchstem Oberarmarteriendruck unter 0,9. Tab. 2 zeigt die ABPI-Kategorien zur Abschätzung des hämodynamischen Schweregrades einer PAVK. Limitierungen für die Druckmessung ergeben sich bei Vorliegen einer Mönckeberg-Mediasklerose, die Diabetes-assoziiert häufiger zu finden ist. Bei resultierender partieller oder kompletter Inkompressibilität von Unterschenkelarterien muss auf andere Methoden zur Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades zurückgegriffen werden. Hier eignen sich die Zehenarteriendruckmessung mit Bestimmung des TBPI (Tibio- Brachial- Blood- Pressure Index), die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung oder die Bewertung von Parametern des Doppler-Frequenzspektrums [48-51]. Im Rahmen dieser Studie wurde auf eine weiterführende Diagnos-

tik verzichtet und im Falle einer Mediasklerose kein ABPI-Wert erfasst. Probanden sollten einen ABPI > 0,9 aufweisen.

**Tab. 2:** Schweregrad der PAVK nach Fontaine mit ABPI-Kategorie [47]

| <i>ABPI</i> | <i>Schweregrad der PAVK<br/>(Stadium nach Fontaine)</i> |
|-------------|---|
| > 1,3       | falsch hohe Werte<br>(Verdacht auf Mediasklerose)       |
| > 0,9       | Normalbefund  |
| 0,75 – 0,9  | leichte PAVK (II a)                                     |
| 0,5 - 0,75  | mittelschwere PAVK (II b)                               |
| < 0,5       | schwere PAVK (kritische Ischämie) (III-IV)              |

(2.) Die Ausdehnung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wurde durch Erfassung der Lokalisationstypen bewertet. Die Lokalisationsdiagnostik basierte auf den Ergebnissen der farbduplexsonographischen Bewertung der Strömungsspektren an den definierten Ableitstellen A. femoralis communis, A. poplitea und den Unterschenkelarterien A. tibialis posterior und anterior im distalen Abschnitt. Bewertet wurden Veränderungen des Doppler-Frequenzspektrums. Wichtigstes Kriterium für die Zuordnung zu den Lokalisationstypen waren das Fehlen oder die deutliche Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente an einem Ableitort [52]. Typischerweise führen hämodynamisch relevante Strömungsbehinderungen im vorgeschalteten Gefäßabschnitt zum Verlust (monophasisches Spektrum) oder zu einer signifikanten Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente im Doppler-Frequenzspektrum. Dies gilt als das wichtigste Kriterium für ein hämodynamisch relevantes, proximal der Ableitstelle liegendes Strombahnhindernis und erlaubt eine Differenzierung in einen proximalen (aortoiliacalen oder Beckentyp), einen isolierten femoralen (Oberschenkeltyp) und einen distalen (Unterschenkeltyp) Lokalisationstyp sowie deren Kombinationen. Bei Kombinationen wurde unterschieden in den Becken-/ Oberschenkeltyp (BO), den Oberschenkel-/ Unterschenkeltyp (OU) und den Becken-/ Oberschenkel-/ Unterschenkeltyp (BOU). Lagen Bypässe vor, bezog sich die atherosklerotische Last auf die originären Gefäße. Abb. 1 demonstriert in Originalaufnahmen und Tab. 3 zeigt als Übersicht das methodische Vorgehen bei der Zuordnung von Lokalisationstypen.



**Abb. 1:** Geschwindigkeits-Zeit-Spektren der A. femoralis communis (exemplarisch)

Oben: Normalbefund (triphasisches Spektrum)

Mitte: Zunehmende Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente (angedeutet biphasisches Spektrum)

Unten: Verlust der frühdiastolische Rückflusskomponente (monophasisches Spektrum)

**Tab. 3:** Farbduplexsonographische Kriterien zur Lokalisationsdiagnostik der peripheren Atherosklerose

| <i>Lokalisationstyp</i>                              | <i>Ableitort, Kriterien des Doppler-Frequenzspektrums</i>  |
|--|--|
| Beckentyp<br>(proximal/ aorto-iliacal)               | AFC: Verlust oder Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente<br>AFS: im Verlauf ohne relevante Strömungsbehinderung<br>AP, ATP, ATA: Spektrum entsprechend AFC<br>ABPI von ATP und ATA identisch*   |
| Oberschenkeltyp<br>(femoral)                         | AFC: regelrechtes triphasisches Spektrum<br>AFS: relevante Strömungsbehinderung im Verlauf<br>AP: Verlust oder Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente<br>ATP und ATA: Spektrum entsprechend AP<br>ABPI von ATP und ATA identisch*   |
| Unterschenkeltyp<br>(distal/ crural)                 | AFC und AP: regelrechtes triphasisches oder biphasisches Spektrum<br>ATP und ATA: Verlust oder Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente an mindestens einer Unterschenkelarterie<br>fehlender Fluss bei Verschluss<br>ABPI von ATP und ATA different  |
| Becken-Oberschenkeltyp<br>(aorto-iliaco-femoral)     | AFC: Verlust oder Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente<br>AFS: relevante Strömungsbehinderung im Verlauf<br>AP: Verlust der frühdiastolischen Rückflusskomponente<br>ATP und ATA: Spektrum entsprechend AP<br>ABPI von ATP und ATA identisch*   |
| Oberschenkel-<br>Unterschenkeltyp<br>(femoro-crural) | AFC: regelrechtes triphasisches Spektrum<br>AFS: relevante Strömungsbehinderung im Verlauf<br>AP: Verlust oder Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente<br>ATP und ATA: Verlust der frühdiastolischen Rückflusskomponente, fehlender Fluss bei Verschluss<br>ABPI von ATP und ATA different |
| Becken-Oberschenkel-<br>Unterschenkeltyp             | AFC: Verlust/ Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente<br>sonst wie Oberschenkel-Unterschenkeltyp   |

\* ABPI-Differenz  $\leq 0.15$



Eine invasive angiologische Diagnostik (Becken-Bein-Angiographie) wurde indikationsadaptiert bzw. stadienorientiert nur bei Patienten, die einer lumeneröffnenden Therapie bedurften, durchgeführt (entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie und Gefäßmedizin).

### 2.2.2 Zerebrovaskuläre Atherosklerose und Messung der IMD der A. carotis communis

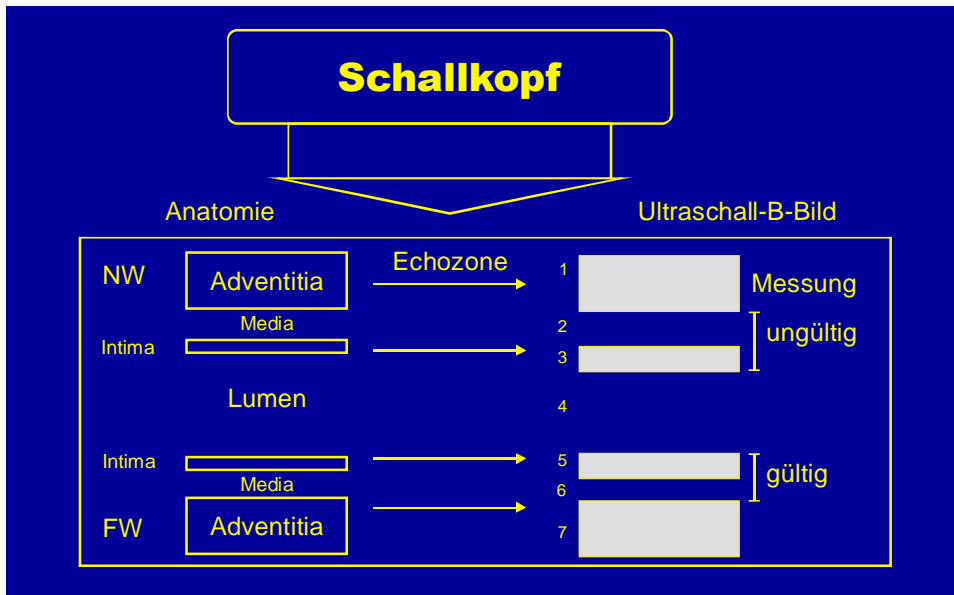
(1.) Bei Patienten und Probanden erfolgte eine farbkodierte Duplex-Sonographie im Bereich der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien. Zur Anwendung kam das Farb-Duplex-System SONOLINE<sup>®</sup> Antares (Siemens) welches für dieses Untersuchungsgebiet mit einer multifrequenten Linear-Array-Sonde (Multihertz<sup>TM</sup> Mehrfrequenz-Breitband-Schallkopftechnologie: 5-9 MHz) ausgestattet ist. Es erfolgte eine Aufzeichnung sowohl des morphologischen Befundes als auch der maximalen systolischen und enddiastolischen Flussgeschwindigkeiten der A. carotis communis, interna und externa beider Seiten. Die Definition der Stenosegrade an der A. carotis interna folgt dem Protokoll zur Qualitätssicherung im Arbeitsbereich Angiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum Halle und ist in Tab. 4 aufgeführt. Die Festlegungen gelten für singuläre Stenosen. Bei doppelseitigen Stenosen wurde als Entscheidungsgrundlage die sog. Ratio als Verhältnis von intrastenotischer zu prästenotischer, in der A. carotis communis gemessener, systolischer Maximalgeschwindigkeit verwendet. Für Probanden war vorausgesetzt worden, dass keine atherosklerotischen Plaques oder Stenosen vorlagen.

**Tab. 4:** Graduierung von Stenosen an der A. carotis interna [modifiziert nach 53, 54]

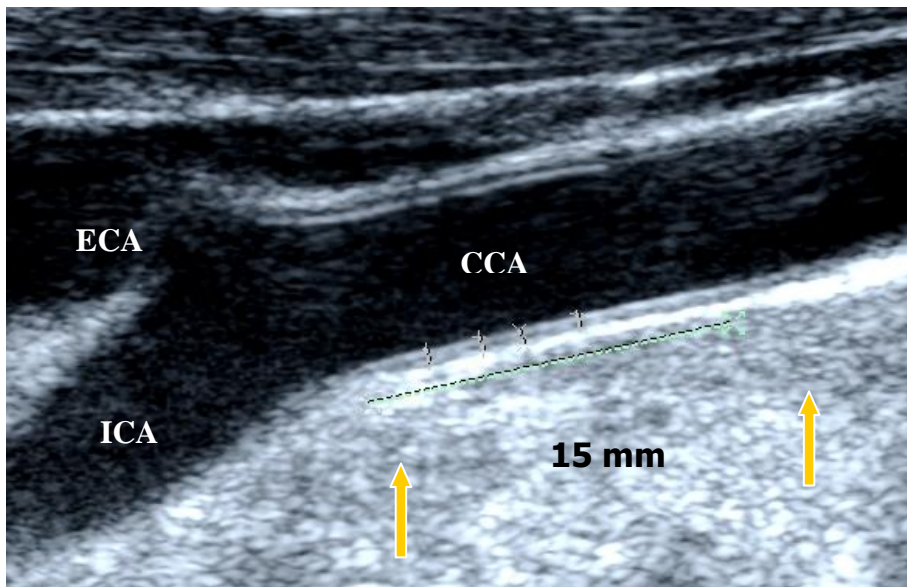
| <i>Stenosegrad</i>    | <i>Diameterreduktion</i> | <i>Systolische<br/>Maximal-<br/>geschwindigkeit<br/>in cm/s</i> | <i>Enddiastolische<br/>Geschwindigkeit<br/>in cm/s</i> | <i>Ratio*</i> |
|-----------------------|--------------------------|---|--|---------------|
| 1. Plaques            | ≤ 30%                    | ≤ 110   | < 40   |               |
| 2. Gering             | > 30 bis 50%             | > 110 bis < 150   | < 50   | < 1,8         |
| 3. Moderat            | > 50 bis 69%             | ≥ 150 bis 250   | 50 – 90  | 1,8 – 2,8     |
| 4. Signifikant        | 70 bis 89%               | > 250 bis 350   | > 90 – 120   | 2,9 – 4,5     |
| 5. Schwer-<br>wiegend | 90 – 99%                 | > 350   | > 120  | > 4,5         |
| 6. Verschluss         | 100%                     | kein Fluss  | kein Fluss   |               |

\*Ratio: Verhältnis der systolischen Maximalgeschwindigkeit in der A. carotis interna zur systolischen Maximalgeschwindigkeit in der A. carotis communis

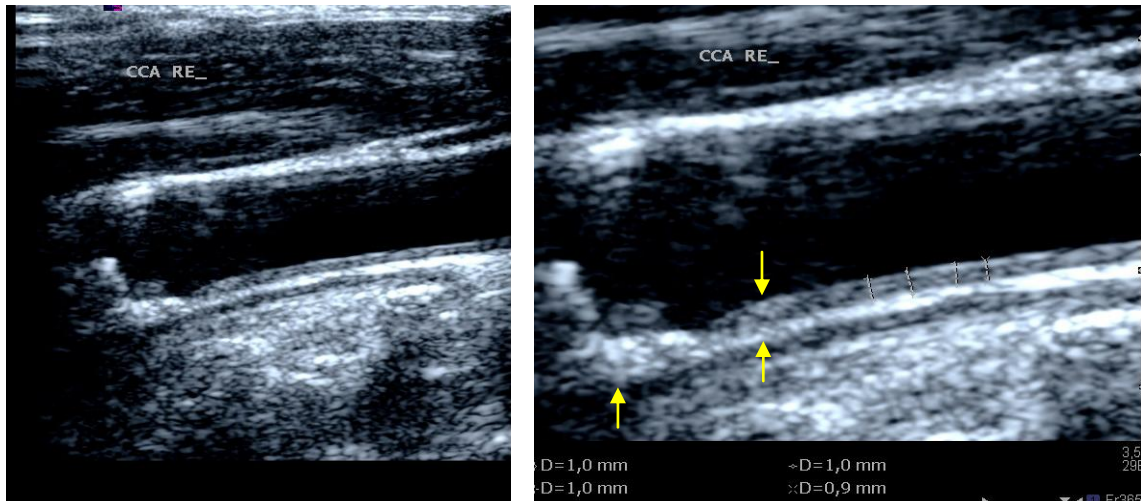
(2.) Die sonographische transkutane Messung der IMD erfolgte unter standardisierten Bedingungen am liegenden Patienten/Probanden mit leichter Drehung des Kopfes zur Gegenseite. Alle Messungen erfolgten an einem im Standbild festgehaltenen Längsschnitt der A. carotis communis. Die Messpunkte wurden per Hand gesetzt. Gemessen wurde beidseits innerhalb eines Abschnitts von 10-15 Millimetern proximal der Karotisgabel in einem plaquefreien Areal. Die Messung wurde enddiastolisch, im gezoomten Standbild vorgenommen, wobei der Schallstrahl senkrecht eindringen musste und der Abstand zweier echoreicher Reflexionslinien der schallkopffernen Arterienwand erhoben wurde. Bei dieser Technik sollte eine optimale Darstellung des Grenzzonenreflexes erreicht werden, um reproduzierbare Werte zu erhalten. Der Grenzzonenreflex entspricht lumennah der Gefäßintima, gefolgt von einem echoarmen Abschnitt, der der Media zugeordnet wird und abschließend einer etwas breiteren echoreichen Zone, der Adventitia. Der Bereich zwischen Eingangsreflex der Intima und Eingangsreflex der Adventitia bezeichnet man als Intima - Media - Komplex oder als Intima - Media - Dicke. Der jeweils höchste Wert von der rechten oder linken Seite wurde in die weiteren Auswertungen einbezogen. Damit sind die Kriterien für die Messung der maximalen IMD erfüllt [26]. Als maximal möglicher Wert für eine Verdickung des Intima-Media-Komplexes galt ein cut-off von 1,4 mm. Höhere Werte korrelieren mit der Bildung von atherosklerotischen Plaques, die als fokale Strukturen in das Gefäßlumen hereinreichen und bei Messung ab der Grenzzone Adventitia-Media eine Dicke von mehr als 1,4 mm besitzen, jedoch keine lokale Strömungsbeschleunigung bewirken. Abb. 2 fasst die Messmethodik schematisch zusammen. Die Abb. 3 zeigt eine Originalaufnahme eines Probanden mit sonographischer Darstellung der A. carotis communis. Die IMD beträgt 0,6 mm und ist durch die gegenüberliegenden Kreuze an der schallkopffernen Karotiswand gekennzeichnet. Der Abstand zwischen den dicken Pfeilen gibt den Messbereich im distalen Abschnitt der A. carotis communis wieder. Abb. 4 stellt die Messung der IMD in einem plaquefreien Areal der rechten A. carotis communis bei einer Patientin mit PAVK und atherosklerotischen Plaques dar.



