

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin – Luther – Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan

und der Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Dessau
Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Chefarzt: Prof. Dr. med. M. Plauth



**Systemische Atherosklerose und Komorbidität
bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

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

von Marianne **Podhaisky**
geb. am 16.07.1975 in Halle / S.

Gutachter:

1. PD Dr. Hänsgen, Halle
2. Prof. Dr. Plauth, Dessau
3. Prof. Dr. Slesina, Halle

Verteidigungsdatum: 11.09.2002

urn:nbn:de:gbv:3-000003944

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000003944>]

Kurzreferat

Atherosklerotische Gefäßkrankheiten haben eine große Bedeutung als Ursache vorzeitiger Morbidität und Mortalität. Sie sind die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland.

Ziel der vorliegenden klinischen Studie war es, Art und Ausmaß der vaskulären und nicht-vaskulären Komorbidität bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) zu untersuchen. Es sollte geprüft werden, ob sich Einflussfaktoren und Indikatoren einer systemischen Atherosklerosemanifestation ermitteln lassen. In die Auswertung eingeschlossen wurden 128 Gefäßpatienten der Klinik für Innere Medizin Dessau, die in einem definierten Beobachtungszeitraum (vom September 1999 bis Dezember 2000) stationär aufgenommen und behandelt worden waren. Berücksichtigung fanden anamnestische Daten, klinische, angiologische und labordiagnostische Befunde. Diese wurden mit Verfahren der deskriptiven bzw. analytischen Statistik ausgewertet.

Ca. 2/3 der PAVK - Patienten gehörten dem männlichen Geschlecht an. Ihr Durchschnittsalter betrug 66 Jahre, das der weiblichen Patienten 69 Jahre. Männer erkrankten häufiger an einem Beckenverschlusstyp. 61% der weiblichen und 42 % der männlichen PAVK - Patienten waren Diabetiker. Mit einer koronaren Manifestation, die bei einem Drittel der Patienten vorlag, waren das männliche Geschlecht, der Beckenverschlusstyp, ein Zustand nach ischämischem Schlaganfall sowie die Niereninsuffizienz assoziiert. Bei 15 % der Patienten wurden zerebrale ischämische Ereignisse dokumentiert. Als risikoe erhöhend erwiesen sich fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus und eine koexistente KHK. Bei über 90% der Patienten wurden zusätzliche mehrere, am häufigsten drei nichtvaskuläre Begleitkrankheiten gefunden.

Angesichts der hohen Prävalenz kardio- und zerebrovaskulärer Atherosklerosemanifestationen sollte eine Mitbeurteilung dieser Gefäßgebiete bei PAVK-Patienten erfolgen. Das Generalisationsrisiko kann anhand der atherogenen Risikofaktorkonstellation, angiologischer Befunde und weiterer Risikoindikatoren individuell abgeschätzt werden. Die vaskuläre und nichtvaskuläre Komorbidität ist von großer klinischer Relevanz im Hinblick auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten mit atherosklerotisch bedingter peripherer Verschlusskrankheit.

Podhaisky, Marianne : Systemische Atherosklerose und Komorbidität bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 47 Seiten, 2002

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Pathogenese atherosklerotischer Gefäßkrankheiten	8
2.1	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	8
2.2	Bedeutung der Risikofaktoren für Manifestation und Progression	8
2.2.1	Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz und metabolisches Syndrom	8
2.2.2	Rauchen als atherogener Risikofaktor	10
2.2.3	Hyperlipoproteinämie	10
2.2.4	Hyperhomozysteinämie	11
2.2.5	Hyperfibrinogenämie	12
2.2.6	Arterieller Hypertonie	12
3	Zielstellung der eigenen Untersuchungen	13
4	Patientengut und Methoden	14
5	Ergebnisse	17
5.1	Alters- und Geschlechtsverteilung im angiologischen Krankengut	17
5.2	Häufigkeit der klinischen PAVK- Stadien nach Fontaine	19
5.3	Verschlusslokalisation in Beziehung zum Alter	20
5.4	Verschlusslokalisation und Geschlecht	21
5.5	Häufigkeit atherogener Risikofaktoren im untersuchten Krankengut	22
5.6	Verschlusslokalisationen in Beziehung zum Risikofaktorenprofil	23
5.7	Risikofaktoren und Schweregrade der PAVK	24
5.8	Einflussfaktoren der koronaren und zerebralen Atherosklerosemanifestation	24
5.9	Nichtvaskuläre Komorbidität	26
6	Diskussion der Untersuchungsergebnisse	29
6.1	Alter und Geschlecht als unbeeinflussbare Risikofaktoren	29
6.2	Progressionsfaktoren der atherosklerotischen AVK	29

6.3	Prävalenz und Marker der vaskulären Komorbidität	30
6.4	Die anatomische Verteilung atherosklerotischer Läsionen in Beziehung zum Risikofaktorenprofil	34
6.5	Die nichtvaskuläre Komorbidität	35
6.6	Die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse für die ärztliche Praxis	36
7	Zusammenfassung	37
	Literaturverzeichnis	38
	Lebenslauf	42
	Selbständigkeitserklärung	43
	Danksagung	44
	Thesen	45

1 Einleitung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wird im Wesentlichen verursacht durch eine Arteriosklerose. Sie ist eine häufige Erkrankung des älteren Menschen und führt zur Einschränkung von Mobilität, sozialer Integration und Lebensqualität.

Große Populationsstudien zeigen, dass 7% der über 65-Jährigen an einer symptomatischen und 20% an einer asymptomatischen PAVK leiden (Hughson et al., 1978, De Backer et al., 1997, Fowkes et al., 1991).

Aufgrund der demographischen Entwicklung ist eine Zunahme der Krankheitshäufigkeit zu erwarten. Diese Zahlen machen deutlich, dass die periphere arterielle Verschlusskrankheit eine große gesundheitspolitische und auch gesundheitsökonomische Bedeutung hat, die bisher unterschätzt wird, denn nur bei einem Drittel der Patienten mit PAVK wird die Erkrankung diagnostiziert und behandelt (Dormandy et al., 1995).

Nur ein Viertel der Patienten mit vaskulär bedingter Claudicatio intermittens erleidet eine lokale Progression. Zwischen 3 und 22% benötigen einen revaskulierenden Eingriff. Bei 4 - 12% wird innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren eine Majoramputation notwendig (Kannel et al., 1970, Widmer et al., 1979).

Der Krankheitsverlauf von PAVK – Patienten ist durch eine sehr hohe Mortalität gekennzeichnet. Die Fünf-, Zehn- und Fünfzehnjahresmortalität beträgt 30%, 50% bzw. 70% und ist damit vergleichbar mit der einer malignen Erkrankung. Diesen Zusammenhang haben BALAS et al. (2000) demonstriert (siehe Abbildung 1).

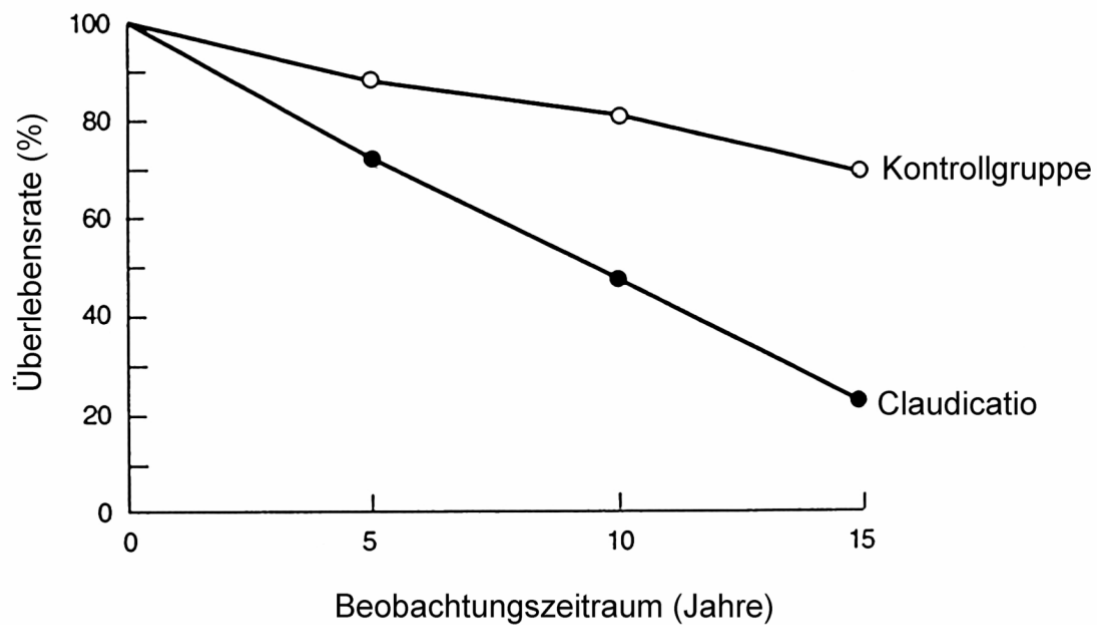
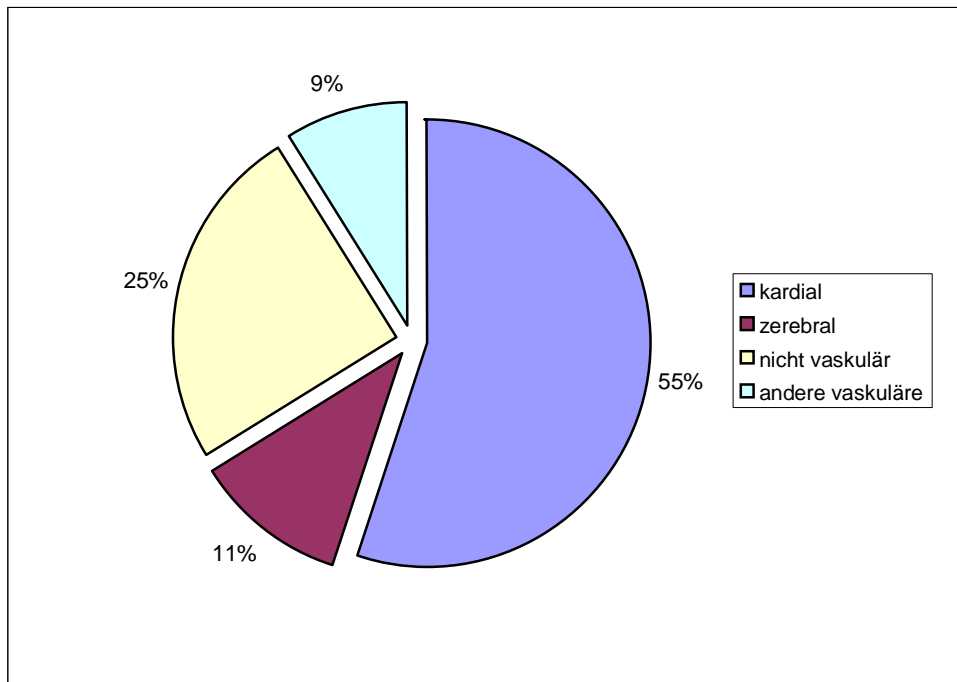


Abb. 1

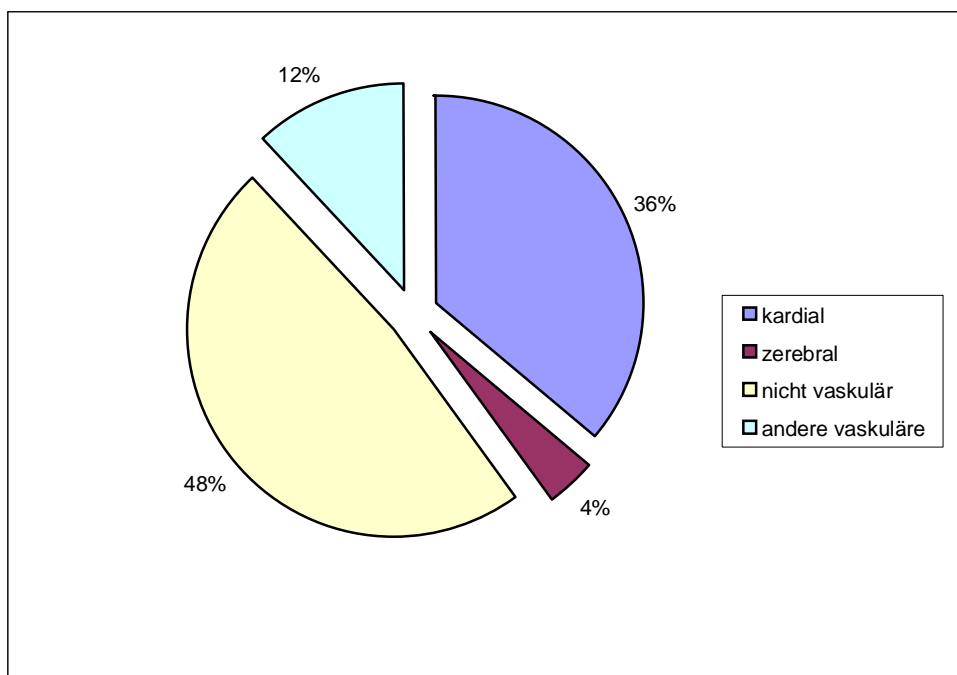
Verminderte Überlebensrate von Patienten mit vaskulärer Claudicatio intermittens im Vergleich zu Kontrollpersonen (nach BALAS et al., 2000)

Aufgrund des Systemcharakters der Arteriosklerose stellen PAVK - Patienten eine Hochrisikogruppe hinsichtlich kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität dar. Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes von 1996 ist die Todesursache der PAVK - Patienten zu 55% kardial bedingt, zu 11% zerebrovaskulär, zu 9% durch andere vaskuläre Ereignisse, z. B. durch ein rupturiertes Aortenaneurysma. Nur 25% nichtvaskuläre Todesursachen kommen bei PAVK-Patienten vor.

