

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 und Geriatrie
der Diakonissenkrankenhaus Dessau gGmbH
Chefarzt: Dr. med. M. Meisel

**Die Pulswellengeschwindigkeit als Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit
bei internistisch-geriatrischen Patienten**

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von Annedore **Giese**
geb. am 23.09.1974 in Halle/Saale

Betreuer: Prof. Dr. Podhaisky (Halle)

Gutachter: 1. Prof. Dr. Podhaisky (Halle)
2. Prof. Dr. Lohmann (Dresden)

16.12.2008

24.06.2009

Referat

Die kardiovaskuläre Mortalität steht in enger Beziehung zu strukturellen und funktionellen Veränderungen des arteriellen Gefäßsystems. In zahlreichen Untersuchungen konnte die prognostische Wertigkeit von Gefäßsteifigkeitsparametern als Risikomarker atherosklerotischer Erkrankungen belegt werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit besteht eine besonders hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein etablierter Marker für den aortalen Elastizitätsverlust. Sie wird zur Risikoprädiktion arteriosklerotischer Erkrankungen in Vor- und Frühstadien herangezogen.

In der vorliegenden klinischen Studie wurden Messungen der zentralen Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten einer internistisch-geriatrischen Klinik vorgenommen. Hierzu erfolgten EKG-getriggert Bestimmungen der Pulswellenlaufzeit mit Hilfe der pw-Doppler-Methode. Vergleichend analysiert wurden die Ergebnisse hinsichtlich des Vorliegens kardiovaskulärer Erkrankungen, atherogener Risikofaktoren und weiterer Arteriosklerosemarker. Höhere Pulswellengeschwindigkeiten fanden sich bei Diabetikern, Hypertonikern und älteren Patienten, des Weiteren bei Zunahme der Carotis-Intima-Media-Dicke und klinisch manifester Atherosklerose. 52,2 % der Diabetiker wiesen bereits Zeichen einer koronaren und zerebralen Makroangiopathie auf, bei diabetischer pAVK waren mehr als 2/3 der Patienten von vaskulärer Komorbidität betroffen.

Mit der Pulswellengeschwindigkeit steht ein nichtinvasiv bestimmbarer Parameter der Gefäßsteifigkeit zur erweiterten kardiovaskulären Risikostratifizierung zur Verfügung. Ableitbar ist der Einsatz als Verlaufsmarker zur Beurteilung der Wirksamkeit antiatherosklerotischer Maßnahmen bei Patienten mit erhöhtem Progressionsrisiko.

**Giese, Annedore: Die Pulswellengeschwindigkeit als Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei internistisch-geriatrischen Patienten
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 51 Seiten, 2008**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Gefäßsteifigkeit und Pulswellengeschwindigkeit	3
2.1	Gefäßsteifigkeit (arterielle Compliance)	3
2.1.1	Pathophysiologie	3
2.1.2	Messmethoden der arteriellen Gefäßsteifigkeit	4
2.2	Pulswellengeschwindigkeit	5
2.2.1	Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit	5
2.3	Gefäßsteifigkeit und Arteriosklerose	6
2.3.1	Arteriosklerose und Atherosklerose	6
2.3.2	Gefäßsteifigkeit als Risikomarker für atherosklerotische Erkrankungen	7
2.4	Intima-Media-Dicke	8
2.5	Knöchel-Arm-Druckindex	9
3	Zielstellung der eigenen Untersuchung	10
4	Patientengut und Methoden	11
4.1	Pulswellengeschwindigkeit	11
4.2	Intima-Media-Dicke	13
4.3	Knöchel-Arm-Druckindex	13
4.4	Anamnestische, klinische und laborchemische Daten	13
4.5	Statistik	14
5	Ergebnisse	15
5.1	Alter und Geschlecht sowie Pulswellengeschwindigkeit	15
5.2	Kardiovaskulärer Erkrankungen und Pulswellengeschwindigkeit	18
5.3	Intima-Media-Dicke	20
5.4	Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit	23
5.4.1	Pulswellengeschwindigkeit bei Diabetes mellitus	26
5.4.2	Knöchel-Arm-Druckindex	28
5.4.3	Pulswellengeschwindigkeit bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit	29

5.5	Pulswellengeschwindigkeit bei kardiovaskulären Risikofaktoren	31
6	Diskussion	32
6.1	Untersuchtes Patientengut und eingesetzte Methoden	32
6.1.1	Charakterisierung des Patientengutes	32
6.1.2	Aortale Pulswellengeschwindigkeit	33
6.1.3	Intima-Media-Dicke-Grenzwert	33
6.1.4	Statistische Methoden	34
6.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen und Pulswellengeschwindigkeit	34
6.3	Intima-Media-Dicke	35
6.3.1	Intima-Media-Dicke und Pulswellengeschwindigkeit	35
6.3.2	Intima-Media-Dicke bei Diabetes mellitus und pAVK	36
6.4	Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit	36
6.4.1	Pulswellengeschwindigkeit bei Diabetes mellitus	37
6.4.2	Knöchel-Arm-Druckindex	39
6.4.3	Pulswellengeschwindigkeit bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit	40
6.5	Pulswellengeschwindigkeit bei kardiovaskulären Risikofaktoren	40
6.6	Pulswellengeschwindigkeit als Marker für kardiovaskuläre Mortalität	41
7	Schlussfolgerungen	42
8	Zusammenfassung	44
	Literaturverzeichnis	45
	Thesen	50
	Lebenslauf	
	Selbständigkeitserklärung	
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

a	Symbol für Jahr
Abb.	Abbildung
ABI	ankle brachial index; entspricht: Knöchel-Arm-Druckindex
AGE	advanced glykosylation end-products
art. HT	arterielle Hypertonie
baPWV	brachial-ankle pulse wave velocity
BMI	body mass-Index
cerebr	cerebral
DBS	Durchblutungsstörung
D.m.	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
FMD	flow mediated dilatation
getABI	German Epidemiological Trial on Ankle Brachial-Index
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c} ; entspricht einer Glykohämoglobin-Untergruppe
IDDM	insulin dependent diabetes mellitus
IMD	Intima-Media-Dicke
IMT	intima media thickness; entspricht: Intima-Media-Dicke
J.	Jahre
kard	kardial
max.	maximal
min.	minimal
mm	Millimeter
m/s	Meter pro Sekunde
n	Symbol für Anzahl
NIDDM	non insulin dependent diabetes mellitus

pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pw-Doppler	pulsed wave-Doppler
PWV	pulse wave velocity; entspricht: Pulswellengeschwindigkeit
TBQ	tibio-brachialer Quotient; entspricht: Knöchel-Arm-Druckindex
WHO	World Health Organisation
+	„und“
+/-	„und bzw. oder“
(+)	vorhandenes Merkmal
(-)	nicht vorhandenes Merkmal

1 Einleitung

Die kardiovaskuläre Mortalität steht in enger Beziehung zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand. Ein wichtiger Parameter ist die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Sie gilt zum einen als Zeichen des „overall atherosclerotic load“ und zum anderen beeinflusst sie ihrerseits die Herz-Kreislauf-Funktionen negativ (Nürnberger et al. 2007).