**Abb. 2:** Schematische Darstellung von Anatomie und Ultraschall-B-Bild der arteriellen Gefäßwand zur Definition der IMD (NW= near wall, schallkopfnaher Wand, FW= far wall, schallkopfferne Wand)[modifiziert nach 55]



**Abb. 3:** A. carotis communis im Längsschnitt mit Messung der IMD  
 Messbereich durch Pfeile gekennzeichnet; maximale IMD: 0,6 mm  
 CCA= Arteria carotis communis, ICA= Arteria carotis interna, ECA= Arteria carotis externa



**Abb. 4:** Längsschnitt der A. carotis communis mit Messung der IMD bei einer 71-jährige Patientin mit PAVK im Stadium II b nach Fontaine mit beginnender Plaquesbildung (Pfeile).

Links: Übersichtsbild, rechts: Gezoomtes Standbild. Maximale IMD: 1 mm

### 2.2.3 Koronare Atherosklerose

Bei Patienten mit PAVK ist von einer hohen KHK-Koinzidenz auszugehen, die im Stadium II a mindestens 60% der Patienten betrifft, im Stadium II b bei über 80% und im Stadium der kritischen Extremitätenischämie bei über 90% der Patienten vorliegt [56]. Nach ausführlicher Anamnese (Angina pectoris, früherer Myokardinfarkt, ACVB-Operation, perkutane Koronarintervention) folgte im Rahmen dieser Studie eine Stufendiagnostik der KHK mit:

Anfertigung und Bewertung eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs mit Erfassung pathologischer Veränderungen bzw. transthorakale Echokardiographie zur Erfassung der linksventrikulären Pumpfunktion und Beurteilung linksventrikulärer Wandbewegungsstörungen (Hypokinesien).

Patienten mit bereits bekannter KHK wurden keiner weiteren Diagnostik zugeführt, sofern die aktuellen Beschwerden des Patienten dies nicht erforderten. Symptomatische Patienten wurden indikationsadaptiert einer weiterführenden nichtinvasiven (Ergometrie, Myokardszintigraphie) und ggf. invasiven Diagnostik und Therapie unterzogen. Damit war eine Quantifizierung der KHK nur als „Ja-Nein-Entscheidung“ möglich.

Probanden waren bei kardialer Beschwerdefreiheit nur einer EKG-Diagnostik zugeführt worden, die einen regelrechten Befund aufweisen sollte.

### **2.3 Score zur nichtinvasiven Quantifizierung der atherosklerotischen Last (Atheroskleroscore)**

Gemäß dem Konzept der polyvaskulären Atherosklerose bei PAVK basierte die Abschätzung der individuellen atherosklerotischen Last auf der Erfassung der Atherosklerose in drei Gefäßterritorien. Der zur nichtinvasiven Quantifizierung der atherosklerotischen Last entwickelte Atheroskleroscore ergab sich als Summenscore aus dem Ausmaß der peripheren Atherosklerose an den Becken- bzw. Beinarterien, dem Schweregrad einer Karotisatherosklerose und dem Vorhandensein einer koronaren Atherosklerose (siehe 7 Tabellenanhang: Score zur Bestimmung der atherosklerotischen Last). Für jedes Gefäßgebiet konnte dabei eine Gesamtanzahl von 6 Punkten vergeben werden. Das Ausmaß der peripheren Atherosklerose orientierte sich am Lokalisationstyp der PAVK, die Karotisatherosklerose wurde durch den Schweregrad von A. carotis interna-Läsionen abgebildet. Für das koronare Stromgebiet konnte nur die Ja-Nein-Entscheidung für die KHK einbezogen werden, da nicht bei allen Patienten eine Koronarangiographie vorlag. Die atherosklerotische Last wurde bei allen Patienten durch den Score quantitativ ermittelt. Nachfolgend konnten die Patienten entsprechend ihren Scorewerten einer Gruppe mit niedriger, mittlerer oder einer Gruppe mit hoher atherosklerotischer Last zugeordnet werden.

Zur methodischen Herleitung der Bewertungsmaßstäbe des Atheroskleroscores hatte es bereits Voruntersuchungen gegeben [36]. Dazu waren 115 Patienten mit initial isolierter PAVK im Stadium II a nach Fontaine über zwei Jahre nachbeobachtet worden, um die Atheroskleroseprogression in den drei Gefäßgebieten zu erfassen. 48 dieser Patienten entwickelten im Verlauf von zwei Jahren keine Progression der Atherosklerose im koronaren oder zerebrovaskulären Gefäßgebiet und es resultierte ein mittlerer Scorewert von  $2,90 \pm 1,32$  mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 5 bei einem Median von 3. Gegenübergestellt wurden Patienten mit PAVK, die sowohl eine Stenose der A. carotis interna als auch eine symptomatische KHK aufwiesen (n=24). Es ergab sich ein mittlerer Scorewert von  $13,83 \pm 1,60$  bei einem Minimum von 11 und einem Maximum von 17 bei einem Median von 14. Daraus resultierten folgende Bewertungsmaßstäbe:

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| Geringe atherosklerotische Last  | Scorewert 1-5  |
| Mittlere atherosklerotische Last | Scorewert 6-10 |
| Hohe atherosklerotische Last     | Scorewert > 10 |

Probanden sollten keine Atherosklerose und damit einen Scorewert von „0“ aufweisen.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in einer MS EXCEL-Tabelle zusammengefasst und mit Hilfe der Statistik-Software Stata 10 ausgewertet. Die einzelnen Variablen wurden univariat zunächst mit Hilfe von Mittelwert und Standardabweichung oder im Falle von nicht normalverteilten Größen mittels Median und dem Intervall zwischen 25- und 75% Quantil beschrieben. Entsprechend erfolgten zum Vergleich der Ausprägungen einer Variablen in zwei verschiedenen Gruppen der t-Test bei normalverteilten Variablen und ansonsten der Rangsummentest. Weiterhin wurden einfache Regressionsberechnungen durchgeführt, um Zusammenhänge zwischen der IMD und den anderen Parametern zu ermitteln.

Aufmerksamkeit erhielt auch die Kombination von Parametern und deren Einfluss auf die IMD. Dabei kamen schrittweise multiple Regression und Korrelationsanalyse zur Anwendung. Statistisch signifikant war eine Aussage, wenn die entsprechende Null-Hypothese mit einer Wahrscheinlichkeit kleiner als 5% zutraf.

### 3 Ergebnisse

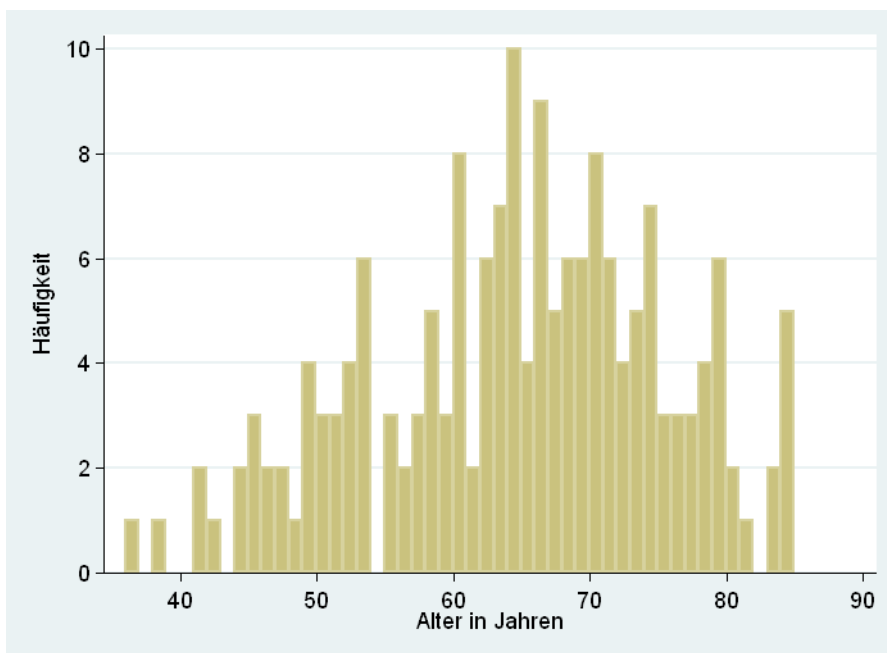
#### 3.1 Probanden

117 Probanden (M/F: 27/90) in einem mittleren Alter von  $60,85 \pm 10,3$  Jahren (Männer  $60,78 \pm 0,26$  vs. Frauen  $60,88 \pm 10,63$  Jahren;  $p > 0,05$ ) konnten als Vergleichsgruppe herangezogen werden. Die maximale IMD betrug  $0,71 \pm 0,15$  mm (Männer  $0,78 \pm 0,22$  vs. Frauen  $0,69 \pm 0,11$  mm;  $p < 0,05$ ), der ABPI lag bei  $1,09 \pm 0,12$ . 38,5% der Probanden rauchten, 41% wiesen eine arterielle Hypertonie auf und bei 13,7% bestand ein Diabetes mellitus. Eine koronare Herzkrankheit war bei keinem Probanden bekannt, diesbezügliche Symptome bestanden nicht. Eine zerebrovaskuläre Atherosklerose konnte bei keinem Probanden nachgewiesen werden, frühere zerebrovaskuläre Ereignisse bestanden nicht. Bei Quantifizierung der atherosklerotischen Last ergab sich ein Atheroskleroscorewert von Null.

#### 3.2 Charakterisierung des Patientenkollektivs

##### 3.2.1 Altersstruktur und Geschlechtsverteilung

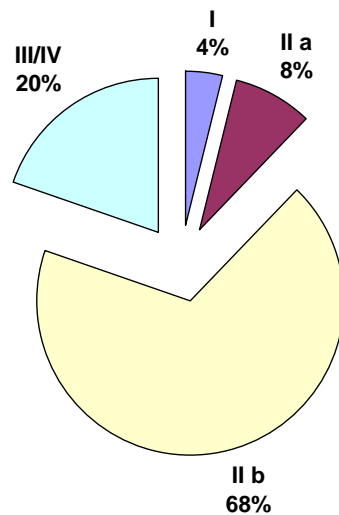
Es konnten 173 konsekutive Patienten mit PAVK (mittleres Alter  $64,2 \pm 10,7$  Jahre) in die Auswertung einbezogen werden. Dies waren 123 Männer (71,1%) und 50 Frauen (28,9%). Bei einem mittleren Alter von  $63 \pm 10,8$  Jahren (Spannweite 36-85 Jahre) waren Männer ca. 5 Jahre jünger als Frauen ( $68,6 \pm 10$  Jahre;  $p=0,005$ ). Die Altersverteilung ist in Abb. 5 dargestellt.



**Abb. 5:** Altersverteilung bei 173 Patienten mit PAVK

### 3.2.2 Stadieneinteilung der PAVK nach Fontaine

Bei mehr als zwei Dritteln der Patienten bestanden ein Stadium II b und bei 20% eine kritische Extremitätenischämie (Abb. 6). Eine signifikante Differenz zwischen Männern und Frauen ließ sich nicht ermitteln. In Tab. 5 ist die Verteilung der Fontaine-Stadien nach dem Geschlecht aufgeschlüsselt.



**Abb. 6:** Verteilung der Fontaine-Stadien bei 173 Patienten mit PAVK

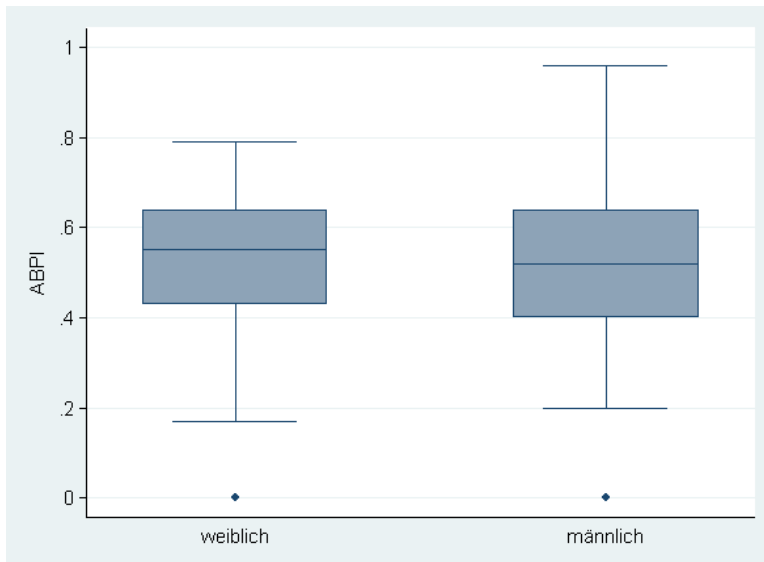
**Tab. 5:** Geschlechtsspezifische prozentuale Verteilung der PAVK- Stadien nach Fontaine bei 173 Patienten

| <i>PAVK- Stadium n. Fontaine</i> | <i>Geschlecht</i> |                 | <i>Gesamt</i> |
|----------------------------------|-------------------|-----------------|---------------|
|                                  | <i>männlich</i>   | <i>weiblich</i> |               |
| I                                | 5                 | 2               | 7             |
|                                  | 4,07%             | 4,0%            | 4,05%         |
| II a                             | 9                 | 5               | 14            |
|                                  | 7,32%             | 10,0%           | 8,09%         |
| II b                             | 84                | 34              | 118           |
|                                  | 68,29%            | 68,0%           | 68,21%        |
| III/ IV                          | 25                | 9               | 34            |
|                                  | 20,33%            | 18,0%           | 19,65%        |
| Gesamt                           | 123               | 50              | 173           |
|                                  | 100%              | 100%            | 100%          |



### 3.2.3 Hämodynamischer Schweregrad der PAVK (ABPI)

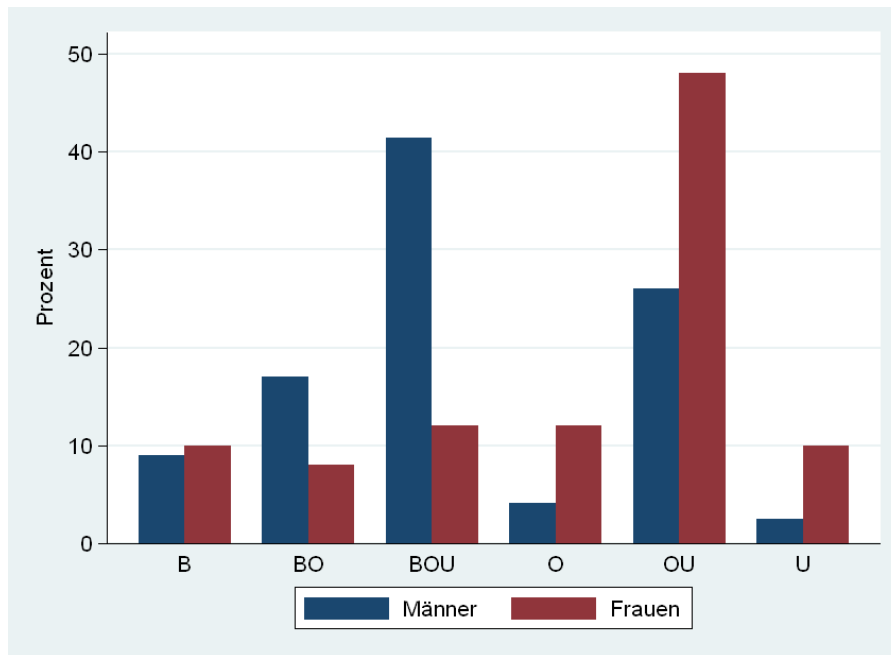
Frauen wiesen mit  $0.52 \pm 0.18$  (Median 0.55) einen gering höheren ABPI als Männer ( $0.51 \pm 0.2$ , Median 0.52) auf. Dieser Unterschied war nicht signifikant. ( $\chi^2$ -Test auf Gleichheit des Medians;  $p=0,53$ ). Bei 18 Patienten konnte infolge einer Mediasklerose keine ABPI-Bestimmung vorgenommen werden. Einen Überblick vermittelt Abb. 7.



