

## 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.