Gemäß Presseveröffentlichung des Statistischen Bundesamtes (DESTATIS 2008) starben im Jahr 2007 in Deutschland 150 472 Männer und 208 211 Frauen an Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems. Dies sind 43,4 % aller Todesfälle. Weltweit sterben jedes Jahr 16,5 Millionen (ein Drittel), europaweit mehr als 4 Millionen Menschen an Atherosklerose und ihren Folgeerkrankungen (WHO 2003). Trotz bewussterer Lebensweise und der Anwendung neuer Pharmaka bleibt die Atherosklerose mit ihren Folgeerkrankungen die Haupttodesursache in der westlichen Welt (Ross 1999). Atherosklerose erlangt auch erhebliche Bedeutung, wenn man die nicht tödlichen Folgeerscheinungen betrachtet. Im Jahr 2006 entstanden in Deutschland nach der Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen Kosten von rund 35,2 Millionen Euro entsprechend 29,1 % der gesamten Krankheitskosten (DESTATIS 2008).

Die Zunahme der arteriellen Gefäßsteifigkeit gilt als wichtigste funktionelle Veränderung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Opazo Saez et al. 2006).

Die Pulswellengeschwindigkeit ist der „Goldstandard“ der nicht invasiven Gefäßsteifigkeitsuntersuchungen. Die aortale oder karotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit ist von hoher klinischer Relevanz (Laurent et al. 2006).

Frühstrukturelle Veränderungen im Rahmen einer diabetischen oder arteriosklerotischen zentralen und peripheren Makroangiopathie werden mit der Pulswellengeschwindigkeit erfasst. Damit kommt ihr eine Markerfunktion für allgemeine Gefäßveränderungen in der subklinischen Phase zu.

Studien bei nicht-diabeteskranken, älteren Menschen und in der Normalbevölkerung erbrachten einen unabhängigen prädiktiven Wert der Pulswellengeschwindigkeit für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, tödliche und nichttödliche koronare Ereignisse sowie tödliche Schlaganfälle (Sutton-Tyrell 2005, Mattace-Raso 2006, Willum-Hansen 2006).

Nichtinvasive Gefäßsteifigkeitsparameter sind in der Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse klassischen Risikofaktoren und Risikoscores überlegen (Boutouyrie 2002, Laurent 2001, Meaume 2001).

Damit sind Gefäßsteifigkeitsparameter wie die Pulswellengeschwindigkeit sinnvoll zur Ergänzung der kardiovaskulären Risikostratifizierung einsetzbar. Bei Nachweis früher Gefäßveränderungen oder besser schon bei entsprechender Hochrisikokonstellation (übliche kardiovaskuläre Risikofaktoren plus erhöhte Pulswellengeschwindigkeit) können präventive Maßnahmen zur Schlaganfall- und Herzinfarktprophylaxe eingesetzt und damit Folgeschäden vermieden werden.

In klinischen Studien können die Möglichkeiten zur Verbesserung der Gefäßsteifigkeit weiter untersucht werden. Die Messung der Gefäßfunktion sollte in der Wertigkeit für den Praxiseinsatz differenziert evaluiert werden.

2 Gefäßsteifigkeit und Pulswellengeschwindigkeit

2.1 Gefäßsteifigkeit (arterielle Compliance)

2.1.1 Pathophysiologie

Die Arterienwand weist elastische Eigenschaften auf, so dass der Lumendurchmesser in Abhängigkeit vom Pulsdruck während des Herzzyklus variiert. Um eine konstante Blutversorgung über den gesamten Herzzyklus zu gewährleisten, wird der vom Herzen generierte pulsatile Fluss in einen peripher gleichmäßigen Flow umgesetzt. Die Aorta und die großen Arterien üben die so genannte Windkesselfunktion zur Dämpfung dieser rhythmischen Druck- und Stromschwankungen aus. Die lumenseitig gelegene Endothelschicht kann mit der Bildung von myoendothelialen Substanzen den Tonus der glatten Muskulatur beeinflussen. Diese reguliert die Gefäßweite. Wesentlich für das mechanische Verhalten der Gefäßwand sind die nichtzellulären Bestandteile, hauptsächlich Elastin und Kollagen.

Altersveränderungen sowie pathologische Vorgänge führen zu Störungen im Endothelaufbau. In der subendothelialen Schicht kommt es zur Häufung von Bindegewebe. Dies geht in der Media mit einer Ausdünnung und Zerstörung elastischer Fasern einher. Gleichzeitig kommt es zu einer Vermehrung des Kollagenanteils. Dies führt zu einer zunehmenden Gefäßstarre im Alter.

Als **endotheliale Dysfunktion** bezeichnet man eine Veränderung der Endothelzellfunktion unter dem Einfluss von Noxen und Risikofaktoren. Die endotheliale Dysfunktion als funktionelle Gefäßveränderung ist grundsätzlich stärker reversibel als morphologische Schäden. Eine Rückbildung ist auch unter konservativen Maßnahmen zu erwarten.

Die endotheliale Dysfunktion ist ein frühes Zeichen der Atherogenese, sie kann strukturellen Veränderungen voraus gehen und findet sich beim Diabetes mellitus, bei der Hypercholesterinämie und bei Nikotinexposition (Ross 1993).

Beim **Diabetes mellitus** wird der frühe arterielle Elastizitätsverlust durch hyperglykämieinduzierte nicht-enzymatische Glykosilierung induziert, so dass vermehrt Matrixproteine exprimiert werden. Diese Zunahme der blutglucose-induzierten Proteinexpression kann infolge inter- und intrazellulärer Wechselwirkungen über Wochen

persistieren, auch wenn rasch wieder normoglykämische Bedingungen herrschen (Rösen, Rösen 1998). Dabei ist die Menge der angelagerten Glukose der Glukosekonzentration im Serum proportional. Es entstehen relativ instabile Verbindungen, die in Anwesenheit von Sauerstoff über Zwischenschritte zur Entstehung von hochreaktiven intermediären AGE-Produkten (advanced glykosilation end products) führen können. Diese verursachen unphysiologische Proteinquervernetzungen von langlebigen Proteinen, z. B. Kollagenen, die schlechter proteolytisch abgebaut werden können (Schleicher 2001). Infolge der Vermehrung der extrazellulären Matrix kommt es zu Sklerosierung und Fibrosierung in den Gefäßwänden mit Verminderung der Elastizität.