**Abb. 7:** Vergleichende Darstellung der ABPI- Werte für Männer und Frauen mit PAVK

### 3.2.4 Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose

Während bei Männern häufiger ein Becken-Oberschenkel-Unterschenkeltyp (BOU-Typ) vorlag, dominierte bei Frauen der kombinierte Oberschenkel-Unterschenkeltyp. Die Vergleiche bezüglich Becken-Oberschenkeltyp, Becken-Oberschenkel-Unterschenkeltyp und Oberschenkel-Unterschenkeltyp wiesen ein Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  auf. Zusammengefasst und visualisiert sind diese Aussagen in Abb. 8 und Tab. 6.



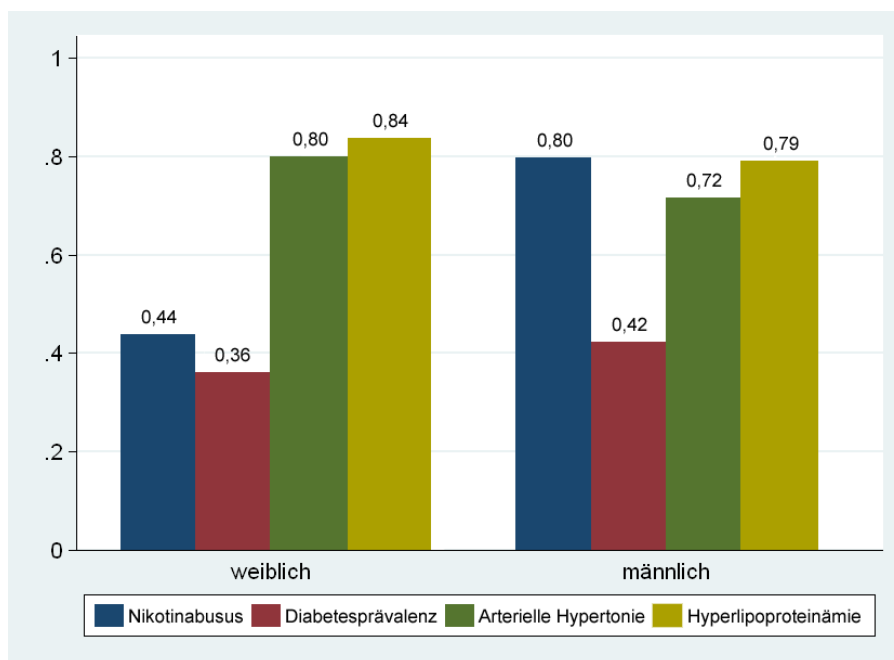
**Abb. 8:** Lokalisationstyp der PAVK für 123 Männer und 50 Frauen mit geschlechtsspezifischen Prozentangaben

**Tab. 6:** Geschlechtsspezifische prozentuale Angaben der Lokalisation der PAVK mit Signifikanzniveau

| <i>PAVK- Lokalisa-<br/>tionstyp</i> | <i>männlich</i> | <i>Weiblich</i> | <i>Gesamt</i> | <i>Signifikanz</i> |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|--------------------|
| B                                   | 11<br>8,9%      | 5<br>10%        | 16<br>9,2%    | n. s.              |
| BO                                  | 21<br>17,1%     | 4<br>8%         | 25<br>15,5%   | 0.0001             |
| BOU                                 | 51<br>41,5%     | 6<br>12%        | 57<br>32,9%   | 0.0001             |
| O                                   | 5<br>4,1%       | 6<br>12%        | 11<br>6,4%    | n. s.              |
| OU                                  | 32<br>26%       | 24<br>48%       | 56<br>32,4%   | 0.0001             |
| U                                   | 3<br>2,4%       | 5<br>10%        | 8<br>4,6%     | n. s.              |

### 3.2.5 Vaskuläre Risikofaktoren und Risikoindikatoren

69,5% der PAVK-Patienten rauchten, dies waren 79,8% der Männer und 43,8% der Frauen ( $p=0,0001$ ). Der überwiegende Teil der Nichtraucher waren frühere Raucher. Insgesamt bestand bei 40,5% der Patienten ( $n=70$ ) ein Typ II Diabetes mellitus. Betroffen waren 36% der Frauen und 42% der Männer ( $p=0,45$ ). 80% der Frauen ( $n=40$ ) und 72% der Männer ( $n=88$ ) wiesen eine arterielle Hypertonie auf ( $p=0,25$ ). Eine Hyperlipoproteinämie fand sich bei 81% ( $n=138$ ), dies waren 79% der Männer und 84% der Frauen ( $p=0,53$ ). Abb. 9 zeigt die prozentuale Verteilung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren im Patientenkollektiv. Eine milde Hyperhomozysteinämie fand sich bei 82% der Patienten mit einem mittleren Wert von  $14,99\pm 6,01 \mu\text{mol/l}$  (Männer  $14,58\pm 5,8$  vs. Frauen  $16,04\pm 6,7$ ;  $p=0,21$ ). Bei 58,2% der Patienten bestand ein Übergewicht mit einem BMI  $> 25$ , eine signifikante Differenz zwischen den Geschlechtern lag nicht vor. Die Nierenfunktion, quantifiziert durch Bestimmung des Serumkreatinins ergab für Frauen mit PAVK einen Median von  $75 \mu\text{mol/l}$  ( $62-89 \mu\text{mol/l}$ ), bei Männern  $86 \mu\text{mol/l}$  ( $73-103 \mu\text{mol/l}$ ), ( $\chi^2$ -Test auf Gleichheit des Medians;  $p=0,007$ ). Die Bestimmung des C-reaktiven Proteins als Parameter der Inflammation ergab einen mittleren Wert von  $9,85\pm 10 \text{ g/l}$ , der jedoch für Männer und Frauen keine signifikanten Differenzen aufwies.



**Abb. 9:** Prozentuale Verteilung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bei 173 Patienten mit PAVK

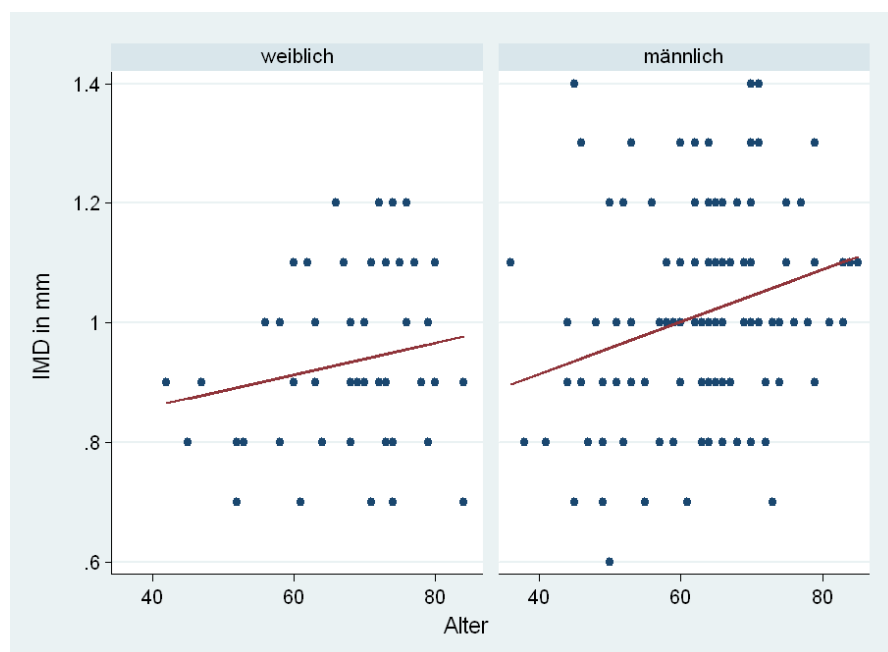
### 3.2.6 Vaskuläre und nicht vaskuläre Komorbiditäten

Erwartungsgemäß bestätigte sich im Patientenkollektiv eine hohe Rate an vaskulärer Komorbidität. 25% hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten, 9% ein Schlaganfalläquivalent. Ein Zustand nach aortokoronarer Bypassversorgung lag bei 10% aller Patienten vor, bei 13% waren perkutane Koronarintervention erfolgt und 5% hatten sich einer Karotis-TEA bereits unterziehen müssen. Frühere periphere Revaskularisationen als Gefäßoperation oder als perkutane transluminale Angioplastie waren bei 30% der Patienten notwendig gewesen, 2% waren minoramputiert. Bei 14% der PAVK-Patienten lag eine Tumorerkrankung vor und bei 10% war eine COPD bekannt.

### 3.3 Maximale Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (IMD)

#### 3.3.1 IMD, Alter und Geschlecht

Der Mittelwert der IMD betrug für das PAVK-Patientenkollektiv  $0,99 \pm 0,17$  mm. Während Männer einen Mittelwert von  $1,01 \pm 0,17$  mm aufwiesen, lag dieser Wert bei den Frauen bei  $0,93 \pm 0,15$  mm ( $p=0,004$ ). Der Abb. 10 ist zu entnehmen, dass die IMD mit zunehmendem Alter anstieg. Bei Männern, die ohnehin schon einen höheren IMD-Ausgangswert in der betrachteten Altersgruppe hatten, stieg die Gerade steiler an. Der Anstieg bei den Frauen betrug  $0,0027$  mm/Lebensjahr, bei den Männern  $0,0044$  mm/Lebensjahr. 64jährige Männer hatten eine um  $0,1$  mm höhere IMD als gleichaltrige Frauen. Probanden wiesen mit  $0,71 \pm 0,15$  mm signifikant niedrigere IMD als Patienten mit PAVK (vgl. Abschnitt 3.1).

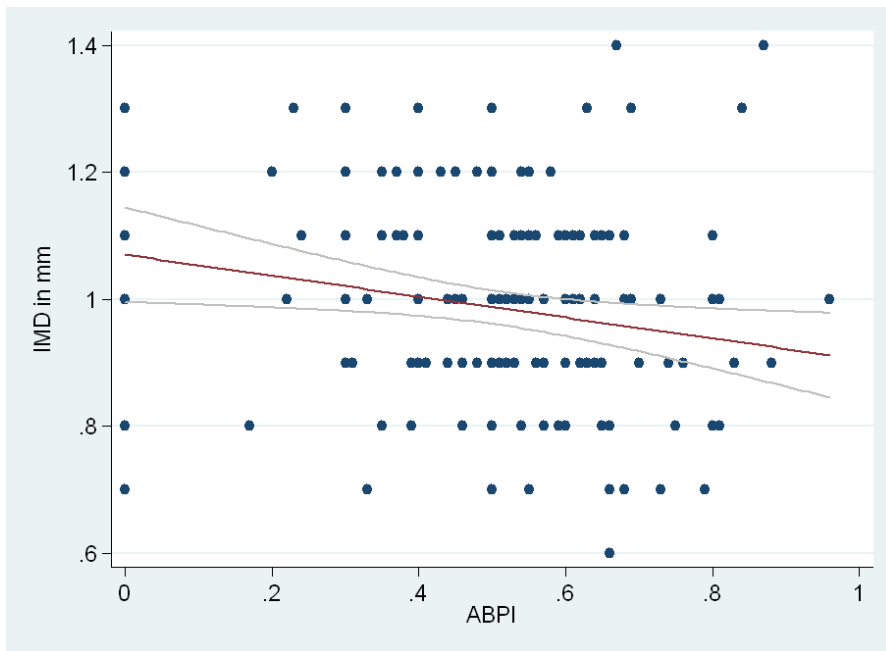


**Abb. 10:** IMD in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht bei 173 Patienten mit PAVK

### 3.3.2 IMD und hämodynamischer Schweregrad der PAVK (ABPI)

Im Patientengut fand sich eine Negativkorrelation zwischen IMD und ABPI (-0,16 mm IMD/0.1 ABPI). Je niedriger der ABPI, d.h. je ausgeprägter der hämodynamische Schweregrad der PAVK, desto höher die IMD ( $p=0,018$ ).

Abb. 11 zeigt die Korrelation von IMD mit dem ABPI.