In Abbildung 2 werden Todesursachen von PAVK-Patienten und der allgemeinen Bevölkerung vergleichend gegenübergestellt.



a)



b)

Abb. 2

Todesursachen bei PAVK - Patienten (a) im Vergleich zur Häufigkeit von Todesursachen in der Bevölkerung (b) nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 1996

Standards in der Diagnostik von Patienten mit PAVK sind unter dem Aspekt der Qualitätssicherung notwendig, aber derzeit noch nicht ausreichend implementiert. Diagnostische Strategien, die ein systematisches Screening von PAVK - Patienten hinsichtlich einer asymptomatischen koronaren und zerebralen Beteiligung einschließen, bedürfen in Bezug auf Ihre Kosteneffektivität weiterer Untersuchungen. Klinische Studien zielen darauf ab, im Rahmen der individuellen Risikostratifizierung neue Marker und Indikatoren des Progressions- und Generalisationsrisikos zu evaluieren, die eine wirksamere Therapie und Prävention der Gefäßkrankheit ermöglichen. Durch eine Progressionshemmung, wenn möglich Regression, können klinische ischämische Ereignisse verhindert, Verlauf und Prognose verbessert werden.

2 Die Pathogenese atherosklerotischer Gefäßkrankheiten

2.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

In 95% der Fälle wird die PAVK durch arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen verursacht. Aus noch nicht geklärter Ursache kommt es zur Zunahme der Media- und Intimadicke als Folge von Flüssigkeits- und Fetteinlagerungen, Makrophageneinwanderungen und Muskelzellproliferation. Über das Stadium der arteriosklerotischen Plaque kommt es durch fortschreitenden Umbau der Arterienwand zu Gefäßstenosen. Neben genetischen Einflüssen konnten in zahlreichen Studien kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert werden, welche die Manifestation und Progression der Gefäßveränderungen beeinflussen. Dazu zählen Alter und Geschlecht, Diabetes mellitus, Hypertonus, Rauchen, Hyperlipidämie, Hyperhomocysteinämie und Hyperfibrinogenämie.

2.2 Bedeutung der Risikofaktoren für Manifestation und Progression

2.2.1 Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz und metabolisches Syndrom

Große epidemiologische Studien (Kannel et al., 1985, Fowkes et al., 1992, Widmer et al., 1991) konnten zeigen, dass die PAVK - Prävalenz bei Diabetikern doppelt so hoch ist wie bei Nichtdiabetikern. Dabei soll die genetisch determinierte Insulinresistenz eine Schlüsselrolle spielen, denn sie führt zum Hyperinsulinismus, welcher auch für die Entstehung der arteriellen Hypertonie verantwortlich gemacht wird. In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass Insulin die Sympathikusaktivität steigert und die renale Rückresorption von Natrium erhöht. Außerdem ist ein proliferativer Effekt auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwände beobachtet worden. Inwieweit diese Mechanismen beim Menschen zur Entwicklung eines Hypertonus beitragen, ist noch nicht bekannt. Sicher ist, dass die Insulinresistenz die Zahl der freien Fettsäuren im Blut erhöht, da die antilipolytische Aktivität des Insulins herabgesetzt wird. Durch das vermehrte Angebot steigert die Leber die Synthese von Lipoproteinen. Insbesondere die als besonders atherogen geltende LDL-Fraktion ist davon betroffen. Eine vor allem androide Adipositas, charakterisiert durch eine Taille – Hüft – Relation $> 0,9$ bei Männern bzw. $0,85$ bei Frauen, und körperliche Inaktivität begünstigen die Insulinresistenz (Reaven et al., 1988). Die Syntropie der genannten Bausteine einschließlich einer Mikroalbuminurie von über $20 \mu\text{g}$ pro Minute wird als metabolisches Syndrom bezeichnet und ist oft mit kardiovaskulären Komplikationen verknüpft. Diesen Zu-

sammenhang konnte unlängst B. Isomaa et al. (2001) in der ersten großen Langzeitbeobachtungsstudie von Patienten mit metabolischem Syndrom zeigen. Eingeschlossen waren 3606 Frauen und Männer im Alter von 35 - 70 Jahren aus Westfinnland. Eine koronare Herzkrankheit trat bei Patienten mit metabolischem Syndrom innerhalb des 6,9 Jahre umfassenden Beobachtungszeitraumes dreimal häufiger, ein Myokardinfarkt 2,6 mal häufiger und ein Schlaganfall 2,3 mal häufiger auf als bei Patienten ohne metabolisches Syndrom. Folgende Abbildung fasst die Komponenten des metabolischen Syndroms zusammen.

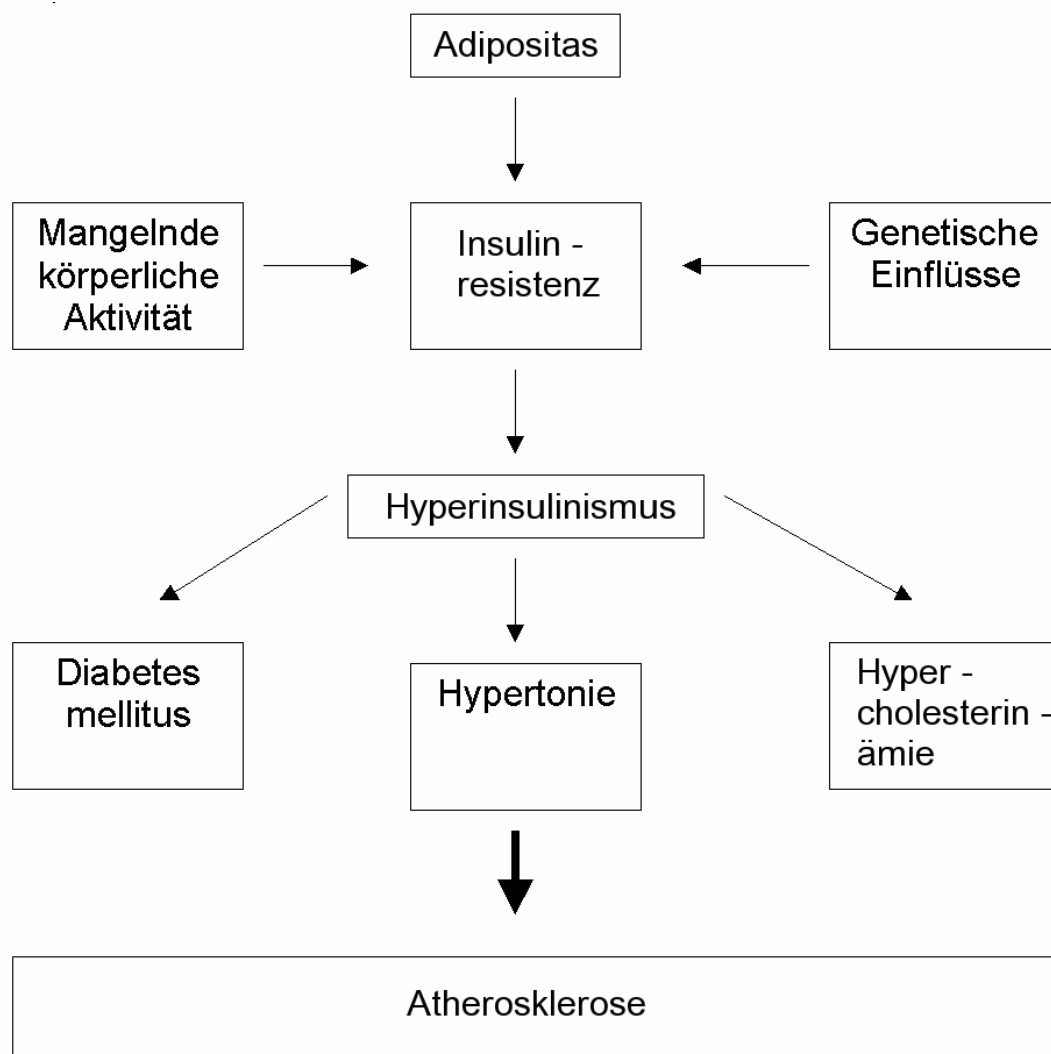


Abb. 3

Komponenten des metabolischen Syndroms (in Anlehnung an Reaven et al., 1988)

2.2.2 Rauchen als atherogener Risikofaktor

Raucher haben ein ungefähr zwei - bis dreifach höheres Risiko, an einer PAVK zu erkranken als Nichtraucher. Einige Untersuchungen zeigen sogar noch höhere Zahlen und sprechen von einem siebenfach höheren Risiko (Cole et al., 1993). 76% der PAVK - Patienten sind Raucher. Die Erkrankung manifestiert sich bei ihnen bereits im jüngeren Lebensalter. Auch die Schwere der Erkrankung, das Progressionsrisiko sowie die zu erwartende Amputationsrate stehen in direkt proportionaler Beziehung zur Anzahl der gerauchten Zigaretten. Zigarettenrauch führt neben der chronischen Gefäßschädigung auch zu einer unmittelbaren Vasokonstriktion und somit zu einer nachweisbaren Verschlechterung der lokalen Durchblutung. In der Framinghamstudie (Kannel et al., 1970) konnte nachgewiesen werden, dass der Zusammenhang zwischen PAVK und Rauchen enger ist, als der zwischen KHK und Rauchen.

2.2.3 Hyperlipoproteinämie

Ebenfalls in der Framinghamstudie (Kannel et al., 1970) konnte gezeigt werden, dass ein Cholesterolspiegel größer 7 mmol/l mit einer Verdopplung der Inzidenz der vaskulären Claudicatio intermittens einhergeht. Kannel et al. (1985) beschrieben, dass insbesondere das Verhältnis von LDL zu HDL eine entscheidende Rolle spielt.

Demnach haben die HDL- Partikel einen protektiven Effekt, eine hohe LDL- Fraktion hingegen gilt als Progressionsfaktor der Atherosklerose. Beschrieben ist, dass die Erhöhung der LDL- Konzentration im Blut zu einer Störung der Endothelfunktion mit vermehrter Migration von Monozyten und T- Lymphozyten in den Endothelialraum führt. Die Monozyten wandeln sich in Makrophagen um. Über den Scavenger-Rezeptor nehmen Makrophagen und glatte Muskelzellen oxidierte LDL- Partikel auf. Über die Bildung von fettreichen Schaumzellen entstehen fibroproliferative, lipid- und zellreiche atherosklerotische Plaques. Ein weiteres Lipoprotein, das Lp (a), gilt heute als unabhängiger Risikofaktor der Atherosklerose. In der GRIPS- Studie (Cremer et al., 1997) wird Lp (a) als bedeutender Risikofaktor für die Atheroskleroseentstehung herausgestellt. Von der Struktur ist das Lp (a) sowohl Lipoprotein als auch Gerinnungsfaktor. Es wird ebenfalls über den Scavenger-Rezeptor der Makrophagen aufgenommen und führt zur Schaumzellbildung. Sein Apolipoprotein (a) ist dem Plasminogen homolog und kann es kompetitiv aus der Bindungsstelle am Fibrin verdrängen. Die Auflösung von Gerinnseln wird dadurch negativ beeinflusst. Weiterhin wurde beschrieben, dass Lp (a) die Freisetzung von Plasminogen – Aktivator – Inhibi-

tor fördert. Eine medikamentöse oder diätetische Beeinflussung der Lp (a)- Konzentration ist derzeit nicht möglich (Jaeger et al., 2001).

2.2.4 Hyperhomozysteinämie

Unbestritten spielt auch die Hyperhomozysteinämie als unabhängiger Risikofaktor eine wichtige Rolle in der Entwicklung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen. Eine milde Hyperhomozysteinämie ist bei 5 - 7% der Allgemeinbevölkerung zu finden, jedoch bei 20 - 50% der Patienten mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Eine Metaanalyse der vorhandenen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko für Patienten mit einer Hyperhomozysteinämie an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken um das 1,8-fache erhöht ist, bei zerebrovaskulären Erkrankungen beträgt die Risikosteigerung das 2,5-fache und bei der PAVK sogar das 6,8-fache (Boushey et al., 1995).

Weiterhin wurde ein dosisabhängiger Zusammenhang gezeigt: Eine Zunahme der Plasmahomozysteinkonzentration um 5 µmol/l erhöht das Risiko für eine koronare Herzkrankheit in gleichem Maße wie die Erhöhung des Cholesterinspiegels um 0,52 mmol/l (Boushey et al., 1995). Die pathophysiologischen Mechanismen, die der atherogenen Wirkung der Hyperhomozysteinämie zugrunde liegen, sind sehr komplex. Homozystein führt zu einer direkten Endothelschädigung durch verschiedene Mechanismen: Die NO-abhängige Vasodilatation wird vermindert. Durch Aktivierung von Gerinnungsfaktoren, insbesondere Faktor 5 und Reduzierung der Aktivität des Protein C, wird die Gerinnungsaktivität gesteigert. Glatte Muskelzellen werden zur Proliferation angeregt, und die Aggregation von Thrombozyten nimmt zu. Darüber hinaus wird vermutet, dass Homozystein die Plasmalipoproteine, insbesondere die LDL-Fraktion, erhöht. Homozystein führt zu einer Oxidierung der LDL-Fraktion, welche in der Folge nicht mehr über den LDL-Rezeptor abgebaut werden kann und deshalb vermehrt von Makrophagen aufgenommen wird. In der Folge entstehen atherogene Schaumzellen (Weiss et al., 1999).

Ursächlich liegt der Hyperhomozysteinämie neben seltenen genetischen Enzymdefekten der alimentär bedingte Mangel der Vitamine Folsäure, Vitamin B6 und B12 zugrunde. Eine therapeutische Intervention kann durch die Zufuhr dieser Vitamine erfolgen, wobei die Substitution der Folsäure am wirkungsvollsten ist (Weiss et al., 1999).