Nach Nawroth et al. (1998) entwickelt sich beim Diabetiker ein für die Langzeitschäden verantwortlicher Circulus vitiosus. Die erhöhten AGEs induzieren die Expression des AGE-Rezeptors auf vaskulären Zellen, so dass diese empfindlicher auf AGEs reagieren und ein chronischer Stimulus entsteht. Hinzu tritt ein erhöhter oxidativer Stress auf die Zelle, ausgelöst durch AGE-Produkte und die Hyperglykämie per se, der beim Diabetiker eine verminderte endogene Antioxidantienbereitstellung (vermehrte Lipid-, Vitamin C- und Vitamin E-Oxidation) gegenüber steht.

2.1.2 Messmethoden der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Messung der Arteriensteifigkeit kann nichtinvasiv erfolgen.

Direkte Techniken vergleichen den Wechsel des Arterienradius und des Druckes während der Phasen des Herzzyklus. Eingesetzt werden u. a. die Sonografie und Magnetresonanzverfahren. Die Genauigkeit wird durch die Verwendung herzphasengekoppelter Messmethoden erhöht. Der kritische Punkt ist die genaue Unterscheidung zwischen den pulsbedingten Änderungen und den andererseits durch mögliche Variationen des systemischen Blutdrucks hervorgerufenen Diameterschwankungen. (Lanne et al. 1992)

Indirekte Messungen basieren auf der Verwendung der Pulswellengeschwindigkeit, welche bei steifen Arterien erhöht ist. Technisch kann diese durch Dopplersonografie, Oszillographie oder Magnetresonanzverfahren ermittelt werden. Weitere indirekte Indizes wären der Augmentationsindex oder die charakteristische Impedanz.

In den meisten klinischen Studien zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Gefäßsteifigkeit und kardiovaskulärer Erkrankung kamen die Pulswellengeschwindigkeit und der Augmentationsindex zum Einsatz (Nürnberger et al. 2007).

2.2 Pulswellengeschwindigkeit

Die Dehnbarkeit der Gefäße bestimmt Form und Amplitude der Pulsation von Druck und Strömung. Der Herzschlag generiert eine primäre Pulswelle, mit einer gegebenen Pulswellengeschwindigkeit. Diese erste Pulswelle wird an verschiedenen strukturellen oder geometrischen Punkten des Gefäßbaumes reflektiert. Es resultiert eine zweite, zum Herzen zurück gerichtete Pulswelle. Der Puls an einem örtlich und zeitlich definierten Punkt ist also die Summe aus der primären und den überlagernden sekundären Pulswellen.

Beim Gefäßgesunden kommt es zur Überlagerung der primären und sekundären Pulswelle während der Diastole und der diastolische Druck wird protegiert. Im Alter mit zunehmender Gefäßstarre nimmt die Pulswellengeschwindigkeit zu und im Ergebnis treffen die primäre und die reflektierte Pulswelle in der Systole aufeinander und es folgt eine systolische Blutdruckerhöhung.

2.2.1 Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit wird als Quotient aus zurückgelegter Distanz der Pulswelle und der Pulstransitzeit berechnet. Sie wird in Meter pro Sekunde [m/s] angegeben.

Die Pulscurven werden an zwei verschiedenen Stellen des Körpers aufgezeichnet. Die Distanz ist die Strecke zwischen den beiden Messpunkten. Die Pulstransitzeit bezeichnet die Zeitverzögerung zwischen der proximal und distal aufgezeichneten Pulscurve.

Bei einem jungen und gesunden Menschen ist eine aortale Pulswellengeschwindigkeit von 4 bis 8 m/s zu erwarten, bei einem älteren mit eingetretener Gefäßsteifigkeit zwischen 10 und 14 m/s.

Es muss unterschieden werden zwischen der zentralen Pulswellengeschwindigkeit mit den Messpunkten an der Arteria carotis und der Arteria iliaca und der die Peripherie einbeziehenden Pulswellengeschwindigkeitsmessung zwischen Arteria carotis und der Ableitung einer Unterschenkelarterie. Als dritte Möglichkeit kann die baPWV (brachial-ankle pulse wave velocity) genutzt werden. Hier werden simultan die systolischen Blutdruckwerte an beiden Armen und Knöcheln gemessen und die Pulswelle aufgenommen. Aus der zeitlichen Versetzung wird anhand der Körpergröße die baPWV ermittelt.

Die mit den unterschiedlichen Methoden erhaltenen Werte sind sicher nicht direkt vergleichbar, scheinen jedoch eine gute Korrelation zueinander zu haben (Ohnishi et al. 2003).

Der Vorteil der Bestimmung der zentralen Pulswellenlaufzeit liegt in der Möglichkeit, die Gefäßsteifheit über einen relativ großen Abschnitt des arteriellen Gefäßsystems einschätzen zu können. Die Einflüsse durch lokale Veränderungen, wie z. B. lokalisierte Plaques, sind wesentlich geringer (van Popele 2000). Zudem erscheint die Übertragbarkeit der Aussagen auf zentrale Stromgebiete stärker gegeben. Der wichtigste Vorteil der Messung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit ist die deutlich bessere Erfassung des Elastizitätsverlustes, der in den muskulären Extremitätenarterien weniger zum Tragen kommt.

2.3 Gefäßsteifigkeit und Arteriosklerose

2.3.1 Arteriosklerose und Atherosklerose

Nach Definition der WHO (World Health Organisation 2003) ist die Atherosklerose eine variable Kombination von Veränderungen der Arterienintima. Sie geht mit einer herdförmigen Anhäufung von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen sowie mit der Bildung eines fibrösen Gewebes und mit Kalkablagerungen einher und kann mit Veränderungen der Arterienmedia verbunden sein. Atherosklerose und Arteriosklerose werden häufig synonym gebraucht, in der neueren Literatur jedoch unterschieden. Unter Atherosklerose werden die lokalen Veränderungen i. S. der WHO-Definition verstanden. Sie sind Inflammationsfolge und führen hämodynamisch bei zunehmender Okklusion durch die Plaques zur Ischämie. Arteriosklerose hingegen bezeichnet diffuse Veränderungen in der Media, die aufgrund des verminderten Elastinanteils mit Kollagenvermehrung zu einer vermehrten Gefäßsteifheit führen. Es folgt eine linksventrikuläre Belastungssteigerung.