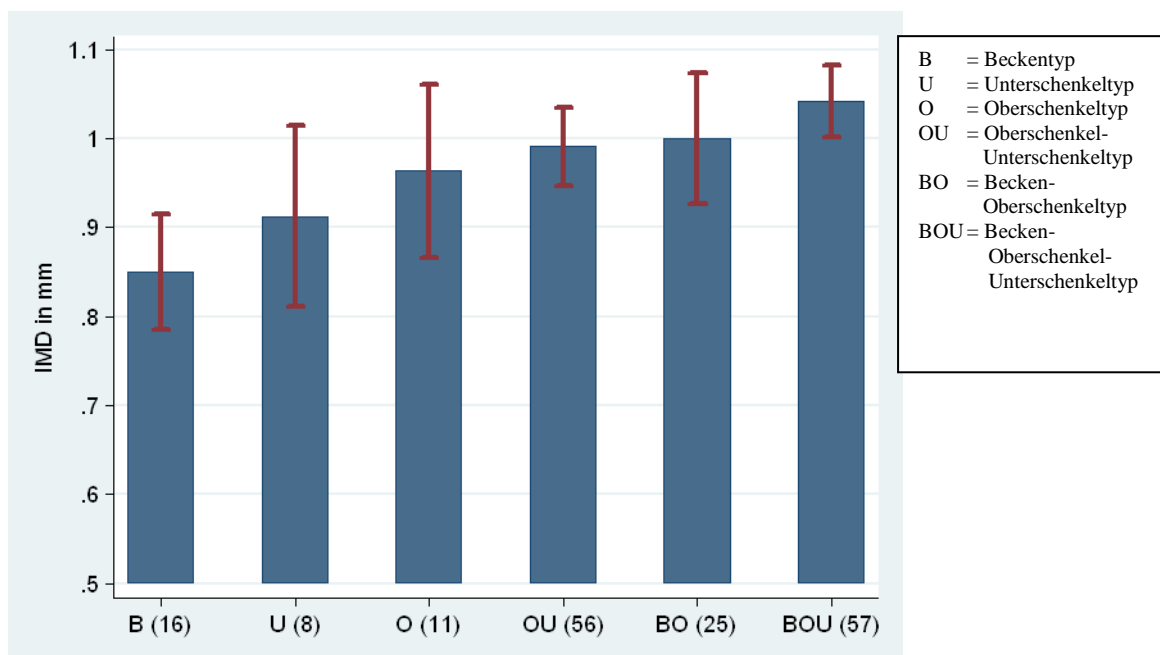
**Abb. 11:** Korrelation von IMD und ABPI bei 154 Patienten mit PAVK

Blaue Linien: Konfidenzintervall der Regressionsgeraden

### 3.3.3 IMD und Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose

Die IMD erwies sich als von der Lokalisation der PAVK abhängig: Die geringste IMD hatten Patienten mit einem Beckentyp ( $0,85 \pm 0,13$  mm, 95% KI: 0,77-0,92), dann folgten Unterschenkeltyp, Oberschenkeltyp, Oberschenkel-Unterschenkeltyp sowie Becken-Oberschenkeltyp. Die höchste IMD hatten Patienten mit dem kombinierten Becken-Oberschenkel-Unterschenkeltyp ( $1,04 \pm 0,15$  mm, 95% KI: 1,0-1,07). Die Mittelwerte der IMD und entsprechende Konfidenzintervalle sind in Abb. 12 dargestellt.

Zwischen Beckentyp und Unterschenkeltyp bestand kein signifikanter Unterschied ( $p=0,37$ ). Signifikant wurde der Unterschied beim Vergleich des isolierten Beckentyps mit den kombinierten Lokalisationen der Atherosklerose, zum Oberschenkel-Unterschenkeltyp ( $p=0,002$ ), zum Becken-Oberschenkeltyp ( $p=0,004$ ) und zum Becken-Oberschenkel-Unterschenkeltyp ( $p<0,001$ ). Bei kombinierten Lokalisationen der Atherosklerose der Becken- und Beinarterien resultierte eine höhere IMD als beim proximalen isolierten Typ, d.h. je ausgedehnter das periphere Ausmaß der Atherosklerose, desto höher war die IMD. Damit korrelierte die IMD mit dem Lokalisationstyp der PAVK.

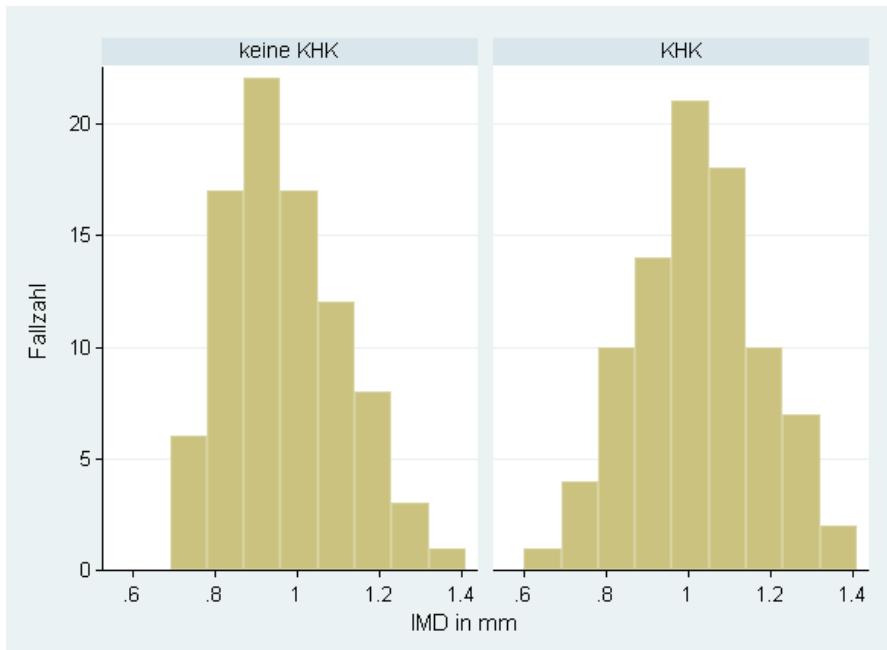


**Abb. 12:** IMD und Lokalisationstyp der PAVK.

Patientenzahlen in Klammern; rote Balken: Konfidenzintervalle

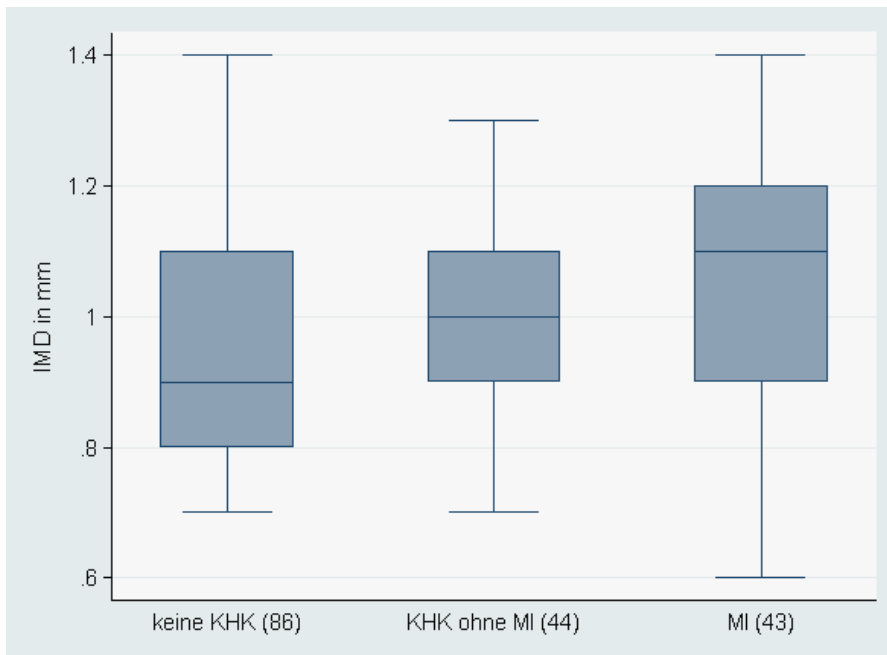
### 3.3.4 IMD und koronare Herzkrankheit bei Patienten mit PAVK

(1.) Die vergleichende Untersuchung ergab, dass Patienten ohne KHK im Mittel niedrigere IMD aufwiesen als Patienten mit KHK ( $0,96 \pm 0,16$  mm vs.  $1,02 \pm 0,17$  mm;  $p=0,023$ ). Auch nach Adjustierung an das Alter blieb dieser Unterschied signifikant ( $p=0,03$ ). Eine graphische Gegenüberstellung gibt Abb. 13.



**Abb. 13:** IMD bei PAVK-Patienten ohne KHK (links) und mit KHK (rechts)

(2.) PAVK- Patienten mit KHK und einem früheren Myokardinfarkt wiesen die höchsten IMD im Gesamtkollektiv auf. Abb. 14 zeigt einen Boxplot mit Medianen und entsprechenden 25. und 75. Quartilen, in dem PAVK- Patienten ohne KHK, PAVK- Patienten mit KHK ohne und mit Myokardinfarkt gegenübergestellt sind. Bei PAVK- Patienten ohne koronare Herzkrankheit lag der Median bei 0,9 mm (0,8-1,1 mm; MW  $0,96 \pm 0,16$  mm). Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ohne Myokardinfarkt betrug der Median 1,0 mm (0,9-1,1 mm), was auch dem Mittelwert entspricht ( $\pm 0,14$  mm). Patienten, die zusätzlich zur koronaren Herzkrankheit auch noch einen Herzinfarkt erlitten hatten, wiesen einen Median von 1,1 mm (0,9-1,2 mm) und einen Mittelwert von  $1,04 \pm 0,2$  mm auf. Bei relativ großer Streuung innerhalb der drei Gruppen konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.



**Abb. 14:** IMD bei PAVK- Patienten ohne koronare Herzkrankheit und mit koronarer Herzkrankheit, ohne und mit Myokardinfarkt (MI); Patientenanzahl in Klammern

### 3.3.5 IMD und zerebrovaskuläre Atherosklerose

Von den 173 Patienten hatten 42 Patienten weder Plaques noch eine fortgeschrittene Atherosklerose der Halsgefäße. 131 Patienten hatten entweder Plaques oder leichte bis höchste Stenosierung der Aa. carotides internae bis hin zum Verschluss zumindest einer Seite. Von den 42 Patienten ohne zerebrovaskuläre Atherosklerose hatte ein Patient (2,4%) ein zerebrovaskuläres Ereignis. Von den restlichen 131 Patienten mit nachgewiesener zerebrovaskulärer Atherosklerose lag bei 10,7% (n=14) ein Zustand nach früherem Apoplex vor. Bei Patienten ohne vorausgegangenes zerebrovaskuläres Ereignis betrug die IMD  $0,99 \pm 0,17$  mm, bei Patienten, die von einem Apoplex betroffen waren, lag die IMD mit  $1,03 \pm 0,17$  mm im Trend höher, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ( $p=0,389$ ).

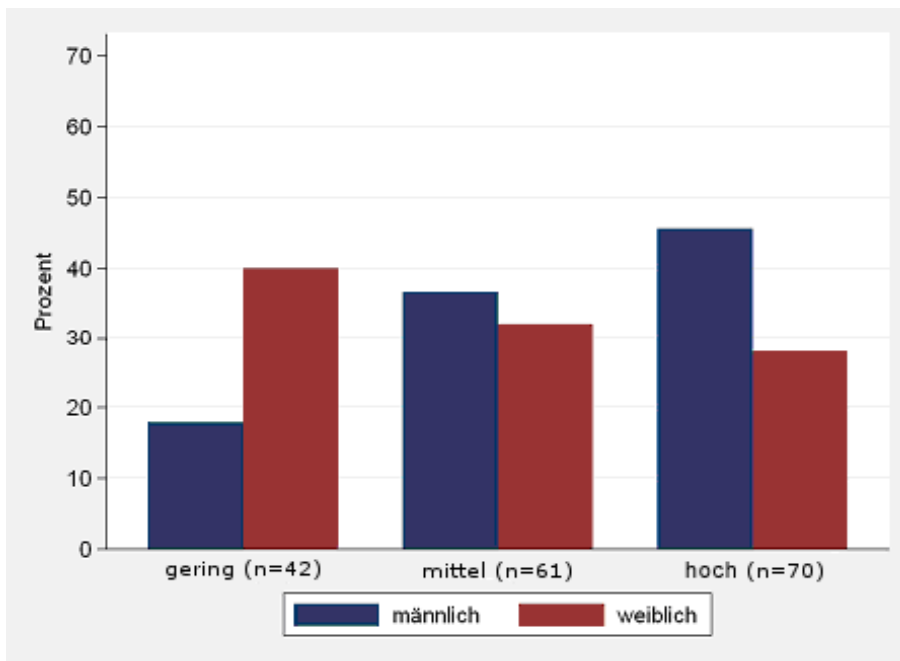
## 3.4 Atherosklerotische Last

### 3.4.1 Atherosklerosescore, Alter und Geschlecht

Die Zuordnung der 173 Patienten mit PAVK mit PAVK in die definierten Score-Kategorien erbrachte folgendes Ergebnis: Bei 42 Patienten (M/F: 17,9%/ 40%; mittleres Alter 62,6 Jahre) bestand mit einem Scorewert von  $3,6 \pm 1$  eine geringe atherosklerotische Last, bei 61 Patienten (M/F: 36,6%/ 32%; mittleres Alter 63,2 Jahre) mit einem Scorewert von  $8 \pm 1,5$  eine mittlere und

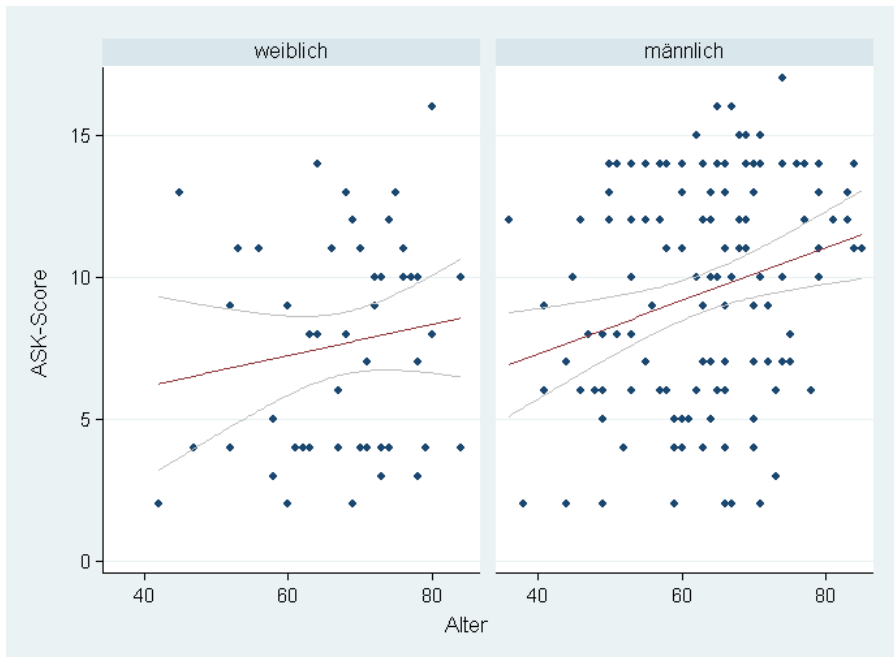


bei 70 Patienten (M/F: 45,5%/ 28%; mittleres Alter 66,1 Jahre) mit einem Scorewert von  $13 \pm 1,5$  eine hohe atherosklerotische Last. Männer wiesen eine höhere Generalisation der Atherosklerose auf als die Frauen. Während doppelt so viele Frauen in die Gruppe mit geringer ASKL fielen, waren ca. 1,5mal mehr Männer in der Gruppe mit hoher ASKL vertreten. In der Gruppe der Patienten mit mittlerer ASKL war das Verhältnis zwischen Männern und Frauen nahezu ausgeglichen (Abb. 15).



**Abb. 15:** Atherosklerotische Last bei 173 Patienten mit PAVK, differenziert nach Geschlecht für die drei Score-Kategorien geringe, mittlere und hohe atherosklerotische Last

Patienten mit hoher atherosklerotischer Last waren älter als die Patienten mit mittlerer oder geringer atherosklerotischer Last, eine signifikante Differenz zwischen den Gruppen ließ sich nicht nachweisen ( $p=0,17$ ). In Abb. 16 ist eine Regression dargestellt, die den Anstieg der Score-Werte altersabhängig und nach Geschlechtern getrennt zeigt. Je Lebensjahr stieg der Score-Wert bei Frauen mit PAVK um 0,06 (95% KI: -0,052-0,16) Punkte an ( $p=0,313$ ). Bei Männern mit PAVK stieg der Atheroskleroscore um 0,094 (95% KI: 0,03- 0,16) Punkte pro Lebensjahr an ( $p=0,004$ ).