2.2.5 Hyperfibrinogenämie

Fibrinogen beeinflusst die Plättchenaggregation, erhöht die Blutviskosität und ist an der Proliferation der glatten Muskelzellen der Gefäßwände beteiligt. Bereits in frühesten atherosklerotischen Läsionen, besonders aber in komplizierten Plaques, ist es in hoher Konzentration nachzuweisen. Wie zahlreiche Studien bewiesen, gilt es als unabhängiger Risikofaktor für den Myokardinfarkt, Schlaganfall und die PAVK (Hughson et al., 1978, Kannel et al., 1987, Kannel et al., 1992). Genetische Faktoren, Rauchen, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie, mangelnde körperliche Aktivität führen zur Erhöhung des Fibrinogenspiegels. Fibrinogen ist außerdem ein Akute – Phase – Protein und somit bei akuten und chronischen Entzündungsprozessen erhöht. Ob Fibrinogen ursächlich an der Atherosklerose beteiligt ist oder nur die Endstrecke des vielleicht entzündlichen Prozesses bildet, ist unklar und Gegenstand der aktuellen Forschung.

2.2.6 Arterieller Hypertonus

Die Beziehung zwischen PAVK und Hypertonus ist vielschichtig. Zum einen konnte unter anderem in der Framinghamstudie (Kannel et al., 1970) gezeigt werden, dass der arterielle Bluthochdruck das Fortschreiten der Atherosklerose begünstigt. Zum anderen wird eine latente PAVK häufig erst nach einer medikamentösen Blutdrucksenkung manifest. Ein höherer Perfusionsdruck verbessert die hämodynamische Kompensation bei fortgeschrittener PAVK, was in der symptomatischen Therapie der kritischen Extremitätenischämie zu berücksichtigen ist.

Liegen bei einem Patienten gleichzeitig mehrere Risikofaktoren vor, ergibt sich ein multiplikativer Effekt. Das vaskuläre Risiko erhöht sich auf ein vielfaches (Da Silva A et al., 1979, Murabito 1997).

Die pathogenetische Bedeutung neu identifizierter Risikofaktoren der Atherosklerose, wie z.B. systemischer Entzündungsmarker, von Infektionen mit vasotropen Bakterien (Chlamydien) oder die Rolle genetische Risikofaktoren sind gegenwärtig Gegenstand der Forschung.

In der Atherosklerose-Prävention gelten ein moderater Alkoholkonsum sowie regelmäßige körperliche Aktivität als vasoprotektive antiatherosklerotische Maßnahmen (Carmargo et al., 1993, Housley et al., 1993).

3 Zielstellung der eigenen Untersuchung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anamnestische Daten, atherogene Risikofaktoren und angiologische Untersuchungsbefunde von 128 stationären Patienten mit gesicherter arterieller Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten unter Einsatz statistischer Methoden vergleichend zu analysieren. Nachfolgende Fragestellungen sollten beantwortet werden:

- Charakterisierung des angiologischen Krankenguts nach Alter, Geschlecht, Lokalisationstyp und klinischem Stadium der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit,
- Ermittlung der Häufigkeit atherogener Risikofaktoren, Untersuchung möglicher Beziehungen der Risikofaktoren zu Manifestation und Schwere der PAVK,
- Prävalenz begleitender systemischer kardio- und zerebrovaskulärer Atherosklerose-Manifestationen,
- Identifizierung von Einflussfaktoren und Indikatoren der Generalisationsneigung bei atherosklerotisch bedingter peripherer arterieller Verschlusskrankheit,
- Prävalenz und klinische Relevanz weiterer nichtvaskulärer Begleiterkrankungen,
- Empfehlungen, die sich aus der vaskulären und nichtvaskulären Komorbidität im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Strategien ableiten.

4 Patientengut und Methoden

Bei vorliegender Untersuchung handelt es sich um eine klinische Beobachtungsstudie, in die alle Daten und Befunde der stationären Aufnahmeuntersuchung von 128 PAVK - Patienten der Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Dessau einbezogen wurden. Als Einschlusskriterium galt die Entlassungshauptdiagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, die durch spezielle angiologische Untersuchungsverfahren anhand etablierter Parameter und Bewertungskriterien gesichert worden war. Die Datenerfassung erfolgte mittels eines standardisierten Auswertungsbogens. Die Studie schloss alle Patienten des Zeitraumes vom September 1999 bis Dezember 2000 ein.

Unter den Angaben der Anamnese fanden die aktuellen durchblutungsabhängigen Beschwerden, Vorerkrankungen und bereits angewandte therapeutischen Maßnahmen Berücksichtigung. Die klinisch-angiologische Untersuchung stützte sich auf die Inspektion, den Pulsstatus, die Arterienauskultation sowie standardisierte klinische Funktionsprüfungen zur Beurteilung der peripheren Durchblutung.

Bei jedem Patienten umfasste die stationäre Aufnahmeuntersuchung ein Spektrum repräsentativer hämatologischer, hämostaseologischer und metabolischer Laborparameter, wie z.B. Blutbild, Quick-Wert, PTT, Fibrinogen, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride. Tabelle 1 zeigt die Laborparameter und ihre Referenzbereiche.

Zu den apparativen nichtinvasiven Untersuchungsmethoden des peripheren arteriellen Gefäßsystems gehörten eine standardisierte Gehstreckentestung bei Patienten im Stadium II nach Fontaine, des Weiteren eine bidirektionale Doppler- und Duplexsonographie. Präinterventionell, d.h. vor beabsichtigter Angioplastie, und präoperativ wurden zusätzliche angiographische Gefäßdarstellungen vorgenommen, die im Radiologischen Institut des Städtischen Klinikums Dessau (Chefarzt PD Dr. med. habil. H. Koenig) durchgeführt wurden.

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung auch ein Ruhe - EKG geschrieben. Seitenvergleichende Blutdruckmessungen erfolgten in standardisierter Form am Oberarm nach Riva - Rocci.

Symptomabhängig wurden bei belastungsabhängigen pectanginösen Beschwerden ergometrische Untersuchungen zur Objektivierung einer myokardialen Ischämie vorgenommen. Bei schwerer Claudicatio und zu erwartender invasiver Koronartherapie erfolgte eine Koronarangiographie, die in der Kardiologischen Abteilung der Klinik für Innere Medizin durchgeführt wurde.

Die klinische Beurteilung der hirnversorgenden Arterien stützte sich auf die seitenvergleichende Pulspalpation und Arterienauskultation. Obligatorisch schloss sich die apparative Gefäßdiagnostik in Form der bidirektionalen CW- Doppler- und farbkodierten Duplex-Sonographie an. Es wurde auch ein klinisch-neurologischer Status erhoben, bei pathologischen Befunden präzisiert und dokumentiert durch den neurologischen Konsiliarius, der dann auch weiterführende apparative neurologische und neuroradiologische Untersuchungen veranlasste.

Tab. 1 Laborparameter und ihre Referenzbereiche

Hämoglobin (Hb)	Männer	8,7-10,9 mmol/l
	Frauen	7,6- 9,5 mmol/l
Hämatokrit (Hk)	Männer	45-52 %
	Frauen	37-48 %
Fibrinogen		200 - 450 mg / dl
Thrombozyten		150000 - 400000 / µl
Leukozyten		4 -11 Mio./ ml
C-reaktives Protein (CRP)		< 5 mg/l
Blutsenkungsreaktion		< 20 mm (1. Stunde)
Cholesterin	normal	3,1- 5,2 mmol/ l
	leicht erhöht	5- 10 mmol/l
	stark erhöht	> 10 mmol/ l
LDL- Cholesterin		< 4 mmol/l
HDL- Cholesterin		> 0,9 mmol/l
Triglyzeride	normal	0,79- 2,0 mmol/l
	leicht erhöht	2 mmol/l
	stark erhöht	6 mmol/l
HbA1c		4,5-5,7%
Kreatinin	normal	74- 110 µmol/l
	leicht erhöht	110-200 µmol/l
	stark erhöht	> 200 µmol/l
Harnstoff		1,8-9,2 mmol/ l
Harnsäure		155- 384 µmol/l
Quick Wert		70 %
INR- Wert		0,9-1,3

Die Datenaufbereitung unter Nutzung des Statistikprogrammes SPSS 10.0 für Windows und die detaillierte biostatistische Auswertung der Ergebnisse umfasste im Einzelnen:

1. Bestimmung von Mittelwerten, Standardabweichungen, Standardfehlern des Mittelwertes, absoluten und relativen Häufigkeiten von Merkmalen,
2. t - Tests zum Mittelwertvergleich für unabhängige Stichproben,
3. Häufigkeitsanalysen mit Hilfe des Chi – Quadrat – Testes in Form von Kreuztabellen,
4. binäre Korrelationsberechnungen nach Spearman zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen Einflussfaktoren und Begleiterkrankungen bei Patienten mit PAVK im Stadium II bis IV,
5. binäre logistische Regressionsberechnungen in der Variante „ Vorwärts Wald“.

Für die Irrtumswahrscheinlichkeit p wurden unter Berücksichtigung einer zweiseitigen Fragestellung folgende Maßstäbe angelegt: $p < 0,05$ statistisch schwach signifikant, $p < 0,01$ signifikant, $p < 0,001$ hochsignifikant.

5 Ergebnisse

5.1 Alters- und Geschlechtsverteilung im angiologischen Krankengut

Es wurden 128 Patienten mit klinisch manifester PAVK untersucht. Davon waren 81 Patienten und somit 63 % männlichen Geschlechts, 47 Patienten (37 %) weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag bei 66, das der weiblichen bei 69 Jahren (Tab. 2). Abbildung 4 zeigt die Geschlechtsverteilung im untersuchten Krankengut.

Tab. 2 Durchschnittsalter der untersuchten PAVK- Patienten

Durchschnittsalter (Jahre)	Männlich	weiblich	Signifikanzniveau
Mittelwert	65,98	69,13	p= 0,127
Standardfehler des Mittelwertes	1,31	1,47	
Median	66	71	

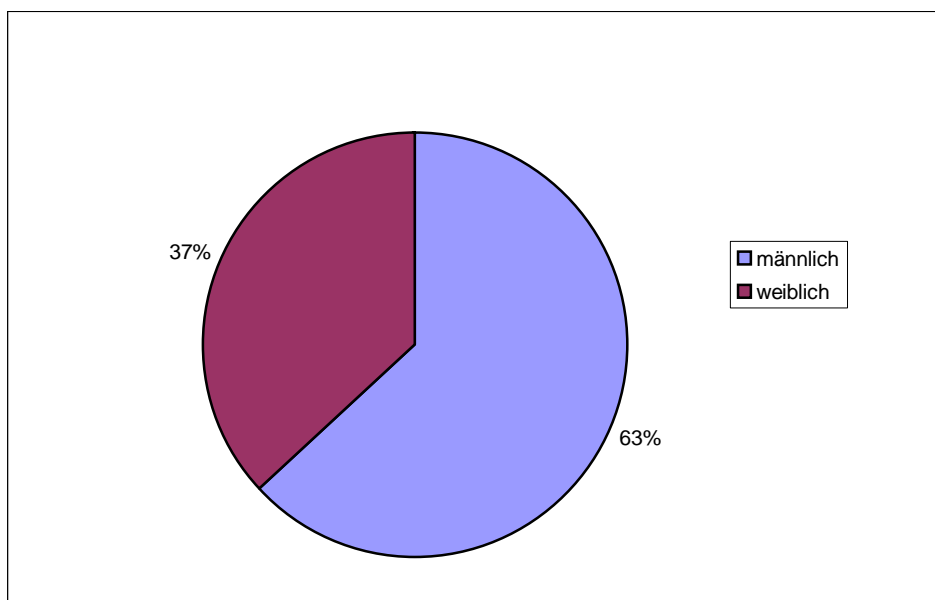


Abb. 4

Geschlechtsverteilung der stationären PAVK-Patienten (n = 128)

67 % aller untersuchten Patienten waren zwischen 60 und 79 Jahre alt. 22% der Patienten waren unter 60 Jahre, lediglich 9% waren jünger als 50 Jahre alt. 10% der Patienten waren über 80 Jahre alt. Diese Häufigkeitsverteilung ist getrennt für beide Geschlechter in Abbildung 5 wiedergegeben.