Zu den klassischen **Risikofaktoren** gehören Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie sowie nicht beeinflussbare Faktoren wie das Alter, das Geschlecht und genetische Prädisposition, aber auch Hyperhomocysteinämie, Hyperfibrinogenämie und Inflammation (C-reaktives Protein, Interleukin-6). Als zusätzliche Risiken gelten abdominales Übergewicht und Bewegungsmangel. Des Weiteren ergeben

Ovulationshemmer, psychosozialer Stress und Immunkomplexe negative Einflüsse. Die Risikofaktoren potenzieren sich in ihrer Wirkung.

Die **diabetische Makroangiopathie** manifestiert sich überwiegend als koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und zerebrovaskuläre Insuffizienz.

Die Prävalenz einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit ($ABI < 0,9$) beträgt bei Patienten mit Diabetes mellitus 20,9 %, bei Personen ohne Diabetes mellitus 7,0 %. (Scherbaum et al. 2004).

Die **Mediasklerose** ist eine ringförmige Verkalkung der Tunica media und kommt beim Diabetiker gehäuft vor. Sie betrifft v. a. die mittelkalibrigen Arterien vom muskulären Typ der Extremitätenarterien. Sie verursacht ihrerseits keine hämodynamische Einschränkung der Durchblutung, beeinträchtigt jedoch die Diagnostik einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, da die periphere Dopplerdruckmessung aufgrund der aufgehobenen Gefäßkomprimierbarkeit nicht verwertbar ist. Allerdings kommen Mediasklerose und Arteriosklerose gehäuft gemeinsam vor.

Aus pathophysiologischer Sicht kommt es durch die Kalzifizierung der Media im weiteren Verlauf zu einem Verlust der Windkesselfunktion der arteriellen Strombahn und damit zu einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit, einer Erhöhung des Pulsdrucks, einer verstärkten linksventrikulären Nachlast und einer Zunahme der linksventrikulären Hypertrophie.

Im sonographischen B-Bild zeigt sich eine Mediasklerose als diffus-lineare Verkalkung mit gitter- und rasterartigen Schallschatten. Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Druckindex ist in der Verwendung beim Diabetiker durch die bestehende Mediasklerose limitiert. Also ergibt sich die Notwendigkeit, Methoden zur Beurteilung der Gefäßsituation beim Diabetiker und der zentralen Gefäße mit Assoziation zu Koronarien und Cerebralarterien zur Verfügung zu haben. Lehmann et al. (1997) haben für Diabetiker die nichtinvasiven Bestimmungen von Intima-Media-Dicke in der Arteria carotis communis, Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta und FMD (flow mediated dilatation) der Arteria brachialis in der Phase der reaktiven Hyperämie eingesetzt.

2.3.2 Gefäßsteifigkeit als Risikomarker für atherosklerotische Erkrankungen

Eine enge Assoziation zwischen Parametern der arteriellen Gefäßfunktion (z.B. Pulswellengeschwindigkeit) und bekannten Determinanten des kardiovaskulären Risikos wie u. a. arterielle Hypertonie (O'Rourke et al. 2001 und 1990), Übergewicht (Totomoukouo et al. 1986), Nikotinabusus (Kool et al. 1993, Stefanadis et al. 1997), Hypercholesterinämie

(Wilkinson et al. 2002), Diabetes mellitus (Westerbacka et al. 2000, Wilkinson et al. 2000) und erhöhtem C-reaktivem Protein (Saijo et al. 2006) konnte in zahlreichen Querschnittsstudien nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse zeigen den engen Zusammenhang zwischen den Parametern der Gefäßsteifigkeit und den Herz-Kreislauf-Risikofaktoren.

Rückschlüsse auf den prädiktiven Wert der Pulswellengeschwindigkeit können nur in Längsschnittstudien gezogen werden. Eine klare Aussage für die hohe Wertigkeit der Pulswellengeschwindigkeit zur Vorhersage zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse lässt sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie (Laurent et al. 2001, Boutouyrie et al. 2002), terminaler Niereninsuffizienz (Blacher et al. 1999), und Diabetes mellitus (Shoji et al. 2001, Cruickshank et al. 2002) treffen. Ähnliche Ergebnisse für die kardiovaskuläre Mortalität erbrachten Studien bei älteren Menschen (Sutton-Tyrell et al. 2005, Mattace-Raso et al. 2006) und in der Normalbevölkerung (Willum-Hansen et al. 2006). Alle genannten Untersuchungen belegten einen unabhängigen prädiktiven Wert für Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, tödliche und nichttödliche koronare Ereignisse und tödliche Schlaganfälle.

Zur kardiovaskulären Risikoabschätzung werden als Risikomarker neben den Gefäßsteifigkeitsparametern, wie der Pulswellengeschwindigkeit, die endotheliale Dysfunktion, die Carotis-Intima-Media-Dicke, der Plaquenachweis und der Knöchel-Arm-Druckindex herangezogen. Zur komplexen individuellen Beurteilung der Gefährdung werden zusätzlich zu den morphologischen und funktionellen Gefäßparametern Labormarker und anamnestische Daten herangezogen.

2.4 Intima-Media-Dicke

Ludwig et al. (2003) weisen auf die Korrelation der Intima-Media-Dicke mit kardiovaskulären Risikofaktoren hin. Es zeigte sich eine positive Beziehung zwischen der Carotis-Intima-Media-Dicke und dem Ausmaß einer koronaren Herzkrankheit. In großen klinischen Studien wurde zudem ein Zusammenhang zwischen Intima-Media-Dicke und kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall und Herzinfarkt gefunden. Mit blutdruck- und lipidsenkenden Medikamenten kann eine Regression oder verlangsamte Progression erreicht werden. Die Intima-Media-Dicke kann als prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse angesehen werden.

Dies bestätigt sich in einer finnischen Studie von Salonen (1991). Es konnte bei einer Intima-Media-Dicke von mehr als 1,0 mm ein um das 2,17fach erhöhtes Herzinfarkttrisiko nachgewiesen werden, bei nichtstenosierenden und stenosierenden Plaques stieg das Risiko auf das 4,1- bzw. 6,5fache. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Hodis et al. (1998) und dokumentierten für jede jährliche Zunahme der Intima-Media-Dicke um 0,03 mm ein 2,2fach erhöhtes relatives Risiko für ein tödliches oder nichttödliches koronares Ereignis.

Eine positive Korrelation zwischen Intima-Media-Dicke und Schlaganfallrisiko wurde von O'Leary et al. (1999) gefunden: Betrug sie weniger als 0,87 mm, wurden im Beobachtungszeitraum von 6,2 Jahren bei den 897 Probanden 22 Schlaganfälle beobachtet. Bei einer Intima-Media-Dicke von über 1,1 mm war die Schlaganfallinzidenz um das 3fache erhöht.