**Abb. 16:** Atherosklerosesore (ASK-Score) für 173 Patienten mit PAVK, differenziert nach Alter und Geschlecht; blaue Linien: Konfidenzintervall der Regressionsgeraden

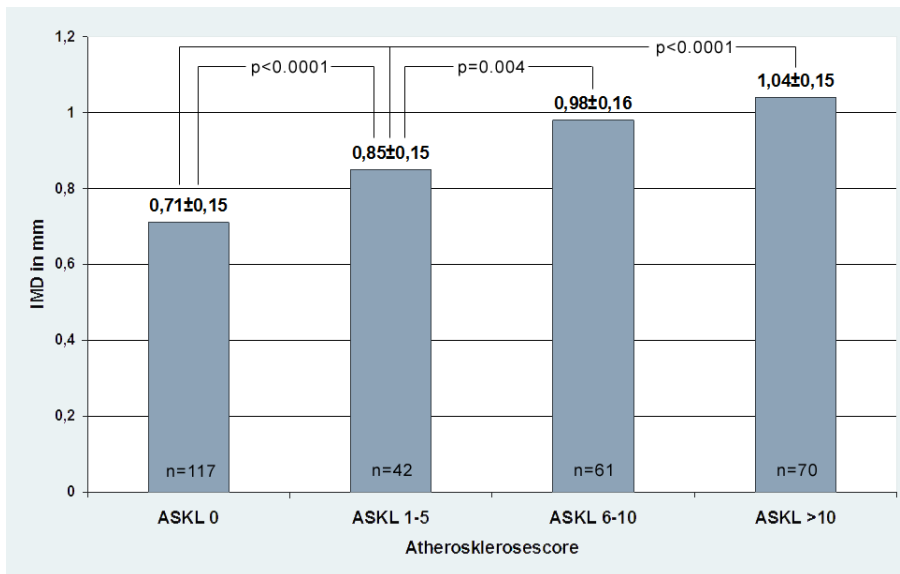
### 3.4.2 Atherosklerosescore und hämodynamischer Schweregrad der PAVK

PAVK-Patienten mit geringer atherosklerotischer Last wiesen einen Median des ABPI von 0,6 auf, Patienten mit mittlerer atherosklerotischer Last von 0,53 und die mit hoher atherosklerotischer Last von 0,52. Mit Zunahme der Generalisation der Atherosklerose nahm der hämodynamische Schweregrad der PAVK zu. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p=0,22$ ).

## 3.5 IMD und atherosklerotische Last

### 3.5.1 IMD und Atherosklerosescore-Kategorien

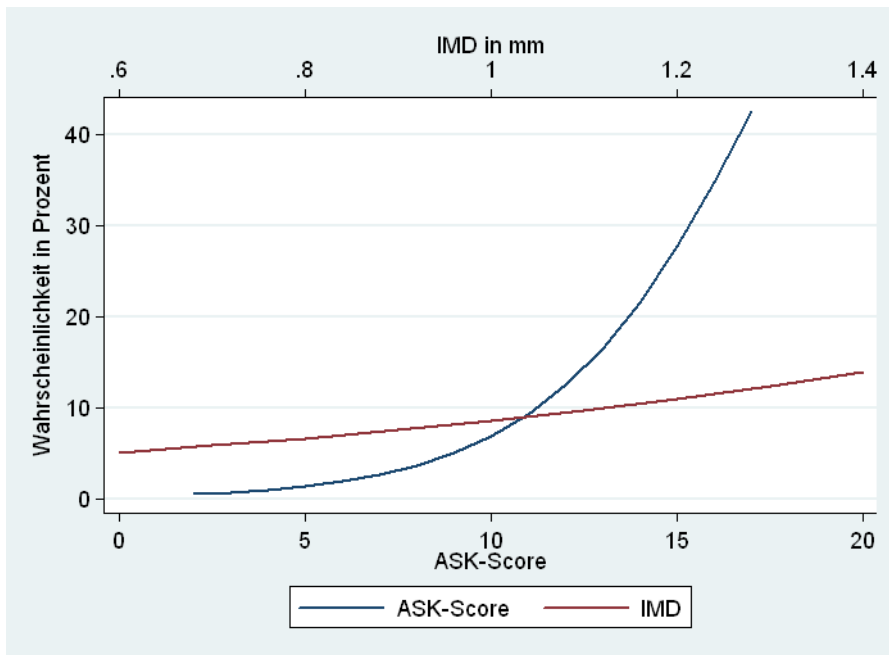
In Abb. 17 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für die IMD je Atherosklerosescore-Kategorie dargestellt. Probanden mit einem Atherosklerosescore von „0“ wiesen eine signifikant geringere IMD auf als Patienten mit geringer, mittlerer oder hoher atherosklerotischer Last. Je ausgeprägter die Generalisation der Atherosklerose, je mehr Gefäßgebiete und je stärker diese betroffen waren, desto höher erwies sich die IMD. Auch der Unterschied zwischen den PAVK-Gruppen war mit  $p=0,003$  signifikant.



**Abb. 17:** IMD in Abhängigkeit von der atherosklerotischen Last: 117 Probanden (ASKL 0) vs. 173 Patienten mit PAVK mit geringer, mittlerer und hoher atherosklerotischer Last

### 3.5.2 Wahrscheinlichkeit eines zerebrovaskulären Ereignisses in Abhängigkeit von IMD und atherosklerotischer Last

In der Abb. 18 ist eine logistische Regression dargestellt. Sie zeigt das Vorliegen eines zerebrovaskulären Ereignisses (TIA, Schlaganfall) bei den 173 PAVK-Patienten in Abhängigkeit von Atherosklerosescore-Wert und der IMD. Die OR betrug 1,39 (95% KI: 1,14-1,70) für ein zerebrovaskuläres Ereignis je Punktanstieg im ASKL-Score ( $p=0,001$ ). Bei Anstieg der IMD pro 0,1 mm betrug die OR für ein zerebrovaskuläres Ereignis 1,15 (95% KI: 0,84-1,57;  $p=0,39$ ). Diese Ergebnisse sind unabhängig von Alter und Geschlecht. Das bedeutet möglicherweise, dass ein zerebrovaskulärer Ereignis eher durch eine Zunahme der Scoresumme als durch eine Zunahme der IMD vorhergesagt werden kann.



**Abb. 18:** Darstellung der Häufigkeit eines zerebrovaskulären Ereignisses in Abhängigkeit von IMD und ASKL-Score bei 173 PAVK-Patienten

## 4 Diskussion

### 4.1 Charakteristika des Probanden- und Patientenkollektivs

In die vorliegende prospektive klinische Studie wurden nicht niereninsuffiziente Patienten mit PAVK der Stadien I-IV nach Fontaine einbezogen. Als Kontrollgruppe fungierten gefäßgesunde Probanden.

Bei einer Dominanz des Stadiums der Claudicatio intermittens mit 76% im Patientenkollektiv lag das mittlere Alter mit 64 Jahren in einem für eine symptomatische periphere Atherosklerose zu erwartenden Bereich [15, 18, 32, 56, 57].

Frauen erwiesen sich im Patientenkollektiv als etwa fünf Jahre älter als Männer. Damit bestätigte sich, dass sich der altersabhängige atherosklerotische Prozess bei Frauen verzögert manifestiert. Erst mit zunehmendem Lebensalter gleicht sich die Prävalenz der PAVK beider Geschlechter an (M 19,8%, F 16,8%, Durchschnittsalter 72,5 Jahre) [9]. Frauen zeigen bis zur Menopause durch ihren Hormonhaushalt und davon abhängigen Laborwerten wie HDL und LDL eine verzögerte Atheroskleroseprogression [58-60].

Auch die Geschlechtsverteilung in repräsentativen Patientengruppen mit PAVK demonstriert daher mit ca. 75% eine Dominanz des männlichen Geschlechts. Dies entspricht der in dieser Studie beobachteten Mehrheit männlicher Patienten mit 71% [32, 57, 61, 62].

Die Verteilung der klassischen vaskulären Risikofaktoren entspricht mit einer Prävalenz der arteriellen Hypertonie mit 74%, Nikotinabusus 69,5% und einer Diabetesprävalenz von 40,5% den erwarteten Verhältnissen bei Patienten mit atherosklerotischer Gefäßkrankheit [44, 63]. Der Nachweis einer Prävalenz der HLP, unter Einschluss einer Dyslipoproteinämie, von 81% demonstriert den hohen Stellenwert gerade dieses Risikofaktors für die Risikostratifizierung nachhaltig. Eine Hyperhomozysteinämie von mehr als 9  $\mu\text{mol/l}$  fand sich bei 82% der Patienten. Gleichzeitig lagen bei Frauen tendenziell höhere Werte als bei Männern vor, was die besondere Risikokonstellation postmenopausaler Frauen mit PAVK charakterisiert [7, 64].

Die ermittelten kardiovaskulären Risikofaktoren im Patientenkollektiv entsprechen einem typischen Atherosklerosepatientengut [44, 63, 65]. Im Vergleich zum deutschen Bevölkerungsquerschnitt rauchten bei den Patienten mit PAVK dreimal mehr Männer und doppelt so viele Frauen, auch die arterielle Hypertonie war doppelt präsent. Während in Deutschland in einer vergleichbaren Altersgruppe nur etwa 10% einen Diabetes mellitus aufweisen, fand sich eine vierfach höhere Manifestation im Patientenkollektiv. Allerdings waren die PAVK-Patienten seltener übergewichtig als der Bevölkerungsdurchschnitt [65].

Anhand der Zahlen erkennt man, dass häufig Zwei- und Dreifachkombinationen der Risikofaktoren der Atheroskleroseprogression auftreten und hier eine Risikoreduktion von elementarer Bedeutung ist [47, 66].

Die in die Studie einbezogene Patientenklientel wurde überwiegend im Rahmen eines stationären Aufenthaltes, der zur Diagnostik und Therapie der PAVK erfolgte, rekrutiert. Demzufolge finden sich das fortgeschrittenen Stadium II b nach Fontaine mit 68% und Patienten mit kritischer Extremitätenischämie mit 20% überrepräsentiert [56, 57, 67, 68].

Die überwiegend fortgeschrittenen Krankheitsstadien korrelieren wiederum mit dem mittleren ABPI von 0,53 im Patientenkollektiv, wobei signifikante Differenzen zwischen den Geschlechtern nicht nachweisbar waren. Darüber hinaus ist für diese Patienten mit einer hohen atherosklerotischen Last zu rechnen, da mit sinkendem ABPI die Prävalenz von KHK und Karotisstenose steigt und infolgedessen die vaskuläre Mortalität zunimmt (4, 66, 69).

Auffällig waren die signifikanten Differenzen der Lokalisationen der peripheren Atherosklerose zwischen den Geschlechtern. Während Männer häufiger einen proximalen und kombinierten Lokalisationstyp aufwiesen, zeigte sich bei den Frauen eher eine distale Manifestation unter Einbeziehung von Unterschenkel- und Oberschenkelarterien. Dies ist insofern interessant, da eine proximale Lokalisation mit einer erhöhten systemischen Manifestation der Atherosklerose einhergeht [4, 70]. Eine weitere Untersuchung zeigte, dass der proximale Lokalisationstyp eher mit einem geringeren Lebensalter bei Männern korreliert [71]. Haltmayer et al. beschrieben 2001 eine positive Relation zwischen proximalem Vorliegen einer Atherosklerose und Nikotinabusus sowie distaler Lokalisation und Diabetes mellitus [72]. Die überwiegend distale Verteilung bei DM wurde auch von van der Feen gefunden [73]. Diese Zusammenhänge waren nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung, allerdings rauchten etwa doppelt so viele Männer (mit überwiegend proximaler Lokalisation) als Frauen.

Da Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz eine akzelerierte Atherosklerose aufweisen und die Niereninsuffizienz als eigenständiger Risikofaktor für eine atherosklerotische Gefäßkrankheit gilt, war bereits in der Planungsphase der Studie ein Abgrenzung der PAVK-Patienten mit Niereninsuffizienz erfolgt [23, 44, 74].

Die Erfassung des Inflammationsmarkers und Akute-Phase-Proteins CRP erbrachte moderat erhöhte Ergebnisse ( $9,85 \pm 10,11 \text{ mg/l}$ ). Zu diskutieren sind in diesem Zusammenhang vor allem die schweren Krankheitsstadien mit Gewebsdefekten, die zu einer Erhöhung des Mittelwertes beitragen, jedoch auch die als Folge des chronischen Nikotinabusus eingetretene chronisch obstruktive Lungenerkrankung bzw. chronische Bronchitis. Auch Fibrinogen wird bei langjährigem Nikotinabusus und daraus resultierender COPD vermehrt freigesetzt, fördert die Thrombenentstehung im Körper und prädisponiert zu KHK [33, 75]. Entzündungsprozesse spielen eine wichtige Rolle in der Initiierung, dem Fortschreiten und der Destabilisierung von Atheromen. Das CRP ist ein unabhängiger Prädiktor für kardiale Ereignisse und PAVK auch bei scheinbar gesunden Individuen und sollte zusätzlich zu den Blutfetten bei Risikopatienten bestimmt werden. Die pleiotropen Effekte der Statine, die als medikamentöse Basistherapie bei atherosklerotischer Gefäßkrankheit eingesetzt werden, tragen zur Senkung der

Inflammationslast bei [76, 77]. Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Koronaratherosklerose und Inflammation sind Gegenstand aktueller Forschungen. Nylaende et al. (2006) prüften den Zusammenhang zwischen Inflammation und PAVK. Es konnte gezeigt werden, dass die periphere Atherosklerose, quantifiziert durch einen Angiographie-Score, in statistisch signifikantem Zusammenhang zum Monozytenchemoattractantprotein1 und dem CD40-Liganden stand und Interleukin-6 eine inverse Korrelation zum Laufband-Test aufwies [62]. Welche Biomarker sich allein oder in Kombinationen zur Prädiktion der Atheroskleroseinitiation und -progression eignen, bleibt Gegenstand weiterer Forschung.

Gefäßgesunde Probanden, die als Kontrollgruppe fungierten, wiesen ein mittleres Alter von 60 Jahren auf und waren damit geringfügig jünger als die Patienten mit PAVK. Auch bestand ein Ungleichgewicht zwischen der Geschlechtsverteilung mit Überwiegen weiblicher Probanden. Die Verteilung vaskulärer Risikofaktoren bei Probanden bezüglich der arteriellen Hypertonie (41%), dem Nikotinabusus (39%) und dem Diabetes mellitus (14%) entspricht etwa dem deutschen Bevölkerungsquerschnitt bezogen auf die Altersgruppe. Nur der Nikotinabusus war etwas überrepräsentiert, wenn man frühere Raucher vernachlässigt (M/F 26/21,3%) [65]. Das Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie war nicht geprüft worden.