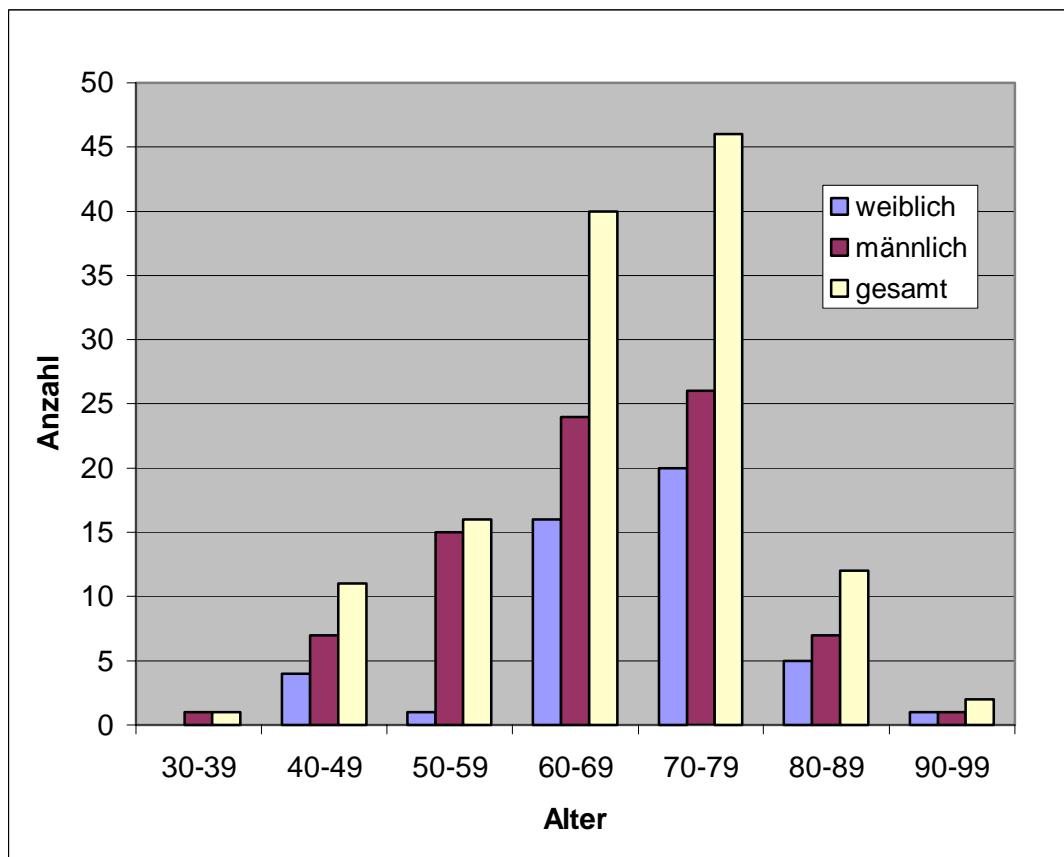


Abb. 5
Altersverteilung der PAVK – Patienten

5.2 Häufigkeit der klinischen PAVK - Stadien nach Fontaine

Über die Hälfte der untersuchten Patienten (60%) befanden sich im Stadium II nach Fontaine. Diese Patienten wiesen laufbandergometrisch eine schmerzfreie Gehstrecke von weniger als 200 m (= Stadium IIb) auf. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 66 Jahre. 17 % der Patienten mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren klagten über ischämische Ruheschmerzen (= klinisches Stadium III nach Fontaine). Akrale Läsionen im Stadium IV der kritischen Ischämie wiesen 22% der Patienten auf, ihr mittleres Alter betrug 70 Jahre. Die Unterschiede hinsichtlich des Durchschnittsalters waren statistisch nicht signifikant. Tendenziell hatten Patienten mit schwereren Stadien ein höheres Lebensalter. Abbildung 6 zeigt die Häufigkeit der klinischen PAVK - Stadien nach Fontaine im untersuchten Krankengut.

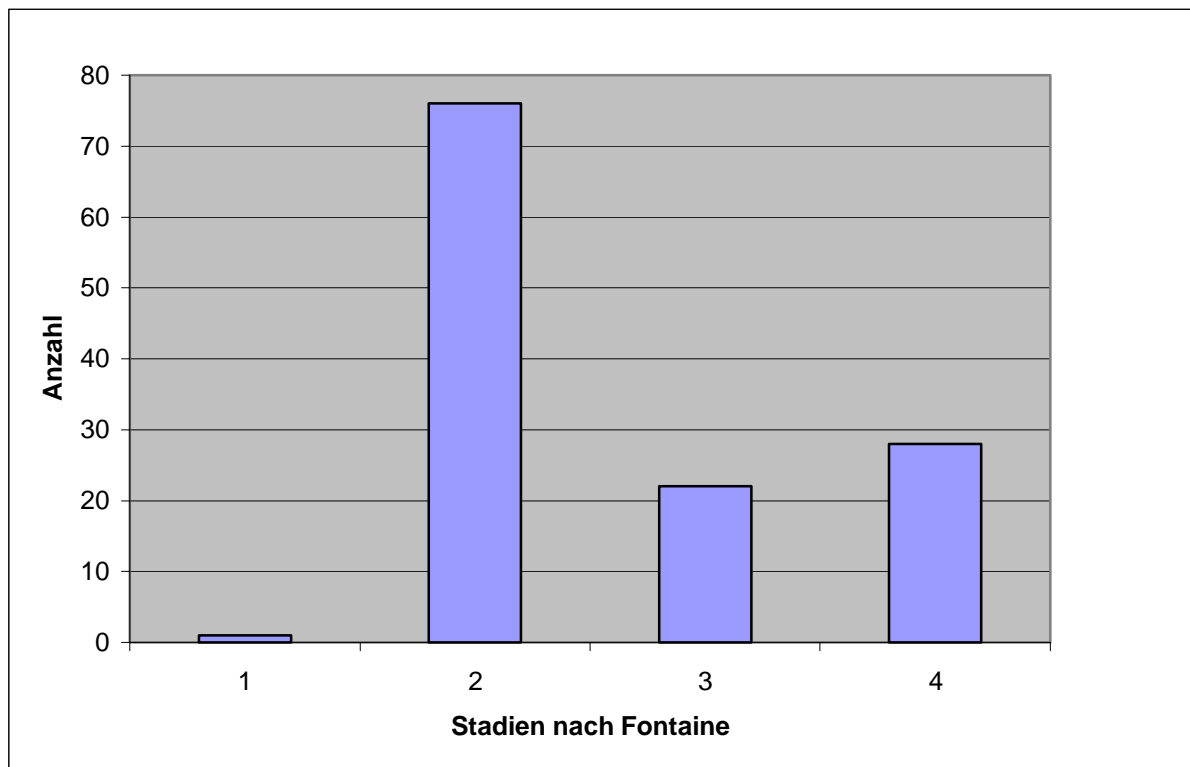


Abb. 6

Häufigkeit der klinischen PAVK - Stadien nach Fontaine im untersuchten stationären angiologischen Krankengut (n=128)

Tabelle 3 zeigt das mittlere Alter der Patienten in den verschiedenen Fontaine-Stadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Tab. 3 Mittleres Alter in Beziehung zu den klinischen Stadien der PAVK

Stadium	Anzahl	Mittelwert des Alter in Jahren	Standardfehler des Mittelwertes
1	1	-	-
2	76	66,37	1,28
3	22	67,27	1,96
4	28	69,89	2,27

5.3 Verschlusslokalisierung in Beziehung zum Alter

Patienten mit Verschlüssen im Oberschenkel- und Unterschenkelbereich waren signifikant älter als Patienten, die atherosklerotische Veränderungen der Beckenarterien aufwiesen (Tabelle 4).

Tab. 4 Häufigkeit unterscheidbarer Lokalisationstypen der PAVK mit Angabe des mittleren Alters

Verschlussstyp	Anzahl (n)	Mittelwert (Alter) In Jahren	Standardfehler des Mittelwertes
US - Typ	13	69, 31	2, 61
OS - Typ	37	67, 73	1, 93
B - Typ	8	58, 13	2, 79
BUS - Typ	3	47, 0	5, 51
OSUS-Typ	29	73	1,99

Die Ergebnisse des statistischen Vergleichs des mittleren Alters in den Patientengruppen mit verschiedenem Lokalisationstypen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5

Ergebnisse der statistischen Signifikanzprüfung im t-Test, Vergleich des Durchschnittsalters bei verschiedenen Verschlusstypen

Gegeneinander getestete Durchschnittsalter der Verschlusslokalisationen	Signifikanzniveau (p)	Bemerkungen
US - Typ vs. BUS - Typ	0,002	signifikant
OS - Typ vs. BUS - Typ	0,005	signifikant
OSUS -Typ vs. BUS - Typ	< 0,001	hoch signifikant

5.4 Verschlusslokalisation und Geschlecht

Auffällige Geschlechtsunterschiede bestanden hinsichtlich der Lokalisationstypen. So fand sich ein Beckenverschlusstyp bei 42% der Männer, aber nur bei 26% der weiblichen PAVK - Patienten. Bei Frauen war dafür der kombinierte Oberschenkel - und Unterschenkelverschlussstyp häufiger (30% vs. 18,5 %). Die Häufigkeit unterscheidbarer Verschlusstypen ist getrennt nach dem Geschlecht in Tabelle 7 dargestellt.

Tab. 7

Häufigkeit unterscheidbarer PAVK - Verschlusstypen unter Berücksichtigung des Geschlechts

Verschlusslokalisation	Anzahl (männlich)	Häufigkeit (%)	Anzahl (weiblich)	Häufigkeit (%)
US - Typ	8	10	5	11
OS - Typ	22	28	15	33
OS-US -Typ	15	19	14	30
mit Beckenbeteiligung	33	42	12	26

5.5 Häufigkeit atherogener Risikofaktoren im untersuchten Krankengut

Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren konnte festgestellt werden, dass im Gesamtkrankengut die Diabetes - Prävalenz bei 49% lag. Auffällig waren Geschlechtsunterschiede: 61 % der weiblichen PAVK - Patienten waren Diabetiker, jedoch nur 42 % der männlichen.

Bei 61% der Patienten wurde ein arterieller Hypertonus festgestellt, bei 58 % der Männer und 66% der Frauen. Die Häufigkeit einer Hyperlipoproteinämie betrug insgesamt 72%, wobei 65% der Männer und 83 % der Frauen pathologische Laborwerte aufwiesen.

Aufgrund der Anamneseerhebung lag der Anteil der Raucher bei nur 42%, der mit Sicherheit als zu niedrig gelten muss.

Abbildung 7 zeigt die im untersuchten Krankengut ermittelten prozentualen Häufigkeiten der Risikofaktoren Diabetes, Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und Rauchen.

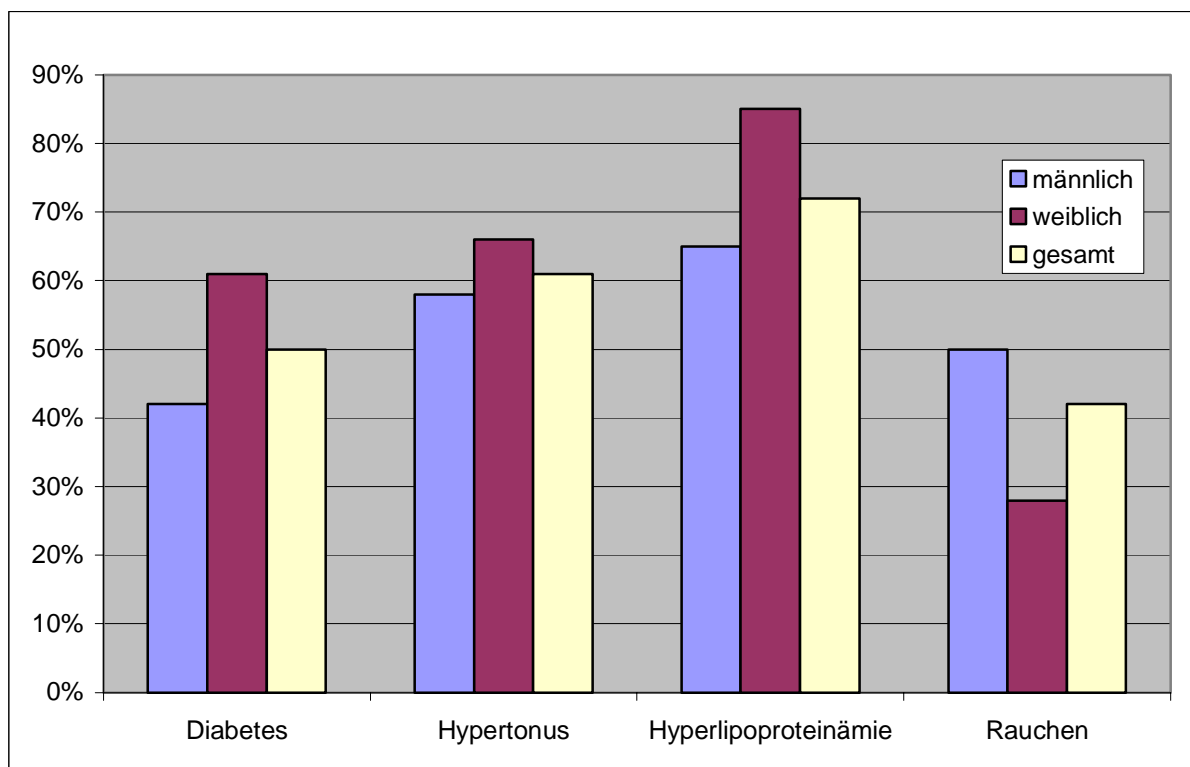


Abb. 7

Prozentuale Häufigkeit atherogener Risikofaktoren im stationären angiologischen Krankengut unter Berücksichtigung des Geschlechts

Auffällig war darüber hinaus, dass PAVK - Patienten, die eine schwere Form der Hyperlipoproteinämie aufwiesen, signifikant jünger waren (Tabelle 8 und 9).

Tab. 8

Schweregrade der Hypercholesterinämie bei PAVK - Patienten in Beziehung zum Alter

Hypercholesterinämie	Anzahl (n)	Mittelwert (Alter)	Standardfehler des Mittelwertes
Nicht nachgewiesen	19	67, 6	2, 92
Leichte Form	84	66,9	1, 18
Schwere Form	4	54	5, 96

Tab. 9

Schweregrade der Hypertriglyzeridämie bei PAVK-Patienten in Beziehung zum Alter

Hypertriglyzeridämie	Anzahl (n)	Mittelwert (Alter)	Standardfehler des Mittelwertes
Nicht nachgewiesen	34	67,5	2,25
Leichte Form	47	66,06	1,56
Schwere Form	7	59,71	3,29

5.6 Verschlusslokalisation in Beziehung zum Risikofaktorenprofil

Eine PAVK bei Diabetikern, die periphere atherosklerotische Makroangiopathie, war typischerweise durch das Vorliegen distaler infrapoplitealer Arterienverschlüsse gekennzeichnet. Demgegenüber konnte bei Beckenarterienbeteiligung vermehrt eine Hypertriglyzeridämie nachgewiesen werden. Weitere Zusammenhänge zwischen Laborparametern (Kreatinin, Fibrinogen) sowie Risikofaktoren (Hypertonie, Adipositas) und der PAVK-Verschlusslokalisation im Bereich der Becken-Bein-Arterien ergaben sich im untersuchten Krankengut nicht.