2.5 Knöchel-Arm-Druckindex

Der Ankle brachial index (ABI) oder Knöchel-Arm-Druckindex kann zur Diagnostik der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bestimmt werden. Ein Knöchel-Arm-Druckindex kleiner 0,9 ist mit 95%iger Sensitivität aussagekräftig für das Vorliegen einer pAVK (Orchard und Strandness 1993). Eine Veränderung um $\geq 0,15$ in der Verlaufskontrolle wird als klinisch relevant angesehen. Der Knöchel-Arm-Druckindex ist beim Diabetiker auf Grund der aufgehobenen Gefäßkomprimierbarkeit bei Mediasklerose nicht aussagekräftig.

Diehm et al. (2005) sehen den Knöchel-Arm-Druckindex als aussagekräftigen Marker für die generalisierte Arteriosklerose, auch wenn diese noch nicht symptomatisch ist. Frühstrukturelle Veränderungen werden nicht erfasst. Dennoch kann eine Aussage zu der Stärke der vaskulären Gefährdung des Patienten gemacht werden. Das Vorliegen einer pAVK und ihr Schweregrad, gemessen an der Verminderung des Knöchel-Arm-Druckindex, sind unabhängige Risikoindikatoren kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse.

3 Zielstellung der eigenen Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, unter Einsatz der pw-Doppler-Methode die messmethodische Erfassbarkeit der Gefäßsteifigkeit und deren klinische Relevanz bei Patienten einer internistisch-geriatrischen Klinik zu evaluieren.

- Das Verhalten der aortalen Pulswellengeschwindigkeit, einem Funktionsparameter der Arterienelastizität, wurde bei Diabetikern und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie bei Vorliegen koprävalenter koronarer und zerebraler Atherosklerosemanifestationen vergleichend analysiert.
- Geprüft werden sollten mögliche Beziehungen zwischen frühstrukturellen und funktionellen Gefäßwandveränderungen, wobei sich die morphologische Beurteilung auf Intima-Media-Dicken-Messungen an der Arteria carotis communis stützte.
- Da der Knöchel-Arm-Druckindex (ABI) nicht nur den hämodynamischen Schweregrad einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit anzeigt, sondern zugleich als Risikoindikator der systemischen Atherosklerose angesehen wird, waren mögliche Assoziationen zwischen aortaler Steifigkeit und dem Stadium der peripheren Ischämie von Interesse.
- Anhand der eigenen Ergebnisse und Erfahrungen waren Folgerungen hinsichtlich klinischer Praktikabilität, Aussagefähigkeit und Indikation der eingesetzten Methodik abzuleiten.

4 Patientengut und Methoden

Es wurden fortlaufend 76 Patienten der Klinik für Innere Medizin und Geriatrie (Chefarzt Dr. med. M. Meisel) der Diakonissenkrankenhaus Dessau gGmbH eingeschlossen. Es wurde ein dopplersonographischer Befund einschließlich Knöchel-Arm-Druckindex (ABI) und Pulswellengeschwindigkeit (PWV) erhoben sowie die Intima-Media-Dicke (IMT) gemessen. Zusätzlich wurden anamnestische und laborchemische Daten im Hinblick auf eventuelle Einflussgrößen und relevante Komorbiditäten erfasst. Bei der Auswertung kamen Verfahren der deskriptiven Statistik zur Anwendung.

4.1 Pulswellengeschwindigkeit

In der vorliegenden Untersuchung wurden die Ableitungsstellen der Pulswelle an der ganz proximalen Arteria subclavia sinistra sowie der Arteria iliaca communis sinistra gewählt. Die Differenz der zeitlichen Verschiebung der beiden Fußpunkte des ansteigenden Schenkels der Pulswellenkurve in Relation zum Herzzyklus ergibt die Zeitdimension. Die Distanz zwischen den beiden Messpunkten wird mittels Zentimetermaß über der Körperoberfläche bestimmt.

Zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit wurde ein GE Vingmed „System FIVE Performance“ Baujahr 2001 mit einem Sektor-Schallkopf FPA 2,5 MHz und einem Linear-Schallkopf FLA 10 MHz mit der Option einer parallelen Ableitung eines EKG und einer pw-Dopplerkurve genutzt. Mittels eines millisekundengenauen Cursor-Messinstrumentes wurde die zeitliche Versetzung zwischen R-Ausschlag des EKG und Beginn des anakroten Pulswellenschenkels ermittelt. Es wurden pro Patient jeweils an der proximalen Arteria subclavia sinistra und der Arteria iliaca communis sinistra 10 Laufzeiten bestimmt und gemittelt. Aus diesen beiden Werten wurde die Differenz berechnet und mit der über der Körperoberfläche mittels Maßband gemessenen Strecke ein Quotient gebildet, der der Pulswellengeschwindigkeit entspricht.

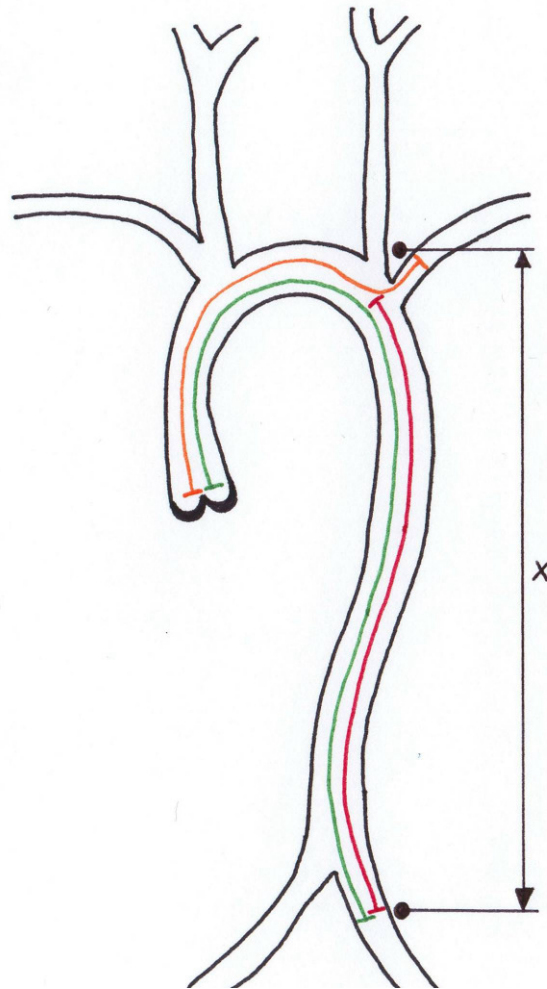


Abb. 1

Messung der Pulswellengeschwindigkeit

x Distanz

— Laufzeit bis proximale A. subclavia sinistra

— Laufzeit bis A. iliaca communis sinistra

— Laufzeitdifferenz

4.2 Intima-Media-Dicke

Die Intima-Media-Dicke ist die im B-Bild gemessene Stärke des Intima-Media-Komplexes in der Carotis an der schallkopffernen Gefäßwand.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Intima-Media-Dicke ca. 10 mm hinter dem linken Carotisbulbus an der schallkopffernen Gefäßwand bestimmt. Zum Einsatz kam ein Linear-Schallkopf FLA 10 MHz des Ultraschallgerätes GE Vingmed „System FIVE Performance“ Baujahr 2001.