Zusammenfassend handelt es sich um eine Patientenklientel mit überwiegend fortgeschrittener peripherer Atherosklerose und dem entsprechend erwarteten vaskulären Risikofaktorenprofil für Entwicklung und Progression der Erkrankung. Die Lokalisation der PAVK zeigte charakteristische Unterschiede zwischen Männern und Frauen und erlaubt gewisse Rückschlüsse auf den Generalisationsprozess. PAVK-Patienten sind ein multimorbides Patientengut und bedürfen einer frühzeitigen Identifikation, einem konsequenten Risikofaktorenmanagement, ggf. einer Lebensstilmodifikation, insbesondere einer Anleitung zum regelmäßigen Gefäß- und/oder Bewegungstraining sowie gezielter medikamentöser Therapien, um die Prognose zu verbessern [14, 15, 67, 78].

#### **4.2 IMD- Messungen bei Probanden und Patienten mit PAVK**

Bei großer Variationsbreite in der Methodik zur Bestimmung der IMD der A. carotis sind vergleichende Betrachtungen zwischen den verschiedenen Studien nur eingeschränkt möglich.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die maximale IMD von der rechten oder der linken A. carotis communis ermittelt. Dieses Vorgehen sichert die Erfassung der maximalen Veränderung der IMD als Resultat aller einwirkenden Prozesse auf die Gefäßwand [26]. Als obere Grenze für die Verdickung des Intima-Media-Komplexes wurde der Wert von 1,4 mm festgelegt, Werte über 1,4 mm galten bereits als atherosklerotische Plaques [79]. Die Verdickung des Intima-

Media-Komplexes wird als ein altersabhängiger Prozess beschrieben, wobei eine Interpretation der Messwerte nur in Abhängigkeit von der verwendeten Messmethodik und den dafür existierenden altersbezogenen Normwerten möglich ist. Um eine Vergleichbarkeit der im Rahmen dieser Studie ermittelten Intima-Media-Dicken bei Patienten mit PAVK vornehmen zu können, wurden in einem gefäßgesunden Probandenkollektiv mit vergleichbarer Altersstruktur vom gleichen Untersucher mit gleicher Methodik Messwerte gewonnen. Probanden hatten mit  $0,71 \pm 0,15$  mm signifikant niedrige IMD als Patienten mit PAVK ( $0,99 \pm 0,17$  mm). Die bekannte Geschlechtsdifferenz für die IMD bestätigte sich auch für Patienten mit PAVK: Männer mit PAVK hatten signifikant höhere IMD als Frauen (M/F:  $1,01 \pm 0,17$  /  $0,93 \pm 0,15$  mm). Darüber hinaus hatten Männer einen extrapolierten rascheren jährlichen Zuwachs an IMD (M/F:  $0,0044$  /  $0,0027$  mm). Diese Ergebnisse werden auch durch die EAS-Studie (The Edinburgh Artery Study) von 1997 gestützt. Hier zeigte sich, dass die IMD mit zunehmendem Alter steigt und der atherosklerotische Prozess in der A. carotis bei Männern 5-10 Jahre fortgeschrittener erscheint als bei Frauen. Außerdem haben männliche Personen höhere Ausgangswerte als weibliche [26]. Allerdings sind die extrapolierten Progressionsraten der vorliegenden Messungen geringer als in der EAS-Studie, in der sie dreimal so hoch lagen. In der EAS-Studie wurde die Prävalenz symptomatischer und asymptomatischer PAVK (ca. 29%) bei Einwohnern Edinburghs untersucht [80]. Bei Bestimmung der IMD an 1106 Teilnehmern der EAS-Studie im Alter von 60-80 Jahren lagen die Raten für die Zunahme der IMD für Männer bei  $0,012$  mm und für Frauen bei  $0,01$  mm pro Lebensjahr. In der 2000 publizierte Lausanne-Studie, deren Ziel es war, Referenzwerte für die IMD bei gefäßgesunden Probanden ohne Risikofaktoren im Alter zwischen 20-60 Jahren zu ermitteln, fielen die jährliche Progressionsrate der IMD erwartungsgemäß deutlich geringer aus [26, 81, 82].

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass im Patientengut eine Negativkorrelation zwischen IMD und ABPI bestand ( $-0,16$  mm IMD/ $0,1$  ABPI). Je niedriger der ABPI, d.h. je ausgeprägter der hämodynamische Schweregrad der PAVK, desto höher war die Intima-Media-Dicke ( $p=0,018$ ). Signifikant war dies jedoch nur für Männer. Diese Ergebnisse werden auch durch Untersuchungen von Wattanakit et al. (2005) gestützt, die bei Teilnehmern der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) bei einer im Rahmen der Studie neu diagnostizierten PAVK erhöhte IMD-Messwerte fand. In einer multivariablen Analyse stieg das relative Risiko für eine PAVK zwischen den IMD-Quartilen signifikant an. Eine PAVK wurde in der ARIC-Studie bei Vorliegen eines  $ABPI < 0,9$  bzw. durch eine Claudicatio intermittens-Symptomatik definiert. Bestand eine PAVK, lag die IMD ca.  $0,1$  mm höher [45]. Allan et al. (1997) beschrieben ebenfalls einen Zusammenhang zwischen hämodynamischem Schweregrad der PAVK und der IMD in der EAS-Studie [26]. Auch in der Rotterdam-Studie (1994) kristallisierte sich eine Korrelation zwischen ABPI und IMD heraus. Wie auch in den anderen Studien



wurde eine PAVK als ein ABPI  $< 0,9$  an mindestens einem Bein definiert. Eine Zunahme der IMD um 0,1 mm war mit einer Reduktion des ABPI um 0,026 assoziiert. Dieses gegenläufige Verhältnis konnte sowohl für KHK-Patienten als auch für kardial unauffällige Patienten in abgeschwächter Form nachgewiesen werden und ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Atherosklerose ein generalisierter Prozess ist [25].

Interessanterweise zeigt die IMD in der vorliegenden Arbeit eine Abhängigkeit von der Lokalisation der peripheren Atherosklerose. Bestand eine isolierte Lokalisation der peripheren Atherosklerose fanden sich geringere Intima-Media-Dicken heraus als bei kombinierten Lokalisationen. Eine ausgedehnte periphere Atherosklerose war mit signifikant höheren Intima-Media-Dicken assoziiert. So gab es signifikante Unterschiede der Intima-Media-Dicken zwischen dem Beckentyp und den Kombinationen OU-, BO-, und BOU- Typ. Geht man davon aus, dass ein peripher ausgedehnter atherosklerotischer Prozess vorliegt, so steigt auch die Wahrscheinlichkeit für eine bereits stattgehabte systemische Progression der Atherosklerose [56] und es resultiert die Annahme, dass die IMD mit der Generalisation des atherosklerotischen Prozesses assoziiert ist.

Für das in die vorliegende Arbeit einbezogene Patientenkollektiv ergaben sich für den Vergleich der Intima-Media-Dicken bei Patienten mit oder ohne bekannte KHK, dass PAVK-Patienten ohne symptomatische KHK eine niedrigere Intima-Media-Dicke aufwiesen als Patienten mit PAVK und KHK ( $0,96 \pm 0,16$  vs.  $1,02 \pm 0,17$  mm;  $p=0,023$ ). Dieser Unterschied blieb auch nach Adjustierung an das Alter bestehen. Weiterhin ergab sich tendenziell, dass die höchsten IMD bei Patienten mit PAVK und einem früheren Myokardinfarkt ( $1,04 \pm 0,2$  mm) vorlagen. Diese Ergebnisse implizieren, dass hohe IMD-Werte auch bei Patienten mit PAVK Prädiktor künftiger Koronareignisse sein könnten. Bisherige Untersuchungen zur IMD haben diesen Zusammenhang bei PAVK nicht geprüft [21-24].

Patienten mit PAVK und früherem Schlaganfall hatten ebenso wie nach Myokardinfarkt höhere Intima-Media-Dicken ( $1,03 \pm 0,17$  mm) als Patienten ohne ein solches Ereignis.

Eine Signifikanz dieses Zusammenhanges bestand nicht, jedoch ist die bewertete Fallzahl relativ gering, da nur bei 9% der Patienten ein zerebrovaskuläres Ereignis aufgetreten war. Auch dieser Zusammenhang ist bei Patienten mit PAVK bisher nicht Gegenstand von Studien gewesen. Demgegenüber steht eine Vielzahl von Untersuchungen die bei anderen Risikogruppen, diese Assoziation prüften. So ist bekannt, dass bei erhöhter IMD sowohl das relative Risiko für einen Myokardinfarkt als auch für einen Apoplex steigt [17, 32]. Kablak-Ziembicka et al. (2006) beschrieben, dass Patienten mit zerebrovaskulärem Insult sowohl höhere IMD als auch häufiger  $>50\%$ ige Stenosen der hirnversorgenden Arterien im extrakraniellen Abschnitt aufwiesen [63]. In der vorliegenden Untersuchung stellte sich desweiteren heraus, dass PAVK-

Patienten nicht nur höhere IMD, sondern auch häufig asymptotische Karotisstenosen aufwiesen.

### **4.3 Atherosklerosescores zur Quantifizierung der atherosklerotischen Last**

Eine einheitliche Definition des Begriffes der atherosklerotischen Last existiert nicht, obwohl es nicht nur für die tägliche Praxis sondern auch für klinische Studien sinnvoll wäre, die atherosklerotische Last individuell und nichtinvasiv quantifizieren zu können. In der vorliegenden Untersuchung fand ein nichtinvasiver Score zur semiquantitativen Erfassung der atherosklerotischen Last bei Patienten mit PAVK Verwendung [36]. Zugrunde gelegt wurde das Konzept der polyvaskulären Atherosklerose, da Patienten mit PAVK häufig eine symptomatische oder asymptotische koronare und/oder zerebrovaskuläre Komorbidität aufweisen [66, 83]. Zudem schließt die individuelle kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei Patienten mit PAVK ein Screening in diesen Gefäßterritorien ein [84, 85].

Der Score umfasste das Ausmaß der peripheren Atherosklerose an den Becken- bzw. Beinarterien, den Schweregrad einer Karotisatherosklerose und das Vorhandensein einer koronaren Atherosklerose. Pro Gefäßgebiet stand eine Gesamtanzahl von 6 Bewertungspunkten zur Verfügung. Damit gingen alle Gefäßbereiche gleichberechtigt in den Score ein. Je ausgeprägter die atherosklerotische Last war, desto höher fiel die Punktzahl aus. Ein Viertel der Patienten konnte der Gruppe mit geringer atherosklerotischer Last zugeordnet werden, 35% der Patienten wiesen eine moderate und 40% eine hohe atherosklerotische Last auf, was als Ausdruck der hohen Generalisationstendenz des atherosklerotischen Prozesses bei PAVK interpretierbar ist [2].

In der vorgelegten Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer hohen atherosklerotischen Last tendenziell ein höheres Alter erreicht hatten als Patienten mit geringer atherosklerotischer Last. So wie die Prävalenz der PAVK mit Zunahme des Lebensalters steigt [9, 11, 86], unterliegt auch der Prozess der systemischen Atherosklerose einem Altersgang [56, 87]. In der aktuellen Studie scheint dieser Zusammenhang ausgeprägter beim männlichen Geschlecht zuzutreffen. In Anbetracht der relativ geringen Fallzahlen, insbesondere beim weiblichen Geschlecht sind zur Prüfung dieses Sachverhalts weitere Untersuchungen an größeren Studienkollektiven nötig.

Männer mit PAVK wiesen eine höhere Generalisation der Atherosklerose auf. Während 40% der Frauen der Gruppe mit niedriger atherosklerotischer Last zuzuordnen waren, ergab sich für 45,5% der Männer eine Eingruppierung in die Kategorie der hohen atherosklerotischen Last. Auch diese geschlechtsspezifischen Differenzen bedürfen einer weiteren Abklärung, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Mortalität aufgrund des Versagens des Herz-Kreislauf-Systems mit mehr als 400 000 Sterbefällen in Deutschland pro Jahr überwiegend von den Frauen bestimmt wird (etwa 43% der Männer, über 50% der Frauen) [88].

Der Prüfung des Zusammenhangs zwischen atherosklerotischer Last und hämodynamischem Schweregrad der PAVK, quantifiziert mittels ABPI, galt ein besonderes Interesse. Überraschend fanden sich nur tendenziell niedrigere ABPI-Werte bei Patienten mit hoher atherosklerotischer Last. Der ABPI erfasst als funktioneller Parameter das hämodynamische Resultat der Durchblutungsstörung. Hierbei ist es unerheblich, ob sich eine kritische Extremitätenischämie als Ergebnis von Unterschenkelarterienverschlüssen entwickelte oder ob es sich um die Folge eines ausgedehnten atherosklerotischen Mehrgefäßprozesses handelte. Dennoch stehen sowohl ein niedriger ABPI als auch eine ausgedehnte periphere Atherosklerose sowohl mit einer höheren Generalisationstendenz der Atherosklerose als auch dem daraus resultierenden höheren vaskulären Ereignisrisiko gegenüber. Auch diese Fragestellung bedarf einer weiterführenden Untersuchung an einem größeren Studienkollektiv.

Eine Vielzahl von publizierten Studien widmet sich der interessanten Problematik der Erfassung der individuellen atherosklerotischen Last. Radiologisch bildgebende Verfahren wurden eingesetzt, um die universale atherosklerotische Last zu bestimmen. Mittels Ganzkörper-Computertomographie wurde die Kalzifizierung von Karotiden, Koronarien, Aorta und Beckenarterien erfasst und so die Atherosklerosemanifestation abgebildet [30]. Die Ganzkörper-Magnetresonanz-Angiographie hingegen diente der Quantifizierung stenosierender Arterienveränderungen von den Karotiden bis hin zu den Beinarterien. Veränderungen der Koronararterien und der intrakraniellen Arterien sind im Rahmen einer Ganzkörper-MRA jedoch nicht beurteilbar [89]. Lehrke et al. (2009) prüften den Zusammenhang zwischen einer in der Ganzkörper-Magnetresonanz-Angiographie detektierten extrakardialen Atherosklerose, quantifiziert mittels eigens dafür entwickeltem Score und einer koronarangiographisch gesicherten KHK. Hierbei zeigte sich, dass sich ein höherer Score als Ausdruck einer ausgedehnteren extrakardialen atherosklerotischen Last mit dem Vorliegen einer signifikanten KHK korrelierte. Des Weiteren wiesen die Autoren eine Assoziation zwischen ihrem Score und sowohl dem PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster)- als auch dem FRAMINGHAM-Score nach. Interessanterweise hatten KHK-Patienten vorrangig Stenosen der Arterien der unteren Extremitäten, was gut mit dem erhöhten kardialen Risiko bei PAVK-Patienten übereinstimmt [31]. Ob sich die MRA zur Detektion der Atherosklerose durchsetzt, bleibt abzuwarten.