5.7 Risikofaktoren und Schweregrade der PAVK

Bei den untersuchten Patienten konnte beobachtet werden, dass Übergewicht, definiert mit einem BMI über 25 kg/m^2 , signifikant häufiger bei PAVK-Patienten in leichteren Stadien auftrat, gleichermaßen auch eine Hyperlipoproteinämie. Ein Diabetes mellitus, eine Fibrinogenerhöhung sowie eine Kreatininerhöhung waren signifikant häufiger in schwereren PAVK-Stadien nachweisbar. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante CRP- Erhöhung, Thrombozytenzahlerhöhung und Hb - Wert - Verminderung in schwereren Stadien.

5.8 Einflussfaktoren der koronaren und zerebralen Arteriosklerosemanifestation

Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit war im untersuchten Krankengut bei PAVK-Patienten doppelt so hoch wie die der zerebrovaskulären Erkrankung.

Bei 29 % der Patienten konnte eine koronare Herzkrankheit objektiviert werden. Tendenziell mehr Männern (28 von 80) als Frauen (9 von 47) litten an einer KHK ($p= 0,07$). Männliche Patienten hatten signifikant häufiger einen Myokardinfarkt durchgemacht.

Eine Niereninsuffizienz konnte als Risikofaktor für die kardiale Beteiligung der Arteriosklerose identifiziert werden.

Alter, Gewicht, das Vorliegen eines Hypertonus, das Rauchverhalten, Hb - Wert, Fibrinogenspiegel, Thrombozytenzahl und Triglyzeridspiegel hatten keinen nachweisbaren Einfluss.

Patienten mit Beckenverschlusstyp der PAVK hatten häufiger einen Myokardinfarkt erlitten als Patienten mit distaler Verschlusslokalisationen ($p= 0,049$).

Die koinzidente zerebrale Atherosklerosemanifestation erwies sich als Indikator der koronaren Herzkrankheit. Nach einer transitorischen ischämischen Attacke oder einem abgelaufenen ischämischen Insult erhöhte sich das koronare Risiko auf 71%, andernfalls betrug es 22%. Patienten ohne koronares Ereignis oder abgelaufenen Myokardinfarkt hatten einen schwach signifikant höheren Cholesterinspiegel. ($p= 0,02$). Es kann angenommen werden, dass es sich hierbei um einen medikamentös induzierten Effekt handelt, indem Patienten mit nachgewiesener KHK häufiger einen CSE - Hemmer zur Lipidsenkung erhielten als Patienten mit isolierter PAVK.

Insgesamt war bei 15% der Patienten ein zerebrales Ereignis nachweisbar. Bei Diabetes mellitus kam es in 14 von 63 Fällen zur Ausbildung einer transitorisch ischämischen Attacke bzw. zu einem zerebrovaskulären ischämischen Insult. Lediglich in 4 von 63 Fällen trat bei Nichtdiabetikern ein zerebrales Ereignis auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,02$).

Weiterhin zeigte sich ein signifikant höheres Durchschnittsalter bei PAVK-Patienten mit Zustand nach transitorischen ischämischen Attacken bzw. abgelaufenem Insult.

Ein weiterer Indikator der zerebrovaskulären Atherosklerosemanifestation war das gleichzeitige Vorhandensein einer koronaren Herzkrankheit bei Diabetes mellitus.

Statistisch signifikante Unterschiede bei PAVK-Patienten mit und ohne zerebraler Beteiligung hinsichtlich des HB - Werts, des Fibrinogenspiegels, der Thrombozytenzahl, des Cholesterinspiegels, der Kreatininkonzentration und der Harnsäurekonzentration ergaben sich nicht.

Das Rauchverhalten, das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus und das Gewicht hatten keinen nachweisbaren Einfluss auf die zerebrale Manifestation.

Patienten im PAVK- Stadium I und II hatten genauso häufig eine koronare und zerebrale Beteiligung wie Patienten mit fortgeschrittener peripherer Arteriosklerose im Stadium III und IV nach Fontaine.

Die Kombination einer PAVK mit der koronaren Herzkrankheit wurde bevorzugt bei Männern gefunden. Bei Frauen war die Assoziation mit der zerebrovaskulären Manifestation häufiger.

Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Wahrscheinlichkeit für eine systemische Arteriosklerosemanifestation bei beiden Geschlechtern.

In Abbildung 8 ist die Häufigkeit der kardio- und zerebrovaskulären Atherosklerosemanifestation bei männlichen und weiblichen PAVK-Patienten dargestellt.

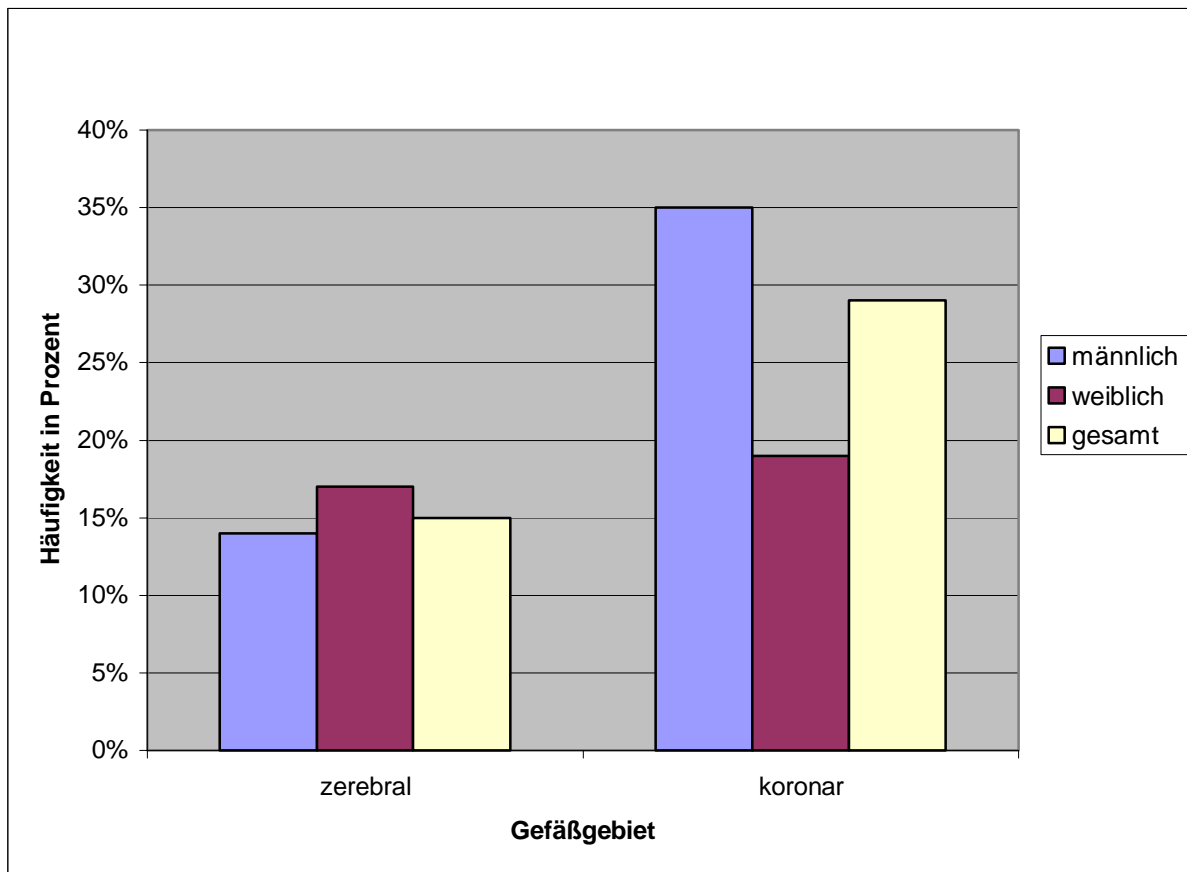


Abb. 8

Prävalenz begleitender zerebraler und koronarer Atherosklerosemanifestationen bei 128 PAVK-Patienten unter Berücksichtigung des Geschlechts

5.9 Nichtvaskuläre Komorbidität bei PAVK- Patienten

Nahezu alle PAVK - Patienten wiesen nichtvaskuläre Begleiterkrankungen auf. In der Abbildung 9 wird deutlich, dass bei 67% der 128 PAVK- Patienten zwei, drei und vier zusätzliche Erkrankungen nachweisbar waren.

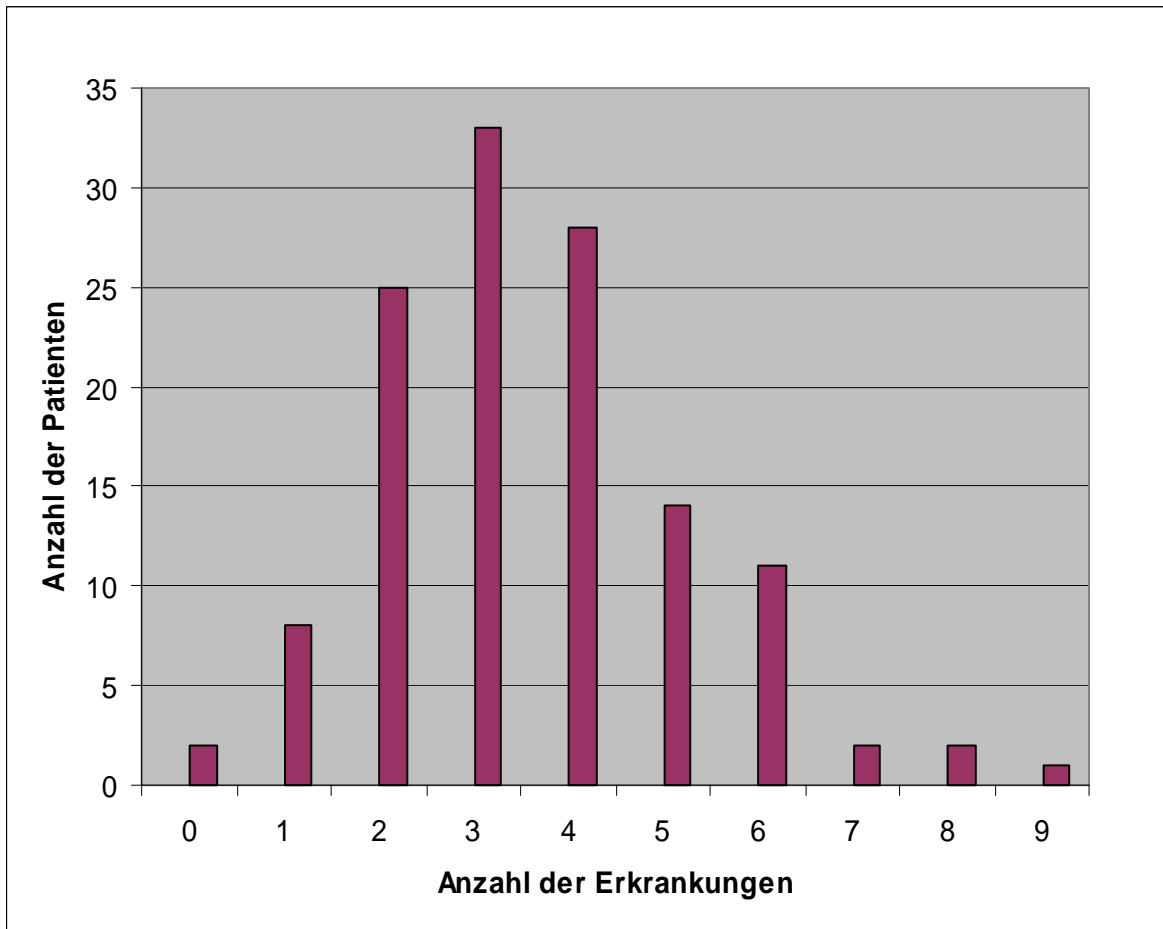


Abb. 9

Häufigkeitsverteilung von zusätzlichen nichtvaskulären Erkrankungen bei 128- PAVK- Patienten

Gastrointestinale Begleiterkrankungen waren am häufigsten und betrafen 21% der untersuchten Patienten. Hierbei handelte es sich um die Diagnosen Ulkusleiden, Gastritis, symptomatische Cholezystolithiasis mit Cholecystektomie, Leberzirrhose aufgrund von Alkoholabusus, Kolondivertikulose, Kolonpolypen, Refluxösophagitis, Hepatitis B und Leberhämangiom.

20 % der Patienten hatten eine Niereninsuffizienz. Bei 14 % war eine Polyneuropathie nachweisbar. Eine Arthrose war bei 13% der Patienten von Bedeutung. Bei 19% der Untersuchten lag eine endokrine Erkrankung vor, wobei Hyperthyreosen (15 Patienten) und Hypothyreosen (3) eine führende Rolle spielten. 2 Patienten hatten einen Hyperparathyreoidismus, 1 Patient ein Nebennierenadenom. Eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung lag bei 6% vor. Bei 5 Patienten konnte ein Schlafapnoesyndrom nachgewiesen werden.

Abbildung 10 zeigt die Häufigkeit der bei PAVK - Patienten objektivierten Begleiterkrankungen.