4.3 Knöchel-Arm-Druckindex

Der Ankle brachial-Index (ABI) oder der Knöchel-Arm-Druckindex (tibio-brachialer Quotient, TBQ) wird aus den jeweils maximalen systolischen Druckwerten einer Unterschenkelarterie und einer Arteria brachialis gebildet.

Zur Bestimmung des Knöchel-Arm-Druckindex wurde in der eigenen Untersuchung ein Dopplergerät vom Typ Kranzbühler „Logidop 4“ Baujahr 1995 mit 4- und 8-MHz-Stiftsonden eingesetzt.

4.4 Anamnestische, klinische und laborchemische Daten

Es wurden das Alter und das Geschlecht erfasst.

Der Body mass-Index (BMI) wurde aus der aktuell gemessenen Körpergröße und dem aktuellen Körpergewicht berechnet.

Der Raucherstatus wurde in den drei Gruppen Nichtraucher, Ex-Raucher und Raucher festgehalten.

An Komorbiditäten wurden Durchblutungsstörungen in zentralen Strombahnen erfragt. Dabei wurden als Kriterien für das Vorliegen einer kardialen Durchblutungsstörung die Angabe einer typischen Angina pectoris, eines stattgehabten akuten Myokardinfarktes, einer positiven Coronarangiographie oder einer koronaren Revaskularisation bzw. der Nachweis ischämietypischer EKG-Veränderungen angewandt. Relevante cerebrale arteriosklerotische Veränderungen wurden bei anamnestisch abgelaufener cerebraler Ischämie, bei Zustand nach Revaskularisation der Carotiden und bei eigener Darstellung von arteriosklerotischen Plaques bei immer doppelseitig durchgeführter Sonographie der Carotiden im Rahmen der Intima-Media-Dicke-Messung als gegeben gesetzt.

Die Diagnose einer arteriellen Hypertonie wurde anhand der Anamnese, typischer Medikation und eigenen Messwerten gestellt.

Der Diabetes mellitus definierte sich über die Anamnese, eine Behandlung mit oralen Antidiabetika oder Insulin bzw. pathologischen Werten der Nüchtern-Blutglucose oder des HbA_{1c}. Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus wurde die Diabetesdauer und die gegenwärtige Therapie festgehalten.

Die Diagnose der pAVK stützte sich neben der eigenen klinischen und nicht invasiven (pw-Doppler, Knöchel-Arm-Druckindex, ggf. Verifizierung mittels Farbdoppler) Untersuchung auf anamnestische Angaben bezüglich vorangegangener ischämischer Läsionen und stattgehabte Interventionen i. S. einer Revaskularisation oder arteriosklerotisch bedingter Amputation.

4.5 Statistik

Die erforderlichen Patientendaten wurden zunächst auf einen Erhebungsbogen erfasst.

Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung des Datenniveaus und etwaiger Verteilungsannahmen mittels des Statistik-Softwarepakets Microsoft Office Excel 2003 für Windows.

Die im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten wurden rein deskriptiven statistischen Analysen unterworfen. Die Beschreibung der Messwerte erfolgt nach bekannten Risikostratifizierungen.

Die eingesetzten Methoden umfassen das Erstellen einer Datenmatrix und die statistische Beschreibung von Merkmalen und Beobachtungseinheiten. Letzteres erfolgte mittels Auszählung von absoluten Häufigkeiten, dem Errechnen relativer Häufigkeiten und Darstellung von Häufigkeitsverteilungen.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden der Median, die 25 %- und 75 %-Perzentile (entsprechen dem 1. und 3. Quartil) als Lagemaße sowie Minimum und Maximum als Streuungsmaße angegeben. Der Median gibt den mittelsten Wert der Daten an. Zwischen der 25 %- und 75 %-Perzentile liegt der Hälftespielraum, der die mittlere Streuung der Messwerte kennzeichnet.

5 Ergebnisse

5.1 Alter und Geschlecht sowie Pulswellengeschwindigkeit

Es wurden fortlaufend 76 internistisch-geriatrische Patienten untersucht. Jeweils die Hälfte war männlichen bzw. weiblichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter der Männer war 69,4 Jahre (39 bis 92 Jahre), dass der Frauen 76,4 Jahre (50 bis 96 Jahre).

Der Anteil der Patienten in den jeweiligen Altersgruppen stellt sich geschlechtsabhängig etwas unterschiedlich dar:

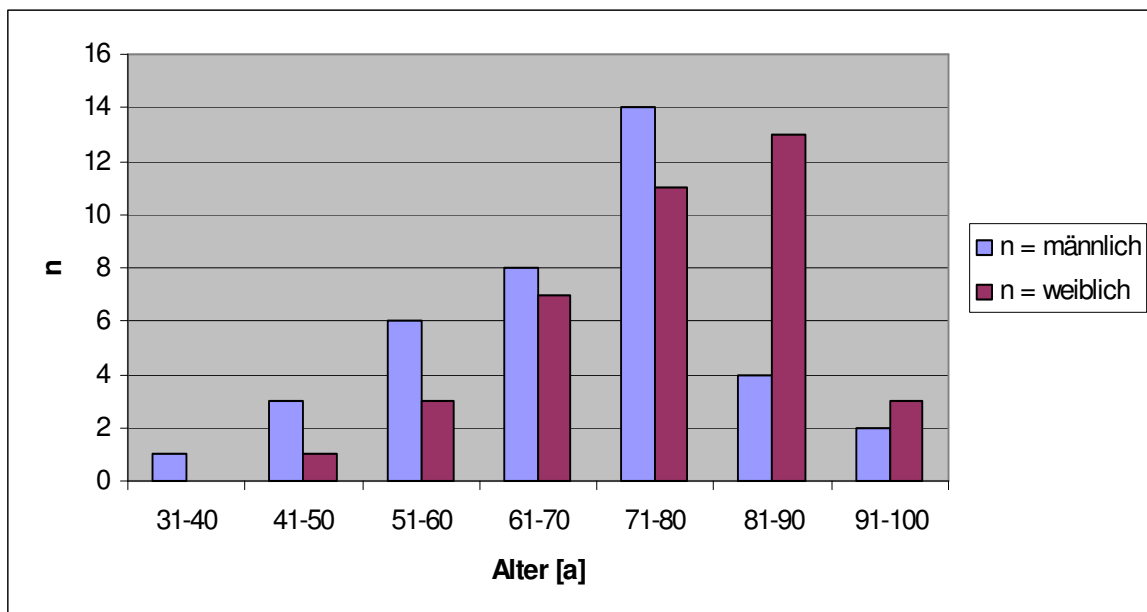


Abb. 2

Altersverteilung

Die Abbildung 2 zeigt die Anzahl der männlichen (n=38) und weiblichen (n=38) Patienten in den unterschiedlichen Altersgruppen. Frauen sind bei den Älteren in der Überzahl.