Eine klinisch detektierbare polyvaskuläre Atherosklerose zu Quantifizierung der atherosklerotischen Last zu nutzen, hat ebenfalls Verbreitung gefunden. So definierten Espinola-Klein et al. eine geringe atherosklerotische Last bei Patienten mit KHK als das Vorhandensein von mindestens einer Koronararterienstenose, jedoch fehlender Karotisatherosklerose und Ausschluss einer PAVK. KHK und zusätzliche Karotisstenosen und/oder die Sicherung einer PAVK wurden mit einer hohen atherosklerotischen Last gleichgesetzt [33]. Roquer et al. etablierten für Patienten mit Schlaganfall einen einfachen klinischen Score, der das Vorhandensein einer KHK und/oder PAVK berücksichtigt, um die

atherosklerotische Last zu erfassen [34]. Brevetti et al. kategorisierten die Schwere der atherosklerotische Last bei Patienten mit PAVK als Atherosklerose in einem Bein oder in beiden Beinen oder in mehreren Gefäßterritorien [35]. Diese einfache Unterscheidung in den Befall von einem oder beiden Beinen diskriminiert jedoch nicht zwischen einem peripheren Ein- oder Mehrgefäßprozess. Für das systemische Outcome bei PAVK ist es nicht unerheblich, welche Lokalisation und Ausdehnung der Atherosklerose in der Peripherie vorliegt. Dies war die Entscheidungsgrundlage für die graduierte Bewertung der Gefäßbetagen in dem in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Score zur Erfassung der atherosklerotischen Last, da ein proximaler und ausgedehnter atherosklerotischer Prozess an den Becken- und Beinarterien mit einem schlechteren systemischen Outcome der PAVK-Patienten im Zusammenhang steht [56, 66, 90].

Limitierungen des vorliegenden Scores bestehen allerdings in der nur qualitativen Erfassung der KHK, und ggf. sogar Unterbewertung, da das Grundanliegen in der Nichtinvasivität des Scores bestand. Andererseits sind die Nichtinvasivität und schnelle Erhebbarkeit des Scores insbesondere in der Hand des geübten Diagnostikers als besondere Vorteile der Methode herauszustellen. Darüber hinaus kann die Verwendung des Scores in Atherosklerosestudien sowohl als kontinuierliche Variable als auch in Kategorien von geringer (1-5 Punkte), moderater (6-10 Punkte) oder hoher (11-18 Punkte) atherosklerotischer Last erfolgen [36]. Weiterführende wissenschaftliche Untersuchungen sind notwendig, um zu prüfen, ob der Score als eigenständiger Risikoprädiktor einsetzbar ist.

#### **4.4 IMD als Indikator der Generalisation des atherosklerotischen Prozesses bei PAVK**

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu prüfen, welcher Zusammenhang zwischen der IMD bei Patienten mit PAVK und dem Ausmaß der atherosklerotischen Last besteht. Es war die Arbeitshypothese formuliert worden, dass eine positive Korrelation vorhanden sei. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen diesen Zusammenhang: Bei Patienten mit PAVK korrelierte die maximale Intima-Media-Dicke mit der atherosklerotischen Last: Je höher die atherosklerotische Last, desto höher die IMD. In der Kontrollgruppe der Probanden mit vaskulären Risikofaktoren jedoch ohne atherosklerotische Last konnte ein signifikanter Unterschied zur Gruppe der Patienten mit einer geringen atherosklerotischen Last nachgewiesen werden. Die IMD der Patienten mit geringer atherosklerotischer Last zeigte signifikante Differenzen zu den IMD der Patienten mit moderater und hoher atherosklerotischer Last. Daraus ist zu schließen, dass die IMD bei Patienten mit PAVK die Generalisation des atherosklerotischen Prozesses widerzuspiegeln vermag und auch für Patienten mit PAVK als ein geeigneter prädiktiver Marker zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos einzuordnen ist.

Ein weiteres Untersuchungsergebnis betraf die Prüfung des Zusammenhangs zwischen stattgehabtem zerebrovaskulären Ereignis, IMD und der atherosklerotischen Last. Es zeigte sich, dass

eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein zerebrovaskuläres Ereignis eher bei Vorliegen einer hohen atherosklerotischen Last bestand, höher als bei hoher IMD. Dieses Ergebnis war unabhängig von Alter und Geschlecht. Es ergibt sich die Annahme, dass möglicherweise der Atheroskleroscore eine bessere Vorhersage eines zerebrovaskulären Ereignisses ermöglichen könnte als die IMD. Im Kontext dieser Arbeit muss limitierend diskutiert werden, dass es sich um die Auswertung von zu früheren Zeitpunkten aufgetretenen zerebrovaskulären Ereignissen handelt. Demzufolge wäre diese Aussage innerhalb einer Beobachtungsstudie zu evaluieren.

## 5 Zusammenfassung

Als generalisierter Prozess betrifft die Atheroskleroseinitiation und -progression alle Gefäßgebiete des Körpers, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung. Liegt eine Manifestation als periphere arterielle Verschlusskrankheit vor, muss von einer Generalisation des atherosklerotischen Prozesses mit assoziierter hoher kardio- und zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität ausgegangen werden. Daher besteht die Notwendigkeit der Risikostratifizierung gerade für diese Klientel, da sie von einer aggressiven Sekundärprävention besonders profitiert.

Das Ziel dieser Arbeit war die Prüfung der Wertigkeit der IMD als Indikator der Generalisation des atherosklerotischen Prozesses bei PAVK. Dazu wurden in eine prospektive klinische Studie 173 Patienten mit PAVK eingeschlossen. 117 gefäßgesunde Probanden, die jedoch vaskuläre Risikofaktoren aufweisen durften, bildeten die Kontrollgruppe. Die Bestimmung der IMD erfolgte an der A. carotis communis mittels hochauflösender Sonographie, bewertet wurde die maximale IMD. Zur Quantifizierung des Gesamtausmaßes der individuellen Atherosklerose, der atherosklerotischen Last, wurde ein Punktescore eingeführt, der das Ausmaß der peripheren Atherosklerose an den Becken- bzw. Beinarterien, den Schweregrad einer Karotisatherosklerose und das Vorhandensein einer koronaren Atherosklerose umfasste. Pro Gefäßgebiet stand eine Gesamtanzahl von 6 Bewertungspunkten zur Verfügung. Patienten konnten entsprechend der ermittelten Punktezahl Scorekategorien von geringer, mittlerer und hoher atherosklerotischer Last zugewiesen werden. Bei Probanden lag keine atherosklerotische Last vor. Die Prüfung des Zusammenhanges zwischen IMD und atherosklerotischer Last ergab, dass eine signifikante Korrelation zwischen beiden Parametern bestand: Bei ausgedehntem atherosklerotischen Prozess resultierte eine höhere IMD. Probanden wiesen signifikant niedrige Intima-Media-Dicken auf als Patienten mit geringer oder höherer atherosklerotischer Last. Damit ist die IMD bei Patienten mit PAVK als ein graduierter Indikator des kardio- bzw. zerebrovaskulären Risikos und als Marker der generalisierte Atherosklerose einzuordnen. Darüber hinaus steht mit dem eingeführten Atherosklerosescore ein diagnostisches Instrument zur Verfügung, um die individuelle atherosklerotische Last in klinischen Atherosklerosestudien abbilden zu können.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt Pressemitteilung Nr. 344 vom 15.09.2009, Wiesbaden, [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/09/PD09\\_\\_344\\_\\_232,templateId=renderPrint.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/09/PD09__344__232,templateId=renderPrint.psml).
- [2] Duvall WL, Vorchheimer DA (2004) Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. *J Thromb Thrombolysis* 17:51-61.
- [3] Murray CJL, Lopez LD (1997) Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1498-1504.
- [4] Taute BM (2006) Prädiktive Marker der Krankheitsprogression bei pAVK. Welche sind praxisrelevant und ökonomisch vertretbar. *Hämostaseologie* 26:201-207.
- [5] Baumgartner I (2005) Systemic antiatherosclerotic treatment for the peripheral arterial occlusive disease. *Expert Opin Pharmacother* 6:2181-2192.
- [6] Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ, German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group (2009) Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 120:2053-2061.
- [7] Taute BM, Taute R, Podhaisky H (2005) Risikokonstellation postmenopausaler Frauen mit PAVK. *VASA* 34:73.
- [8] Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D (1985) The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 71:510-515.
- [9] Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, Pittrow D, von Stritzky B, Tepohl G, Trampisch HJ (2004) High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172:95-105.

- [10] Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR (2001) Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286:1317-1324.
- [11] Lange SF, Trampisch HJ, Pittrow D, Darius H, Mahn M, Allenberg JR, Tepohl G, Haberl RL, Diehm C: getABI Study Group (2007) Profound influence of different methods for determination of the ankle brachial index on the prevalence estimate of peripheral arterial disease. *BMC Public Health* 7:147.
- [12] Hauner H (2005) Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 130(Suppl 2):64-65.
- [13] Nationales Programm für Versorgungsleitlinien: Typ-2-Diabetes: Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen. Stand: 02/2010.
- [14] Alnaeb ME, Alobaid N, Seifalian AM, Mikhailidis DP, Hamilton G (2006) Statins and peripheral arterial disease: potential mechanisms and clinical benefits. *Ann Vasc Surg* 20:696-705.
- [15] Selvin E, Erlinger TP (2004) Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States. Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 110:738-743.
- [16] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti A (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74:1399-1406.
- [17] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340:14-22.
- [18] van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC (2004) Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 109:1089-1094.



- [19] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP (1998) The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 128:262-269.
- [20] Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M (2006) Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range. Prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 37:87-92.
- [21] Salonen JT, Salonen R (1991) Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 11:1245-1249.
- [22] Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M (2004) Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 90:1286-1290.
- [23] Granér M, Varpula M, Kahri J, Salonen RM, Nyssönen K, Nieminen MS, Taskinen MR, Syväne M (2006) Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 97:624-629.
- [24] Cerne A, Kranjec I (2002) Atherosclerotic burden in coronary and peripheral arteries in patients with first clinical manifestation of coronary artery disease. *Heart Vessels* 16:217-226.
- [25] Bots ML, Hofman A, Grobbee DE (1994) Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 14:1885-1891.
- [26] Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG (1997) Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 28:348-353
- [27] Simons PC, Algra A, Bots ML, Banga JD, Grobbee DE, van der Graaf Y (1999) Common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: the SMART study. Second Manifestation of ARterial disease. *Atherosclerosis* 146:243-248.

- [28] Allison MA, Laughlin GA, Barrett-Connor E (2006) Association between the ankle-brachial index and carotid intimal medial thickness in the Rancho Bernardo Study. *Am J Cardiol* 98:1105-1109.
- [29] Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, Dobs A, Evans GW, Heiss G (1997) Association of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 131:115-125.
- [30] Allison MA, Criqui MH, Wright CM (2004) Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:331-336.
- [31] Lehrke S, Egenlauf B, Steen H, Lossnitzer D, Korosoglou G, Merten C, Ivandic BT, Giannitsis E, Katus HA (2009) Prediction of coronary artery disease by a systemic atherosclerosis score index derived from whole-body MR angiography. *J Cardiovasc Magn Reson* 11:36.
- [32] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Röther J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S; REACH Registry Investigators (2007) One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *297:1197-1206*.
- [33] Espinola-Klein C, Rupprechts HJ, Bickel C, Lackner K, Schnabel R, Munzel T, Blankenberg S; AtheroGene Investigators (2007) Inflammation, atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *195:126-134*.
- [34] Roquer J, Ois A, Rodríguez-Campello A, Gomis M, Munteis E, Jiménez-Conde J, Cuadrado-Godía E, Martínez-Rodríguez JE (2007) Atherosclerotic burden and early mortality in acute ischemic stroke. *Arch Neurol* 64:699-704.
- [35] Brevetti G, Silvestro A, Di Giacomo S, Bucur R, Di Donato A, Schiano V, Scopacasa F (2003) Endothelial dysfunction in peripheral arterial disease is related to increase in plasma markers of inflammation and severity of peripheral circulatory impairment but not to classic risk factors and atherosclerotic burden. *J Vasc Surg* 38:374-379.

- [36] Rapmund I, Taute BM: Quantifizierung der atherosklerotischen Last bei PAVK. In: Taute BM, Ukkat J (Hrsg.): Interdisziplinäre Gefäßmedizin Halle 2010. Verlag Dr. Köster, Berlin, 2010 im Druck
- [37] Tiroch C, Taute BM, Babinsky K, Podhaisky H, Fleig WE, Keyßer G (2002) Erhöhte Intima-Media-Dicke der Carotis als Arteriosklerose-Indikator bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und Systemischem Lupus Erythematoses. *Z Rheumatol* 61:9.
- [38] Taute BM, Tiroch C, Schönmetzler M, Taute R, Keyßer G, Podhaisky H (2002) Vergleichende Messungen der Intima-Media-Dicke bei Patienten mit PAVK, Rheumatoid Arthritis und gesunden Probanden. *VASA* 31:60.
- [39] Taute BM, Schönmetzler M, Taute R, Hänsgen K, Tiroch C, Keyßer G, Podhaisky H (2004) Common carotid intima-media thickness in peripheral arterial disease. *Int J Angiol* 13:27-30.
- [40] Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®- Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Leitlinien zur Behandlung der Arteriellen Hypertonie. Stand: 1.Juni 2008.  
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/046-001.pdf>. Abruf: 20.02.2010.
- [41] Kerner W, Brückel J (2008) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 3:131-133.  
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/057-002k.pdf>. Abruf: 20.02.2010.
- [42] Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A (2006) Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* 113:2623-2629.
- [43] Hayden MR, Tyagi SC (2004) Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis: the pleiotropic effects of folic acid supplementation. *Nutr J* 3:4.
- [44] Mlekusch W, Exner M, Sabeti S, Amighi J, Schlager O, Wagner O, Minar E, Schillinger M (2004) Serum creatinine predicts mortality in patients with peripheral artery disease: influence of diabetes and hypertension. *Atherosclerosis* 175:361-367.

- [45] Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, Hirsch AT (2005) Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 180:389-397.
- [46] Graham IM, Daly IE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Lúis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 277:1775-1781.
- [47] Deutsche Gesellschaft für Angiologie- Gesellschaft für Gefäßmedizin: Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Stand: 04/2009. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/065-003.htm>. Abruf: 12.11.2009.
- [48] Podhaisky H, Hänsgen K, Taute BM, Podhaisky T (2005) Duplexsonographie im distalen Extremitätenbereich zur Schweregradbeurteilung der PAVK. *Perfusion* 18:95-100.
- [49] Hänsgen K: Einflussfaktoren und Fehlerquellen bei der systolischen Druckmessung an den Extremitätenarterien. In: Taute BM (Hrsg.): *Interdisziplinäre Angiologie*. Verlag Dr. Köster, Berlin, 2005, S. 59-72.
- [50] Podhaisky H, Hänsgen K, Taute BM (1998) Sonographische Untersuchungen bei diabetischer Angiopathie. *Vasomed* 10:126-130.
- [51] Podhaisky H, Arndt K, Hänsgen K, Taute BM (2001) Diagnostik und Schweregradbeurteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus. *Perfusion* 14:369-374.
- [52] Karasch T: Arterien der unteren Extremität. In: Kubale R, Stiegler H (Hrsg.): *Farbkodierte Duplexsonographie. Interdisziplinärer vaskulärer Ultraschall*. Thieme, Stuttgart-New York, 2002, S. 394-418.
- [53] Alexandrov AV, Vital D, Brodie DS, Hamilton P, Grotta JC (1997) Grading carotid stenosis with ultrasound. An interlaboratory comparison. *Stroke* 28:1208-1210.