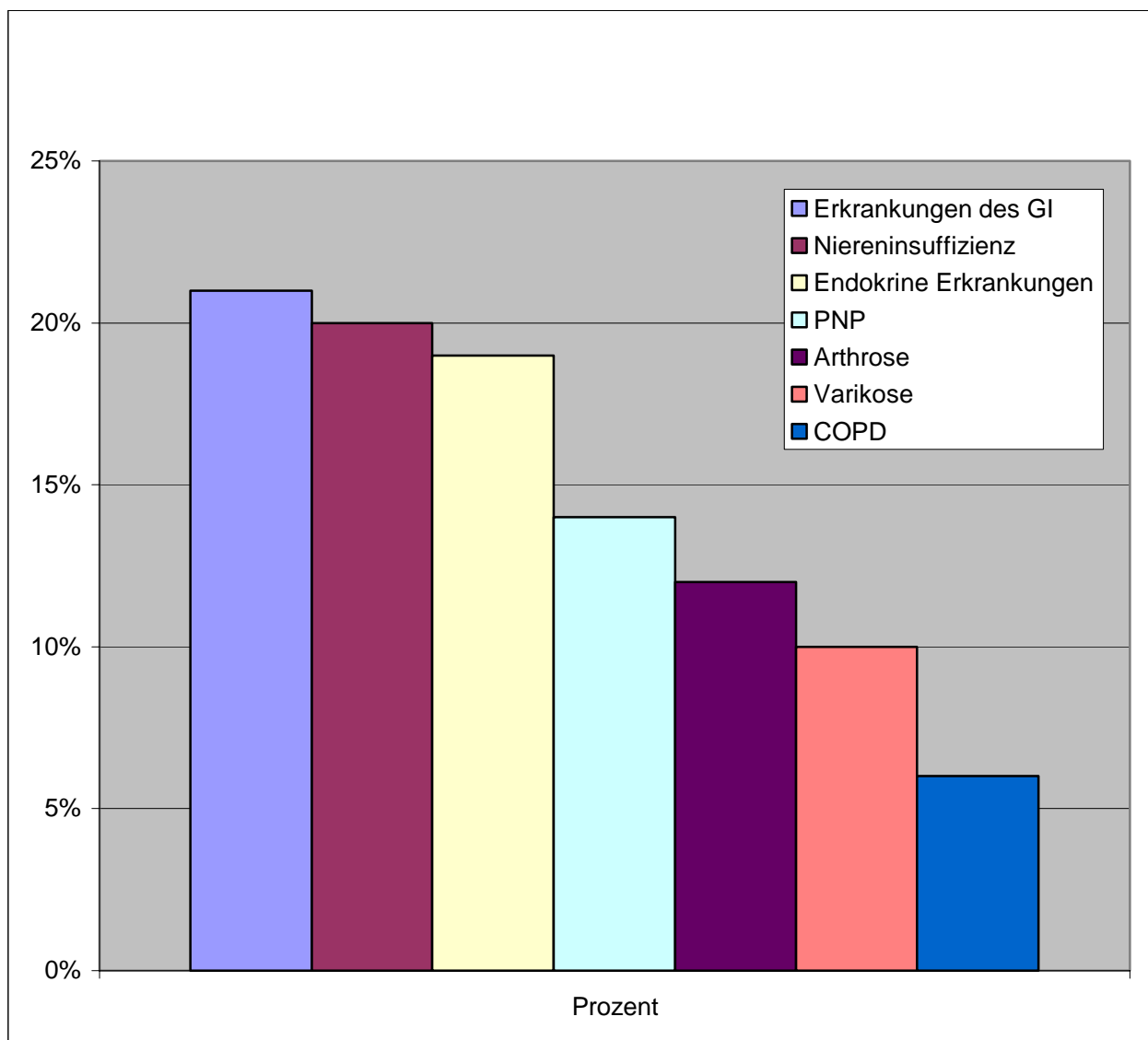


Abb. 10

Häufigkeit von Begleiterkrankungen bei 128 PAVK - Patienten (GI...Gastrointestinaltrakt, PNP...Polyneuropathie, COPD...chronisch obstruktive Bronchitis)

6 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

6.1 Alter und Geschlecht als unbeeinflussbare Risikofaktoren

Die PAVK ist eine Erkrankung des alten Menschen. Dies konnte auch in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden. 77 % der Untersuchten waren über 60 Jahre alt. Die Prävalenz steigt mit dem Lebensalter kontinuierlich an. Unter 40 Jahre alte Patienten haben eine Prävalenz von unter einem Prozent, 60-Jährige von 3 Prozent, und die Patienten mit einem Lebensalter über 65 Jahren von 7%, wie in großen Populationsstudien gezeigt werden konnte (Fowkes et al., 1991).

Außerdem wurde deutlich, dass Männer häufiger und in jüngeren Lebensjahren von der Erkrankung betroffen sind. Frauen sind durch den vasoprotektiven Östrogen-Effekt seltener betroffen. Vermittelt wird dieser Effekt durch die direkte Einwirkung auf die Gefäßwand mit der Folge einer endothelvermittelten Vasodilatation (Baron et al., 1998, Dobs et al., 1999). Gestützt wird diese Annahme durch die Beobachtung, dass bei Frauen nach der Menopause das Auftreten von atherosklerotischen Gefäßläsionen sprunghaft ansteigt.

Mit dem Absinken des Östrogens kommt es auch zum Ansteigen der Homozysteinkonzentration, des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride, des LP (a), des Fibrinogens und Faktors VIII, während das HDL - Cholesterin abfällt (Aloysio et al., 1999, Hahmann et al., 1999).

Tendenziell hatten Patienten in schwereren PAVK - Stadien ein höheres Lebensalter. Wahrscheinlich spielt hier die längere Krankheitsdauer eine entscheidende Rolle. Auch sind Begleiterkrankungen mit ungünstigen Auswirkungen auf die Kompensation einer PAVK in höheren Altersstufen häufiger. Hier ist zum Beispiel die Herzinsuffizienz zu nennen, welche die periphere Durchblutungssituation verschlechtert.

6.2 Progressionsfaktoren der atherosklerotischen AVK

In der vorliegenden Untersuchung hat sich gezeigt, dass besonders schwere Verlaufsformen der PAVK bei Diabetikern vorkommen. Das Risiko für eine Majoramputation liegt im Falle einer diabetischen AVK bei 21%, verglichen mit 3% bei Nichtdiabetikern. Die Pathogenese trophischer Läsionen des diabetischen Fußes ist multifaktoriell. Eine gleichzeitig vorliegende Mikroangiopathie schränkt die verfügbare vasodilatatorische Reserve signifikant ein. Die verminderte Abwehrlage begünstigt Sekundärinfektionen neuropathisch und ischämisch bedingter Gewebsläsionen.

Auch die Niereninsuffizienz ist in schwereren PAVK- Stadien häufiger. Sie bedingt eine atherogene metabolische Konstellation.

Die Konzentration des C-reaktiven Proteins und Fibrinogens waren in schweren PAVK- Stadien signifikant erhöht. Dies ist auch in der Literatur beschrieben (Meade et al., 1993, Labarrere et al., 1999, Ernst et al., 1990, Yano et al., 2001). CRP und Fibrinogen gelten als prothrombotische Faktoren, die zur Erhöhung der Plasmapviskosität sowie zur gesteigerten Erythrozyten- und Thrombozytenaggregation führen.

Dem C-reaktivem Protein – einem Akutphaseprotein – wird eine eigenständige Rolle in der Atherogenese zugeschrieben (Fuster et al., 1992, Bhakdi et al., 1995). CRP häuft sich bereits in frühen atherosklerotischen Läsionen an und steht unter dem Verdacht, die Aufnahme von LDL- Partikeln durch die Monozyten zu beschleunigen. Der therapeutische Nutzen der Statine soll neben der Cholesterinsenkung auch durch eine CRP - Senkung verursacht sein (Ridker et al., 2001).

Patienten mit schwereren PAVK- Stadien sind signifikant älter. Sie weisen meist mehrere atherogene Risikofaktoren und zusätzliche Grundleiden auf, die sich ungünstig auf die hämodynamische Kompensation auswirken.

6.3 Prävalenz und Marker der vaskulären Komorbidität

Da sowohl die periphere arterielle Verschlusskrankheit, die koronare Herzkrankheit und die zerebrovaskuläre Krankheit durch die Arteriosklerose verursacht werden, ist es nicht überraschend, dass sie gehäuft gemeinsam auftreten. Für die Prognose und Therapieentscheidung spielt dieser Zusammenhang eine entscheidene Rolle, denn die Sterblichkeit der PAVK- Patienten wird in hohem Maße durch kardiale und zerebrale Ereignisse bestimmt. Hinsichtlich der Prävalenz kardialer vaskulärer Komorbidität ist die bisherige Datenlage uneinheitlich und hängt von der Sensitivität der eingesetzten diagnostischen Verfahren ab. Werden zur Diagnostik die Anamnese und das Ruhe - EKG herangezogen, ergeben sich bei 40 - 60% der PAVK - Patienten Hinweise auf eine KHK. Aronow und Ahn (1994) untersuchten in einer prospektiven Studie 1886 Patienten mit einem Alter über 62 Jahre im Hinblick auf das Vorliegen einer peripheren, koronaren und zerebralen Atherosklerose. Bei 58 % der Patienten mit PAVK ließ sich eine KHK nachweisen. Ähnliche Prävalenzdaten fanden auch Kemp et al. (1997) mit 46 % und Malone et al. (1977) mit 58%, Szilagyi et al. (1979) mit 47 %. Von Hertzner et al. (1994) wurden zur präoperativen Diagnostik bei 381 PAVK-Patienten eine Koronarangiographie herangezogen. Dabei waren bei 90% der Patienten mit peripherer operationspflichtiger Atherosklerose eine KHK nachweisbar, bei 30% der Patienten lag eine schwere Dreifäßerkrankung vor. Häufig ist die kardiale Beteiligung

asymptomatisch, da die im Vordergrund stehende Claudicatio intermittens die körperliche Belastbarkeit erheblich limitiert, so dass es nicht zum Auftreten typischer pectanginöser Beschwerden kommt.

Deshalb ist es besonders wichtig, Patienten mit koronarer Beteiligung zu identifizieren, um durch therapeutische Maßnahmen die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu senken.

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei 29% der Patienten eine KHK nachgewiesen werden. Wenn man diese Zahl mit den oben genannten Studien vergleicht, hätte man einen höheren Anteil erwarten können. Eine mögliche Erklärung für die geringere Prävalenz liegt möglicherweise darin begründet, dass bei kardial asymptomatischen Patienten nicht obligat einer kardiologischen Abklärung vorgenommen wurde.

Da eine koronare Beteiligung von erheblicher prognostischer Relevanz ist, wäre es von großem Interesse, Hochrisikogruppen unter den PAVK-Patienten zu identifizieren, welche auch ohne typische kardiale Symptomatik einer weiterführenden Diagnostik zugeführt werden sollten.

Hertzer et al. (1999) und Fowkes et al. (1999) beschrieben einen inversen Zusammenhang zwischen dem systolischen Knöchel-Arm-Druckindex und der ischämischen Herzkrankheit. 75% der Patienten mit einem Knöchel-Arm-Druckindex (=ABPI) kleiner als 0,25 hatten eine angiographisch fassbare KHK, dagegen nur 17% der Patienten mit einem ABPI größer als 0,75. Dies würde bedeuten, je schwerer die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist, desto häufiger ist eine KHK zu finden. Die Verminderung des Knöchel-Arm-Druckindex zeigt das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko an.

In der vorliegenden Untersuchung konnte dieser Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Die Häufigkeit des Vorliegens einer koronaren Manifestation zeigte keine signifikante Beziehung zum Schweregrad der PAVK.

Darüber hinaus konnte als Risikofaktor für das Auftreten einer KHK die Niereninsuffizienz identifiziert werden. Schon seit längerer Zeit ist bekannt, dass die Niereninsuffizienz zu einer akzelerierten Atherosklerose führt. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen mit über 50 Prozent die häufigste Todesursache bei Patienten mit Niereninsuffizienz dar. Die Genese dieses Phänomens ist multifaktoriell bedingt. Häufig entwickeln Niereninsuffiziente einen arteriellen Hypertonus. Auch im Bereich des Lipidstoffwechsels kommt es zur Ausbildung eines atherogenen Risikoprofils. Die Akkumulation von Homozystein im Nierenversagen gilt als weiterer pathogenetischer Faktor.

Eine bedeutende Rolle kommt auch den Störungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel zu, welche zur Ausfällung von Kalzium an Gefäßen und Herzklappen führt.

In neueren Studien mehren sich die Hinweise, dass eine Entzündungsreaktion eine pathogenetische Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose spielt. In einer Normalpopulation besitzt der CRP- Spiegel einen prädiktiven Wert für das spätere Auftreten von koronarer Herzkrankheit und PAVK (Koenig et al., 1999). Patienten mit nachgewiesener KHK haben einen signifikant höheren CRP- Spiegel als Patienten ohne KHK (Abdelmouttaleb et al., 1999). Dies könnte bei der Niereninsuffizienz in besonderer Weise zum Tragen kommen. So konnte nachgewiesen werden, dass auch nicht dialysierte Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz einen erhöhten CRP - Spiegel aufweisen. Der pathophysiologische Mechanismus, wie eine inflammatorische Reaktion zum Progress der Atherosklerose beiträgt, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und noch nicht ausreichend aufgeklärt.

Auch in der vorliegenden Studie waren in höheren PAVK - Stadien III und IV Entzündungsparameter signifikant erhöht. Ob dies durch die Sekundärinfektionen von ischämischen Läsionen bedingt ist oder als Ursache einer Progression der atherosklerotischen Grundkrankheit in Frage kommt, ist nicht schlüssig zu beantworten.

Das gleichzeitige Auftreten einer PAVK und zerebrovaskulären Insuffizienz ist weniger häufig. Große Studien zeigten für die zerebrale Beteiligung bei PAVK eine Prävalenz von 15 % (Dormandy et al., 1989). In der eigenen Untersuchung lag die Prävalenz zerebraler ischämischer Ereignisse in der gleichen Größenordnung.