Die ermittelten Werte der Pulswellengeschwindigkeit variieren in der Häufigkeit:

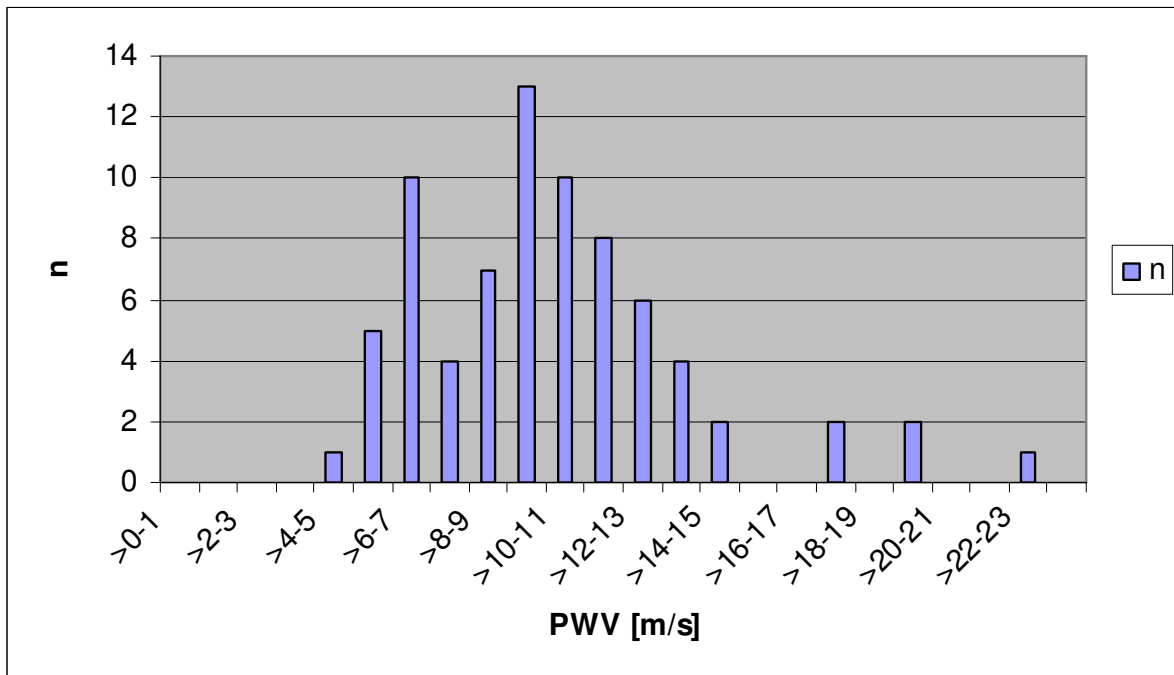


Abb. 3

Verteilung der Pulswellengeschwindigkeit

Die absolute Häufigkeitsverteilung der Pulswellengeschwindigkeiten (PWV) wird für alle untersuchten Patienten dargestellt. Der Häufigkeitsgipfel der Pulswellengeschwindigkeit liegt bei 10 bis 11 m/s. Ebenfalls gehäuft fielen die gemessenen Werte in die Bereiche 7 bis 8 m/s sowie 11 bis 12 m/s. Eine gleichmäßige oder eine symmetrische Verteilung besteht nicht (s. Abb. 3).

In den unterschiedlichen Altersgruppen wurde der Median der Pulswellengeschwindigkeit ermittelt:

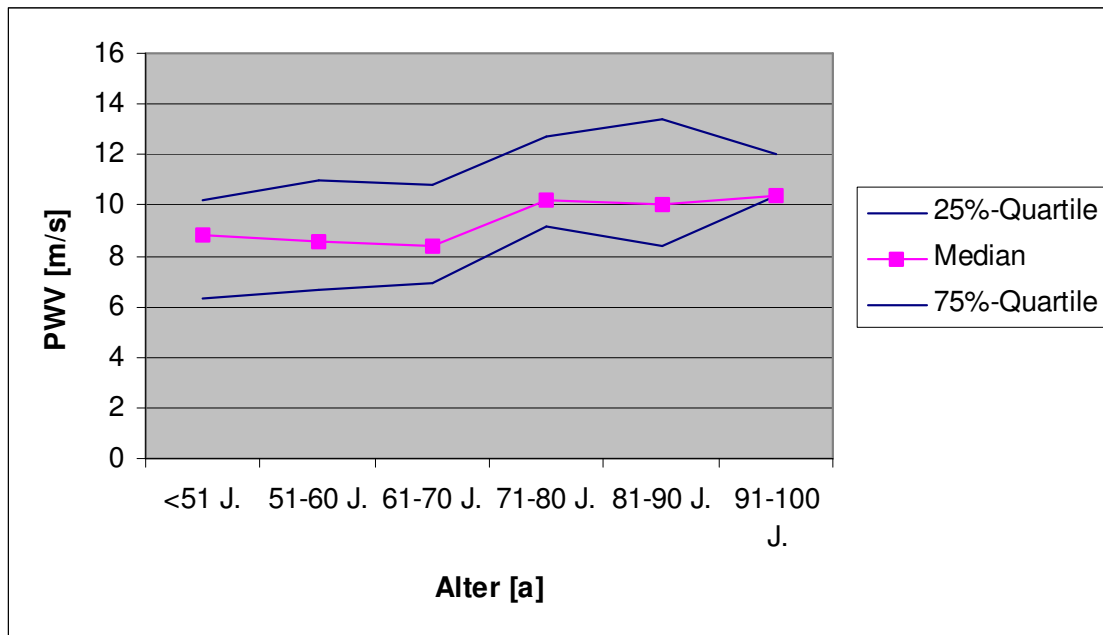


Abb. 4

Pulswellengeschwindigkeit und Alter

Bei Patienten im höheren Alter kann eine höhere Pulswellengeschwindigkeit gemessen werden (s. Abb. 4).