- [54] Chang Y-J, Golby AJ, Albers GW (1995) Detection of carotid stenosis. From NASCET results to clinical practice. *Stroke* 26:1325-1328.
- [55] Frost D, Beischer W (1994) Carotiswandveränderungen bei jungen Typ-I-Diabetikern. *Dtsch med Wschr* 119:1225-1230.
- [56] Taute BM, Taute R, Podhaisky H (2003) Cardiovascular risk assessment in arteriosclerotic peripheral arterial disease. *J Pharmakol Ther* 12:171-177.
- [57] Nicoloff AD, Taylor Jr. LM, Sexton GJ, Schuff RA, Edwards JM, Yeager RA, Landry GJ, Moneta GL, Porter JM, and The Homocysteine and Progression of Atherosclerosis Study Investigators (2002) Relationship between site of initial symptoms and subsequent progression of disease in a prospective study of atherosclerosis progression in patients receiving long-term treatment for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 35:38-47.
- [58] Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE (2002) Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 53:538-549.
- [59] Rossouw JE (2002) Effect of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl* 20:62-65
- [60] Willeit J, Kiechl S (2000) Biology of arterial atheroma. *Cerebrovasc Dis* 10:1-8.
- [61] Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML, Grobbee DE, Algra A (2006) Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J* 27:1971-1978.
- [62] Nylaende M, Kroese A, Stranden E, Morken B, Sandbaek G, Lindahl AK, Arnesen H, Seljeflot I (2006) Markers of vascular inflammation are associated with the extent of atherosclerosis assessed as angiographic score and treadmill walking distances in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* 11:21-28.
- [63] Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Stopa I, Zaleski J, Zmudka K (2006) Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis. *Atherosclerosis* 193:395-400.

- [64] Taute BM, Taute R, Heins S, Behrmann C, Podhaisky H (2004) Hyperhomocysteinaemia: marker of systemic atherosclerosis in peripheral arterial disease. *Int Angiol* 23:35-40.
- [65] Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Moebus S, Stang A, Dragano N, Hoffmann B, Grönemeyer D, Seibel R, Mann K, Kröger K, Bröcker-Preuss M, Volbracht L, Siegrist J, Jöckel K-H (2008) Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose. *Dtsch Arztebl* 105:1-8.
- [66] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR on behalf of the TASC II Working Group (2007) Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33:1-75.
- [67] Golomb BA, Dang TT, Criqui MH (2006) Peripheral arterial disease morbidity and mortality implications. *Circulation* 114:688-699.
- [68] Meru AV, Mitra S, Thyagarajan B, Chugh A (2006) Intermittent claudication: An overview. *Atherosclerosis* 187:221-237.
- [69] Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH (2008) The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 48:1197-1203.
- [70] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS (1991) Coronary disease and stroke in patients with large-vessel peripheral arterial disease. *Drugs* 42:16-21.
- [71] Kröger K, Buss C, Renzing-Köhler K, Santosa F, Rudofsky G (2000) Segmental manifestation of peripheral atherosclerosis and its association to risk factors. *VASA* 29:199-203
- [72] Haltmayer M, Mueller T, Horvath W, Luft C, Poelz W, Haidinger D (2001) Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *Int Angiol* 20:200-207.
- [73] van der Feen C, Neijens FS, Kanters SDJM, Mali WPTM, Stolk RP, Banga JD (2002) Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. *Diabet Med* 19:366-370.

- [74] Daskalopoulou SS, Pathmarajah M, Kakkos SK, Daskalopoulos ME, Holloway P, Mikhailidis DP, Mayo NE, Geroulakos G (2008) Association between ankle-brachial index and risk factor profile in patients newly diagnosed with intermittent claudication. *Circ J* 72:441-448.
- [75] MacCallum PK (2005) Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc* 2:34-43.
- [76] Rifai N, Ridker PM (2001) High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 47:403-411.
- [77] Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N (2001) Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285:2481-2485.
- [78] Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL, Guzy PM, Sloss EM, Gorelick PB, Garber S, McCaffrey DF, Dake MD, Levin RA (2002) Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. *Stroke* 33:901-906.
- [79] Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif J-C, Taylor A, Vicaute E, Woo KS, Zannad F, Zureik M (2007) Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis* 23:75-80.
- [80] Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ (1991) Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 20:384-392.
- [81] Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R (2000) Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 93:721-726.

- [82] Roman MJ, Nagvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E (2006) American society of echocardiography report. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med* 11:201-211.
- [83] Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J: AGATHA Investigators (2006) Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular diseases: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J* 27:1861-1867.
- [84] Bekos C, Pieri L, Angelides N, Moros I (2008) Prevalence of multifocal atherosclerosis and comorbidity on symptomatic Cypriot inpatients. *Int Angiol* 27:419-425.
- [85] Podhaisky H (2003) Die arterielle Verschlusskrankheit als Markererkrankung kardiovaskulärer Ereignisse- Konsequenzen für die Praxis. *Spektrum Diabetol* 2:11-17.
- [86] Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE (1998) Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18:185-192.
- [87] Taute BM, Thommes S, Taute R, Rapmund I, Lindner K, Podhaisky H (2009) Long term outcome of patients with mild intermittend claudication under secondary prevention. *VASA* 38:346-355.
- [88] Deutsche Hochdruckliga: Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie.  
<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/046-001.htm>. Abruf: 28.03.2007.
- [89] Hansen T, Wikström J, Johansson LO, Lind L, Ahlström H (2007) The prevalence and quantification of atherosclerosis in an elderly population assessed by whole-body magnetic resonance angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:649-654.
- [90] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D (1992) Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 326:381-386.



## 7 Tabellenanhang

Score zur Quantifizierung der atherosklerotischen Last

|  | Rechte Seite | Linke Seite |
|--|--------------|-------------|
| <b>Lokalisation der PAVK</b>                         |              |             |
| - Oberschenkeltyp                                    | 1 Punkt      | 1 Punkt     |
| - Unterschenkeltyp                                   |              |             |
| - Beckentyp  | 2 Punkte     | 2 Punkte    |
| - Becken- /<br>Oberschenkeltyp                       |              |             |
| - Oberschenkel-/<br>Unterschenkeltyp                 |              |             |
| - Becken-/<br>Oberschenkel-/<br>Unterschenkeltyp     | 3 Punkte     | 3 Punkte    |
| <b>Arteria carotis interna</b>                       |              |             |
| - Plaques  | 1 Punkt      | 1 Punkt     |
| - geringgradige Stenose                              |              |             |
| - moderate Stenose                                   | 2 Punkte     | 2 Punkte    |
| - signifikante Stenose                               |              |             |
| - schwerwiegende<br>Stenose                          | 3 Punkte     | 3 Punkte    |
| - Verschluss   |              |             |
| <b>Koronare Herzkrankheit<br/>(seitenunabhängig)</b> |              |             |
| - Ja   | 6 Punkte     |             |
| - Nein   | 0 Punkte     |             |

**SUMME**  
**(max. 18 Punkte)**

## 8 Thesen

1. Allgemein gilt die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis als Indikator des kardio- bzw. zerebrovaskulären Risikos und als Marker einer generalisierten Atherosklerose.
2. Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) weisen die höchsten Werte für die Dicke des Intima-Media-Komplexes auf. Gleichzeitig ist eine periphere Atherosklerosemanifestation in hohem Maße mit einer Generalisation des atherosklerotischen Prozesses assoziiert, d.h. insbesondere einer Koinzidenz von koronarer und zerebrovaskulärer Atherosklerose.
3. Die IMD bei PAVK ist als qualitativer Marker des generell gesteigerten Risikos bei PAVK einzuordnen. Eine individuelle prädiktive Relevanz für das systemische Progressionsrisiko konnte bisher nicht nachgewiesen werden.
4. Ausgehend von der Hypothese, dass bei ausgedehntem atherosklerotischen Prozess eine höhere IMD resultiert, ergab sich die Zielstellung dieser Arbeit als Prüfung des Zusammenhanges zwischen Ausmaß des atherosklerotischen Prozesses und der IMD bei Patienten mit PAVK. Es stellte sich die Frage, ob die IMD auch bei Patienten mit PAVK Marker der Atherosklerosegeneralisation ist.
5. In eine prospektive, klinische Studie wurden 173 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ( $64,2 \pm 10,7$  Jahre) aller Schweregrade aufgenommen. Als Kontrollgruppe fungierten 117 gefäßgesunde Probanden ( $60,9 \pm 10,3$  Jahre).
6. Neben einer ausführlichen klinisch-angiologischen Diagnostik, der Erfassung vaskulärer Risikofaktoren und laborchemischer Untersuchungen erfolgte die Messung der maximalen IMD in einem plaquefreien Areal an der schallkopffernen Wand der distalen A. carotis communis im sonographischen Längsschnitt. Zum Einsatz kam das Farbduplexsystem Sonoline Antares mit einem 5-9 MHz Linear-Array-Transducer (Siemens).
7. Zur Quantifizierung des Gesamtausmaßes der individuellen Atherosklerose, der atherosklerotischen Last, wurde ein Atheroskleroscore eingeführt, der als Summenscore die Ausdehnung der peripheren Atherosklerose, einer Karotisatherosklerose und das Vorhandensein einer koronaren Atherosklerose erfasst. PAVK-Patienten konnten so einer Gruppe mit geringer, mittlerer oder hoher atherosklerotischer Last zugeordnet werden. Gefäßgesunde Probanden hatten bei Fehlen einer Atherosklerose einen Scorewert von „Null“.

8. Probanden wiesen mit  $0.71 \pm 0.15$  mm signifikant niedrige IMD als Patienten mit PAVK ( $0.99 \pm 0.17$  mm) auf. Die bekannte Geschlechtsdifferenz für die IMD bestätigte sich auch für Patienten mit PAVK: Männer mit PAVK hatten signifikant höhere IMD als Frauen (M/F:  $1.01 \pm 0.17$  /  $0.93 \pm 0.15$  mm). Darüber hinaus hatten Männer einen rascheren extrapolierten jährlichen Zuwachs an IMD (M/F:  $0.0044$  /  $0.0027$  mm).

9. Im Patientengut fand sich eine Negativkorrelation zwischen IMD und ABPI ( $-0.16$  mm IMD/0.1 ABPI). Je niedriger der ABPI, d.h. je ausgeprägter der hämodynamische Schweregrad der PAVK, desto höher war die Intima-Media-Dicke ( $p=0.018$ ).

10. Die IMD korreliert mit dem Lokalisationstyp der PAVK. Eine ausgedehnte periphere Atherosklerose war mit signifikant höheren Intima-Media-Dicken assoziiert.

11. PAVK-Patienten ohne KHK hatten niedrigere Intima-Media-Dicken als Patienten mit KHK ( $0.96 \pm 0.16$  vs.  $1.02 \pm 0.17$  mm;  $p=0.023$ ). Patienten mit PAVK und früherem Myokardinfarkt oder Schlaganfall hatten die höchsten Intima-Media-Dicken ( $1.04 \pm 0.2$  bzw.  $1.03 \pm 0.17$  mm).

12. Patienten mit hoher atherosklerotischer Last, quantifiziert mittels Atherosklorescore, waren älter als Patienten mit mittlerer oder geringer atherosklerotischer Last. Männer wiesen eine höhere Generalisation der Atherosklerose auf.

13. Bei Patienten mit PAVK korreliert die maximale Intima-Media-Dicke mit der atherosklerotischen Last: Je höher die atherosklerotische Last, umso höher die Intima-Media-Dicke.

14. Die Intima-Media-Dicke ist Indikator der Generalisation des atherosklerotischen Prozesses bei PAVK. Damit ist die Intima-Media-Dicke ein geeigneter prädiktiver Marker zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos bei bestehender PAVK.

15. Der eingeführte Atherosklorescore ist ein geeignetes Instrument, um in Atherosklerosestudien ein quantitatives Maß für die individuelle atherosklerotische Last einsetzen zu können. Inwieweit der Atherosklorescore selbst als Risikoprädiktor etablierbar ist, bleibt weiteren wissenschaftlichen Untersuchungen vorbehalten.

## Lebenslauf

|                 |  |
|-----------------|--|
| Name            | Rapmund  |
| Vorname         | Inga   |
| Geburtsdatum    | 17.12.1981   |
| Geburtsort      | Halberstadt  |
| Wohnhaft        | Willi- Döbler- Straße 1, 18109 Rostock   |
| Familienstand   | ledig  |
| Eltern          | Annegret Rapmund, geb. Harig geb. 04.02.1959<br>Andreas Werner Rapmund, geb. 16.06.1958  |
| Ausbildungsgang |  |
| 1992-2000       | Gymnasium Martineum Halberstadt (Abitur 01.07.2000)  |
| 2001            | Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffizieranwärter  |
| 2001-2007       | Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Staatsexamen,   |
| 2006-2007       | Praktisches Jahr in Einrichtungen der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg:<br>1. Tertial (Chirurgie): Abteilung Unfallchirurgie/ Sporttraumatologie/ Arthroskopische Chirurgie;<br>2. Tertial (Innere Medizin): Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III<br>3. Tertial (Anästhesie): Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin<br>Approbation 18.12.2007 |
| 2008-2009       | Assistenzärztin Abteilung Anästhesie im Bundeswehrkrankenhaus Berlin   |
| Seit 2010       | Ausbildung zur Schiffsärztin im Schifffahrtmedizinischen Institut der Marine, Kronshagen   |

Rostock, Juni 2010

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst habe, keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe und alle wörtlichen oder sinngemäß übernommenen Textstellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Weiterhin erkläre ich, dass frühere Promotionsversuche mit der gleichen oder einer anderen Dissertation bisher weder im In- noch im Ausland erfolgt sind. Die vorliegende Arbeit wird nur an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg eingereicht.

Rostock, Juni 2010

## **Publikationen von Teilergebnissen dieser Arbeit :**

### Journalbeitrag:

Taute BM, Thommes S, Taute R, Rapmund I, Lindner K, Podhaisky H (2009) Long term outcome of patients with mild intermittend claudication under secondary prevention. VASA 38:346-355.

### Buchbeitrag:

Rapmund I, Taute BM: Quantifizierung der atherosklerotischen Last bei PAVK. In: Taute BM, Ukkat J (Hrsg.): Interdisziplinäre Gefäßmedizin Halle 2010. Verlag Dr. Köster, Berlin, 2010 im Druck

### Abstract:

Taute BM, Rapmund I, Taute R, Lindner K, Thommes S, Podhaisky H (2007) Atherosklerotische Last und Intima-Media-Dicke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. VASA 36(70):36.

### Vortrag:

Rapmund I, Taute R, Lindner K, Thommes S, Podhaisky H, Taute BM (2008) Atherosklerotische Last und Intima-Media-Dicke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Jahrestagung der Gesellschaft für Innere Medizin Sachsen-Anhalt e.v. (IMSA) 2008 , Magdeburg 15.11.2008.

### Poster:

Thommes S, Taute R, Rapmund I, Lindner K, Podhaisky H, Taute BM (2009) Outcome bei Patienten mit milder Claudicatio intermittens im Langzeitverlauf unter Sekundärprävention. 115. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden 21.05.2009.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv.-Doz. Dr. med. habil. B.-M. Taute für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas. Ferner danke ich ihr für die allzeitlich engagierte Unterstützung meiner Arbeit und die konstruktiven Anregungen bei der Erstellung der Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. K. Werdan, dem Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und dem Leiter des Schwerpunktes Angiologie der Klinik, Herrn Prof. Dr. med. H. Podhaisky danke ich für die Möglichkeit, in dieser Klinik eine Dissertation verfassen zu dürfen.

Herrn Dipl.-Mathematiker R. Taute und Herrn Dr. rer. nat. M. an der Heiden danke ich für die Unterstützung bei den umfangreichen statistischen Auswertungen.

Frau MTA J. Zorn gilt mein Dank für die Unterstützung in allen organisatorischen Belangen.

Schließlich danke ich all denen, die mich immer wieder motiviert haben und konstruktive Diskussionen mit mir geführt haben.