Bei Patienten mit nachgewiesenem apoplektischen Insult oder einer TIA muss in 40% der Fälle mit einer A. carotis interna - Stenose über 70 % gerechnet werden (Alexandrova et al., 1996). Der Anteil der Patienten mit einer asymptomatischen Stenose der hirnversorgenden Gefäße liegt wahrscheinlich wesentlich höher. In Studien, bei denen die hirnversorgenden Gefäße von PAVK - Patienten mittels der Duplexsonographie systematisch untersucht wurden, zeigten sich Stenosen bei bis zu 50 % der Patienten (Klop et al., 1991).

Als besondere Risikofaktoren für die Ausbildung von zerebrovaskulären Ereignissen konnten in unserer Untersuchung ein höheres Lebensalter, ein Diabetes mellitus und das Vorhandensein einer KHK identifiziert werden.

Eine koronare Herzkrankheit scheint mit einer deutlich ausgeprägteren Atherosklerose in anderen klinisch relevanten Gefäßregionen einherzugehen. Zu diesem Ergebnis kamen auch Bösing et al. (2001). Die Autoren untersuchten 102 Verstorbene unter dem Aspekt der Lokalisation und Ausdehnung der Atherosklerose und konnten bei Patienten, welche am koronaren Herztod verstorben sind, eine stärkere Generalisation feststellen. Es traten die atherosklerotischen Polster, insbesondere die komplizierten, d.h. die verkalkten, ulze-

rierten und thrombosierten, in anderen Gefäßregionen, bevorzugt in den hirnversorgenden Gefäßen signifikant häufiger auf als bei den Kontrollen.

Auch in zahlreichen klinischen Studien wurde eine signifikant positive Korrelation zwischen dem atherosklerotischen Gefäßbefall von Koronargefäßen und Carotiden gefunden (Iuliano et al., 1993, Sanguigni et al., 1993). Dabei gilt, dass Patienten mit Carotisstenosen noch häufiger an einer KHK leiden, als umgekehrt KHK- Patienten an einer Carotisstenose (Craven et al., 1990). Das dürfte mit dem höheren Manifestationsalter von Carotisstenosen im Zusammenhang stehen.

Von großer klinischer Bedeutung ist eine erhöhte Komplikationsrate bei der operativen Versorgung der Herzkranzarterien bzw. der Carotiden im jeweils anderen Stromgebiet. Der präoperativen Diagnostik und der Planung der Reihenfolge der Eingriffe kommt eine große Bedeutung zu. Zum Beispiel könnte vor einer Carotis- Thrombendarteriektomie bei Vorliegen einer signifikanten KHK die percutane transluminale Coronarangioplastie vorgenommen werden.

In der Literatur sind noch weitere Risikofaktoren und Indikatoren für die Ausbildung von Carotisstenosen bei PAVK - Patienten beschrieben, wobei die Datenlage sehr uneinheitlich ist. Cheng et al. (1999) identifizierte das Zigarettenrauchen, erhöhtes Lebensalter und Auskultationsgeräusche über den hirnversorgenden Gefäßen als besondere Risikofaktoren und Indikatoren. Bestimmte biochemische Parameter, wie das Lipidprofil und die Homocysteinsäure hatten keinen Einfluss.

Dem widersprechen zahlreiche Arbeiten, welche zum Beispiel die Homocysteinsäure als bedeutenden Prädiktor für eine extracraniale Carotisstenose bei PAVK- Patienten und auch den Diabetes mellitus, so wie in der vorliegenden Arbeit, als Risikofaktor identifizierten (Mueller et al., 2001).

Eine weitere wichtige Gefäßregion als Prädilektionsstelle für atherosklerotische Prozesse sind die Nierenarterien. Eine PAVK ist häufig mit einer Nierenarterienstenose assoziiert. Missouriis et al. (1994) untersuchte 127 PAVK - Patienten mittels digitaler Subtraktionsangiographie und fand bei 57 Patienten eine Nierenarterienstenose (45%). Bei 20 (16%) Patienten betrug die Stenose mehr als 50% des Gefäßlumens. 15 (12%) Patienten hatten eine bilaterale Stenose. In der vorliegenden Untersuchung war lediglich bei 5 Patienten eine Nierenarterienstenose dokumentiert, wobei eine Untersuchung der Nierenarterien nur bei Patienten mit schlecht einstellbarem Hypertonus und sonographisch festgestellter seitendifferenter Nierengröße veranlasst wurde.

Eine Nierenarterienstenose ist offenbar ein Indikator für eine ausgedehnte Atherosklerose. Missouriis et al. (1994) konnten bei PAVK- Patienten mit Nierenarterienstenose eine erheb-

lich höhere Mortalität nach operativen Eingriffen nachweisen, die überwiegend durch kardiale (Herzinfarkt, Lungenödem) und renale Komplikationen (Nierenversagen) bedingt war.

Interessanterweise sind nicht alle Gefäßregionen des Körpers gleichermaßen von atherosklerotischen Prozessen betroffen. Während die Bauchaorta im höherem Lebensalter fast immer betroffen ist (Bösing et al., 2001), sind die Aa. mammae internae und auch die Arterien außerordentlich selten von atherosklerotischen Prozessen befallen. Dies lässt vermuten, dass der Aufbau der Gefäßwand für die Ausbildung von atherosklerotischen Plaques eine bedeutende Rolle spielt. Bereits nachgewiesen ist, dass das Strömungsverhalten des Blutes die Ausbildung von Plaques beeinflusst. Prädilektionsstellen sind Gefäßaufweitungen (Bulbus der Carotiden) und Gefäßverzweigungen, da dort turbulente Strömungen vorkommen.

6.4 Die anatomische Verteilung atherosklerotischer Läsionen in Beziehung zum Risikofaktorenprofil

Zahlreiche Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen dem Risikoprofil und der Verschlusslokalisation sind in den letzten Jahren vorgenommen worden und haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Während Haltmayer et al. (2001) feststellten, dass Rauchen und hoher Plasminogenspiegel mit einer aorto – iliacalen Verschlusslokalisation assoziiert sei und Diabetes zu cruralen Verschlüssen prädestiniere, stellten Kröger et al. (2000) fest, dass Rauchen zu einer Mehrsegmentbeteiligung führt. Ein Zusammenhang zwischen Cholesterolspiegel, Triglyzeridspiegel, Lipoprotein(a)-Konzentration, Homozysteinspiegel, Hypertonie, Adipositas und Verschlusslokalisation war nicht feststellbar. Das Alter des Patienten korrelierte eng mit der isolierten segmentalen Manifestation. Während jüngere Patienten zur isolierten aortoiliakalen Manifestation neigten, zeigte sich bei älteren häufiger eine femoropopliteale Manifestation.

In der vorliegenden Untersuchung war ebenfalls ein Alterseinfluss feststellbar. Patienten mit proximaler Verschlusslokalisation waren signifikant jünger als Patienten mit distaler Verschlusslokalisation. Im Gegensatz zur Studie von Kröger et al. (2000) fanden wir bei proximaler Verschlusslokalisation im eigenen Krankengut signifikant häufiger eine Hypertriglyzeridämie. Wie auch in der Studie von Haltmayer et al. (2001) war eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und distaler Verschlusslokalisation zu verzeichnen. Ein Einfluss von weiteren Faktoren wie Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Fibrinogenspiegel, Kreatininkonzentration ergab sich nicht.

6.5. Die nichtvaskuläre Komorbidität

Patienten, die älter als 60 Jahre alt sind, leiden durchschnittlich an vier unterschiedlichen Erkrankungen. Da die PAVK eine Erkrankung des älteren Menschen ist, verwundert es nicht, dass im eigenen Krankengut nahezu alle PAVK - Patienten an zusätzlichen nicht-vaskulären Begleiterkrankungen litten.

Dabei kommt es zu zahlreichen Wechselwirkungen. Eine Gon- oder Coxarthrose beispielsweise verursacht Schmerzen, die mitunter schwer von ischämischen Schmerzen zu unterscheiden sind. Oftmals wird durch Gelenkaffektionen auch die Therapie der PAVK in Form eines Gehtrainings behindert. Auch eine Polyneuropathie kann die Symptome der PAVK überlagern, insbesondere bei den zahlreichen Diabetikern unter den PAVK - Patienten.

Aber auch die PAVK kann zu einer ischämisch bedingten Polyneuropathie führen, besonders im Stadium III und IV mit distal betonten, kausalgiformen Schmerzen eines Beines (Grahann et al., 2000).

Zahlreiche Erkrankungen können die PAVK zusätzlich verschlechtern. Zu nennen wäre hier die COPD, welche die Oxygenierung des Blutes und somit die Sauerstoffversorgung der peripheren Gewebe negativ beeinflusst. Aber auch die Herzinsuffizienz führt über die Verschlechterung der Hämodynamik möglicherweise zur Zunahme durchblutungsbedingter Beschwerden.

Schwierigkeiten bereitet die Multimorbidität auch bei der medikamentösen Therapie. Müssen die Patienten zahlreiche Präparate einnehmen, sind pharmakologische Interaktionen zwischen ihnen schwerer zu überblicken. Aber auch potentielle Medikamentennebenwirkungen müssen beachtet werden, wie zum Beispiel die durch eine Thromozytenaggregationshemmung mit ASS verursachten *Ulcera venticuli*.

6.6 Bedeutung der Untersuchungsbefunde für die ärztliche Praxis

Die vorliegende Untersuchung macht deutlich, dass die PAVK eine Markerkrankheit für eine generalisierte Atherosklerose darstellt und mit einer hohen Mortalität verbunden ist. Für die ärztliche Praxis leiten sich daraus folgende Aspekte ab:

1. Wichtig ist, die Bedeutung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit als Markerkrankheit zu erkennen und gezielt nach ihr zu suchen, insbesondere beim Vorliegen atherogener Risikofaktoren, wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Hyperhomozysteinämie.
2. Bei nachgewiesener PAVK sollte die Diagnostik auf andere Gefäßgebiete ausgeweitet werden, insbesondere wenn belastungsabhängige Thoraxschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Motilitäts-, Sensibilitäts- und Sprachstörungen sowie flüchtige monokuläre Blindheit in Erscheinung treten.
3. Auch bei Patienten ohne zusätzliche Symptome, aber bei Vorhandensein der Risikokonstellationen für die KHK, wie männliches Geschlecht, Beckenverschlusstyp der PAVK, Zustand nach Schlaganfall, Niereninsuffizienz ist eine weiterführende Diagnostik sinnvoll. Geeignete Diagnoseverfahren bei PAVK - Patienten sind die Myokardszintigraphie, die medikamentöse Stressechokardiographie oder auch die Koronarangiographie.
4. Auch Risikofaktoren für die zerebrale Beteiligung müssen beachtet werden. Insbesondere ältere PAVK - Patienten, Diabetiker und Patienten mit nachgewiesener KHK müssen als besonders gefährdet gelten. Mit der Doppler - und Duplexsonographie stehen uns aussagekräftige nichtinvasive Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der hirnversorgenden Gefäße zur Verfügung.
5. Die Sekundärprophylaxe mittels Thrombozytenaggregationshemmung, Cholesterinsenkung, Blutzuckereinstellung, Blutdruckeinstellung und Raucherentwöhnung ist bei PAVK- Patienten sehr wichtig und beeinflusst nicht nur die lokale Progression sondern auch die Generalisation.

7 Zusammenfassung

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wird aufgrund einer 15 – Jahres – Mortalität von 70 % prognostisch mit einer malignen Erkrankung verglichen. Verursacht wird die hohe Mortalität der PAVK - Patienten durch die Atherosklerose im koronaren und zerebralen Stromgebiet.

In der vorliegenden Untersuchung wurden klinische, angiologische und paraklinische Befunde von 128 stationären Patienten mit gesicherter peripherer arterieller Verschlusskrankheit unter Einschluss von Verfahren der deskriptiven und analytischen Statistik vergleichend ausgewertet.

Ziel der Analyse war es, Aussagen zum atherogenen Risikofaktorenprofil, der Alters- und Geschlechtsverteilung, der Verschlusslokalisation sowie der vaskulären und nichtvaskulären Komorbidität von PAVK- Patienten zu treffen. Dabei galt der Identifizierung von Einflussfaktoren und Indikatoren für eine koronare und zerebrale Atherosklerosemanifestation besonderes Interesse.

Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten war mit 66 Jahren geringer als das der weiblichen Patienten, welches 69 Jahre betrug. 63 % der PAVK - Patienten waren männlichen Geschlechts. Bei ihnen war häufiger und bereits in jüngeren Altersklassen ein Beckenverschlusstyp nachzuweisen. Weibliche PAVK - Patienten waren häufiger Diabetiker. Bei ihnen überwog ein Ober- Unterschenkelverschlusstyp.

Mit einer koronaren Manifestation, die bei einem Drittel der Patienten vorlag, assoziiert waren das männliche Geschlecht, der Beckenverschlusstyp, ein Zustand nach ischämischem Schlaganfall sowie eine Niereninsuffizienz.

Bei 15 % der Patienten waren zerebrovaskuläre ischämische Ereignisse dokumentiert. Als risikoe erhöhend im zerebrovaskulären Bereich erwiesen sich fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus und eine koexistente KHK. Prädisponierende Risikofaktoren waren der Diabetes mellitus und hohes Lebensalter.

Nahezu alle Patienten litten gleichzeitig unter einer nichtvaskulären Begleiterkrankung. Die PAVK ist eine Markererkrankung für die systemische Atherosklerose.

Die bei PAVK - Patienten nachzuweisende vaskuläre und nichtvaskuläre Komorbidität ist im Rahmen der Behandlungsstrategie im Hinblick auf die Indikationsstellung und Priorität weiterführender diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen zu berücksichtigen. Angesichts des komplexen multifaktoriellen Krankheitsgeschehens sind nicht nur die Behandlungsziele individuell zu definieren, auch Maßnahmen der Sekundärprävention und Progressionshemmung haben dem zu erwartenden Krankheitsverlauf einer in der Regel systemischen Atherosklerose Rechnung zu tragen.

Literaturverzeichnis

1. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C et al.: C-reactives protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 137 (1999) 346-351
2. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Raggison R.: Carotid artery stenosis in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 23 (1996) 645-649
3. Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Modena AB.: The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels. *Atherosclerosis* 147 (1999) 147-153
4. Aronow WS, Ahn C.: Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease and atherothrombotic brain infarction in men and women older than 62 years. *Am J Cardiol* 74 (1994), 64 - 65
5. Balas P. et al. *International Angiology* 19 (2000), suppl.1 to issue No 1,19
6. Baron YM, Galea R, Bricat M.: Carotid artery wall changes in estrogen-treated and-untreated postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 91 (1989) 982-986
7. Bhakdi S, Dorweiler B, Kirchmann R , Torzewski J, Weise E, Tranum- Jensen J, Walev I, Wieland E.: On the pathogenesis of atherosclerosis: enzymatic transformation of human low density lipoprotein to an atherogenic moiety. *J Exp med* 182 (1995) 1959-1971
8. Bösing N, Hort W.: Lokalisation und Ausdehnung der Arteriosklerose; *Kardiologie* 90 (2001) 327-338
9. Boushey CJ, Beresford SAA, Omen GS, et al.: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 274 (1995), 1049-1057.
10. Carmargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, Gaziano JM, Manson JE, Goldhaber SZ, et al.: Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of peripheral arterial disease in US male physicians. *Circulation* 95 (1997) 577-580
11. Cheng SW, Wu HL, Ting CW, Lau H, Wong J.: Screening for asymptomatic carotid stenosis in patients with peripheral vascular disease: a prospective study and risk factor analysis: *Cardiovasc Surg* 3 (1999) 303-309
12. Cole CW, Hill GB, Farzad E et al.: Cigarette smoking and peripheral arterial occlusive disease. *Surgery* 114 (1993) 753-56
13. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, Mc Kinney WM: Evaluation of associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case control study. *Circulation* 82 (1990) 1230-1240

14. Cremer P, Nagel D, Mann H, Labrot B, Müller- Berniger R, Elster H, Seidel D: Ten-year follow-up results from the Goettingen risk, incidence and prevalence study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 129 (1997) 221-230
15. Criqui MH. : Peripheral arterial disease- epidemiological aspects. *Vasc. Med.*6 (2001), suppl 1, 3-7
16. Da Silva A, Widmer LK, Ziegler HW, Nissen C, Schweiger W.: The Basle longitudinal study; report on the relation of initial glucose level to baseline ECG abnormalities, peripheral artery disease, and subsequent mortality. *J Chron Dis* 32 (1979) 797- 803
17. De Backer IG, Kornitzer M, Sobolski J, Denolin H.: Intermittent claudication: Epidemiology and natural history. *Acuta Cardiol* 34 (1979) 115-124
18. Dobs AS, Nieto FJ, Szklo M, Barnes R, Sharrett AR.: Risk factors for popliteal and carotid wall thickness in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 150 (1999) 1055-1067
19. Dormandy J, Mahir M, Ascady G et al.: Fate of the patient with chronic leg ischaemia. A review article. *J Cardiovasc Surg* 30 (1989) 50-57
20. Dormandy JA.: Epidemiology and natural history of arterial diseases of the lower limbs. *Rev Praticien* 45 (1995) 32-45
21. Ernst E.: Plasma fibrinogen- an independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med* 227 (1990) 365
22. Fowkes FGR, Housley E, Cawood EHH, et al. Edinburgh Artery Study: Prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 20 (1991) 384- 392
23. Fowkes GR , Housley E et al.: Smoking, lipids , glucose intolerance and blood pressure. *Am J Epidemiol* 135 (1991) 331-340
24. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 326 (1992) 310-318
25. Hahmann HW, Schätzer- Klotz D, Bunte T, Becker D.: The significance of high levels of lipoprotein (a) compared with established risk factors in premature coronary artery disease: differences between men and women. *Atherosclerosis* 144 (1999) 221-228
26. Haltmayer M, T. Mueller.: Impact of atherosclerotic risk factors on the anatomical distribution of peripheral arterial disease. *Inter Angio* 9 (2001) 200-206
27. Hertzner N, Beven EG, Young JR: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. *Ann Surg* 199 (1984) 223-233
28. Hertzner NR.: The natural history of peripheral vascular disease: Implications for its management. *Circulation* 83 (1999) 12-19

29. Housley E, Leng GC, Donnan PT, Fowkes FGR. : Physical activity and risk of peripheral artery disease in the general population: Edinburg Artery Study. *J Epidemiol Commun Health* 47 (1993) 475- 480
30. Hughson WG, Mann JI, Garrod A.: intermittent claudication: prevalence and risk factors. *J Br Med* 1 (1978) 1379-1383
31. Isomaa B et al.: Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24 (2001) 683-689
32. Iuliano G, Di Dominico G, Dello Iorio G: Ischemic cardiopathy and other heart diseases: differences in carotid atheromas examined by duplex scanner. *Acuta Neurol* 15 (1993) 194-199
33. Jaeger B, Seidel D.: Hyperlipoproteinämie und LDL- Apherese, Klinische Erfahrungen mit dem H.E.L.P.- System, *Herz* 26 (2001), 531-542
34. Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff, D: Intermittent claudication: Incidence in the Framingham study. *Circulation* 41 (1970) 875-883
35. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WB, de Agostino RB: Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham Study. *J Am Med Assoc* 258 (1987) 1183-1186
36. Kannel WB, D Agostino RB, Belanger AJ: Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Epidemiol* 2 (1992) 457-466
37. Kannel WB, MCGee DL.: Update on some epidemiological features of intermittent claudication. *J Am Geriatr Soc* 33 (1985) 13-18
38. Klop RBJ, Eikelboom BC, Taks ACJM.: Screening of the internal carotid arteries in patients with peripheral vascular disease by colour-flow duplex scanning. *Eur J Vasc Surg* 5 (1991) 41-45
39. Koenig W, Sund M, Frohlich M et al.: C- reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the Monica Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 99 (1999) 237-42
40. Kröger K, C. Buss.: Segmental manifestation of peripheral atherosclerosis and the association to risk factors. *Vasa* 29 (2000) 199-203
41. Labarrere CA.: Relationship of fibrin deposition in microvasculature to outcomes in cardiac transplantation. *Curr Opin cardiol* 14 (1999) 133-139
42. Malone JM, Moore WS, Goldstone: Life expectancy following aortofemoral arterial grafting. *Surgery* 81 (1977) 551-555
43. Meade TW, Ruddock V, Sterling Y, Chakrabati R, Miller GJ.: Fibrinolytic activity, clotting factors, and long- term- incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 342 (1993) 1076-9

44. Missouris CG, Buckenham T, Cappuccio FP.: Renal artery stenosis. A Common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am.J. Med.* 96 (1994) 10-14
45. Mueller T, Furtmueller B, Aigelsdorfer J, Luft C, Poelz W, Haltmayer M.: Total serum homocystein- a predictor of extracranial carotid artery stenosis in male patients with symptomatic peripheral arterial disease, *Vasc Med* 6 (2001) 163-167
46. Murabito JM, D Agostino RB, Silbershatz H, Wilson WF: Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 96 (1997) 44-49
47. Reaven GM. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 (1988) 1595-1607
48. Ridker PM, Nader R, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, Gotto AM Jr.: For the Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C- reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 344 (2001) 1959-1965
49. Sanguigni V, Gallu M, Strano A.: Incidence of carotid artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Angiology* 44 (1993) 34-38
50. Szilagyi DE, Hageman JH, Smith RF.: Autogenous vein grafting in femoropopliteal atherosclerosis. *Surgery* 86 (1979) 836-851
51. Von Kemp K, van den Brande P, Peterson T: Screening for concomitant disease in peripheral vascular patients. *Int Angiol* 16 (1997) 14-122
52. Weiss N, Pietrzik K, Keller C.: Atheroskleroserisikofaktor Hyperhomozysteinämie: Ursachen und Konsequenzen, *DMW* 124 (1999) 1107-1113
53. Widmer LK, Da Silva A.: Periphere arterielle Verschlusskrankheit. Aus: Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Frühdiagnose, Häufigkeit, Verlauf, Bedeutung. Huber Bern 1979, 22-23
54. Widmer LK, Da Silva A.: Historical perspectives and the Basle study. *Epidemiology of Peripheral Vascular Disease* (1991) 69-83
55. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD.: Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause- specific mortality in elderly Japanese- American men. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 21 (2001) 1065-1070

Lebenslauf

Persönliche Daten		Marianne Podhaisky * 16.7.1975 in Halle ledig
Schulbildung	1990	Abschluss der Allgemeinbildenden Polytechnischen Oberschule in Halle - Neustadt
	1994	Abitur am Georg-Cantor-Gymnasium Halle, einem Gymnasium mit mathematisch-naturwissenschaftlicher Ausrichtung
Studium	1994	2 - monatiges pflegerisches Vorpraktikum auf der Station für Kinder- Onkologie im Universitätsklinikum Halle-Kröllwitz (Prof. Dr. Exadaktylos)
	1994	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Martin – Luther - Universität Halle - Wittenberg
	1996	Physikum
	1997	1. Staatsexamen
	1999	2. Staatsexamen
	1999/2000	Praktisches Jahr (PJ) Innere Medizin und Chirurgie am Paul-Gerhard Stift Wittenberg, Wahlfach Neurologie Städtisches Klinikum Dessau
Berufstätigkeit	seit 12/00	ÄiP am Städtischen Klinikum Dessau, Klinik für Innere Medizin

24. September 2002

Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die Dissertation wurde bisher an keiner anderen Hochschule oder Universität vorgelegt.

Marianne Podhaisky

Danksagung

Meinem Betreuer, Herrn Privatdozent Dr. med. habil. Klaus Hänsgen, Oberarzt des Funktionsbereiches Angiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, möchte ich für die engagierte Beratung, sachkundige Anleitung und konstruktive Unterstützung bei Durchführung der Untersuchungen und der wissenschaftlichen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit recht herzlich danken.

Dem ehemaligen Chefarzt der Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Dessau, Herrn Dr. med. W. Rosahl und seinem Nachfolger, Herrn Prof. Dr. med. habil. M. Plauth, bin ich zu Dank für die Bereitstellung klinischer Daten der Gefäßpatienten sowie die Förderung des Promotionsvorhabens in Ergänzung zur ärztlichen Ausbildung verpflichtet.

Ebenso danke ich an dieser Stelle den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Archivs des Städtischen Klinikums Dessau für die umsichtige Bereitstellung der zahlreichen Krankenakten.

Thesen

1. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine häufige Erkrankung des älteren Menschen, die zur Einschränkung der Mobilität und Lebensqualität führt.
2. Die hohe Mortalität bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit ist vergleichbar mit der einer malignen Erkrankung und wird überwiegend durch zerebrale und koronare ischämische Ereignisse verursacht.
3. Ziel der Untersuchung war es, die vaskuläre und nichtvaskuläre Komorbidität von PAVK - Patienten zu analysieren und dabei mögliche Indikatoren für eine kardiale und zerebrale Atherosklerosemanifestation zu identifizieren.
4. Klinische, paraklinische und apparative Befunde von 128 PAVK- Patienten der Angiologischen Station der Klinik für Innere Medizin Dessau eines Zeitraums von 15 Monaten wurden komplett erfasst und mittels deskriptiver und analytischer Statistik ausgewertet.
5. Berücksichtigung fanden neben der Lokalisation und dem Schweregrad der atherosklerotischen Läsionen auch das Alter und Geschlecht des Patienten sowie das atherogene Risikofaktorenprofil.
6. 77 % der untersuchten Patienten hatten das 60. Lebensjahr überschritten, 63 % der Patienten waren männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten war mit 66 Jahren drei Jahre geringer als das der weiblichen.
7. Die Verschlusslokalisation stand in Beziehung zu Alter, Geschlecht und atherogenen Risikofaktoren. Der Beckenverschlusstyp wurde häufiger bei jüngeren Patienten männlichen Geschlechts mit Hyperlipoproteinämie angetroffen, während der Unterschenkelverschlusstyp mit dem Risikofaktor Diabetes und dem weiblichem Geschlecht assoziiert war.

8. Bei 29 % der Patienten fand sich eine koronare Herzkrankheit. Die koronare Manifestation der PAVK - Patienten war assoziiert mit männlichem Geschlecht, dem Beckenverschlusstyp, einer Niereninsuffizienz sowie ischämischen zerebralen Ereignissen in der Anamnese.
9. Diabetiker, PAVK - Patienten höheren Lebensalters und Patienten mit koronaren Ereignissen erlitten häufiger einen Schlaganfall. Ein zerebrovaskuläres Ereignis fand sich bei 15 % der PAVK - Patienten.
10. Bei allen PAVK- Patienten sollte man nach koronaren und zerebralen Atherosklerosemanifestationen fahnden, insbesondere wenn mehrere atherogene Risikofaktoren in schwerer Ausprägung vorliegen.
11. Fortgeschrittene Stadien und progrediente Verläufe der PAVK waren im eigenen Krankengut häufig mit Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz assoziiert. Eine signifikante CRP- Erhöhung, erhöhte Fibrinogenkonzentrationen und Thrombozytenzahlen bei Hb – Wert - Verminderung waren in den klinischen Fontaine-Stadien III und IV nachweisbar.
12. Bei PAVK – Patienten ist mit Multimorbidität zu rechnen, was sich auch bei 98 % der Patienten im untersuchten Krankengut zeigte. Die diagnostische Strategie und interdisziplinären Therapiekonzepte haben diesem Umstand Rechnung zu tragen.
13. Maßnahmen der Sekundärprophylaxe, wie Modifikation der Risikofaktoren und Thrombozytenaggregationshemmung, sollen eine lokale und systemische Progression hemmen. Sie sind bereits in frühen Stadien der PAVK indiziert, um die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten zu senken.