Das **Geschlecht** hat keinen Einfluss auf die Lagemaße der Pulswellengeschwindigkeit gezeigt. Sie war bei Männern und Frauen etwa gleich verteilt.

5.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Pulswellengeschwindigkeit

Die Patienten wurden auf Durchblutungsstörungen im kardialen und cerebralen Stromgebiet untersucht:

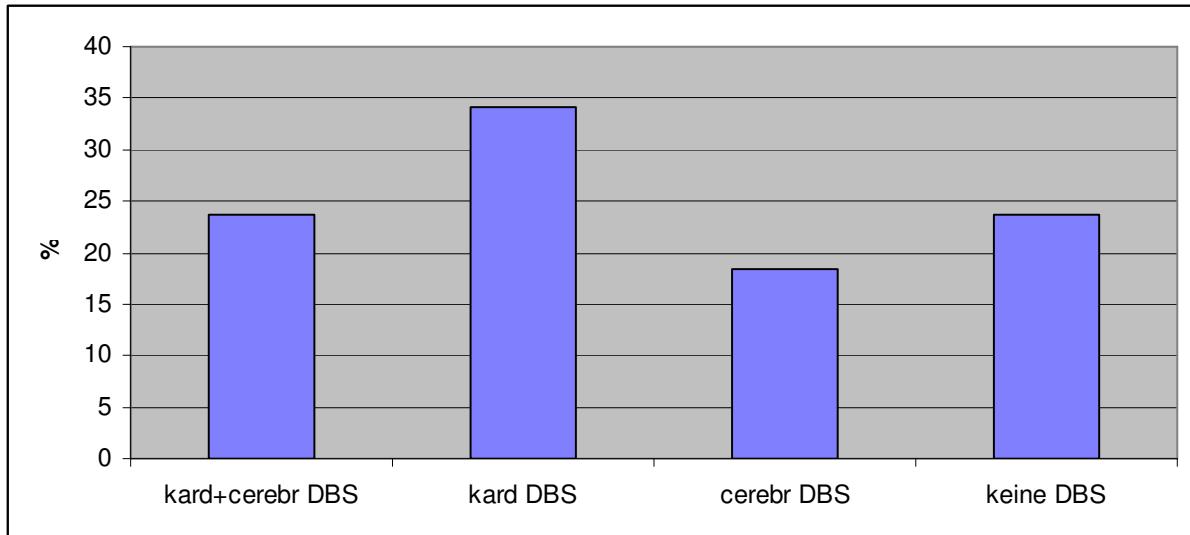


Abb. 5

Kardiovaskuläre Erkrankungen

In der Abbildung 5 werden die relativen Häufigkeiten von Patienten mit klinisch relevanter kardialer und bzw. oder cerebraler Durchblutungsstörung sowie ohne Durchblutungsstörung erfasst. Nur knapp ein Viertel wies keine Durchblutungsstörungen im cerebralen oder kardialen Stromgebiet auf. Bei allen anderen wurde eine klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung erhoben.

Bei Patienten mit kardialen und/oder cerebralen Durchblutungsstörungen wurde die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt:

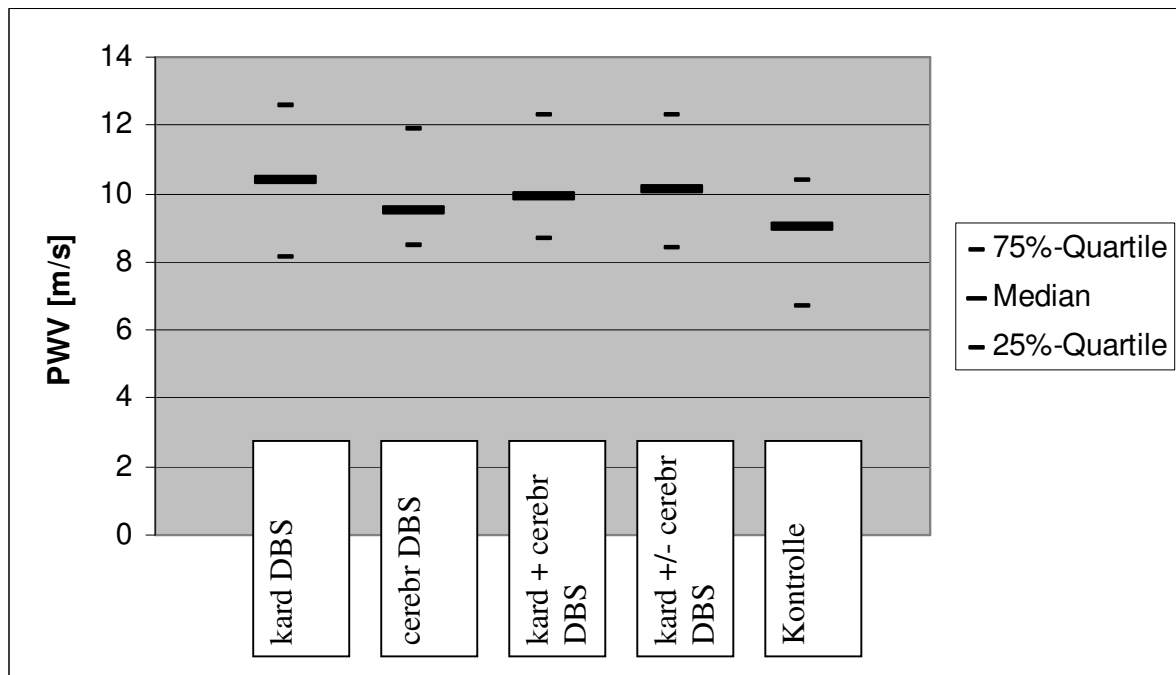


Abb. 6

Pulswellengeschwindigkeit bei kardiovaskulären Erkrankungen

Die Pulswellengeschwindigkeit wurde in Abbildung 6 bei Patienten mit kardialen, cerebralen sowie kardialen und/oder cerebralen Durchblutungsstörungen sowie bei kardiovaskulär Gesunden verglichen. Sie erwies sich im Median bei den Patienten mit kardialen Durchblutungsstörungen als gesteigert und erwartungsgemäß in der Gruppe ohne Durchblutungsstörungen der herz- und hirnversorgenden Gefäße als vergleichsweise niedrig.

5.3 Intima-Media-Dicke

Die Patienten wurden bezüglich der Intima-Media-Dicke in zwei Gruppen unterteilt:

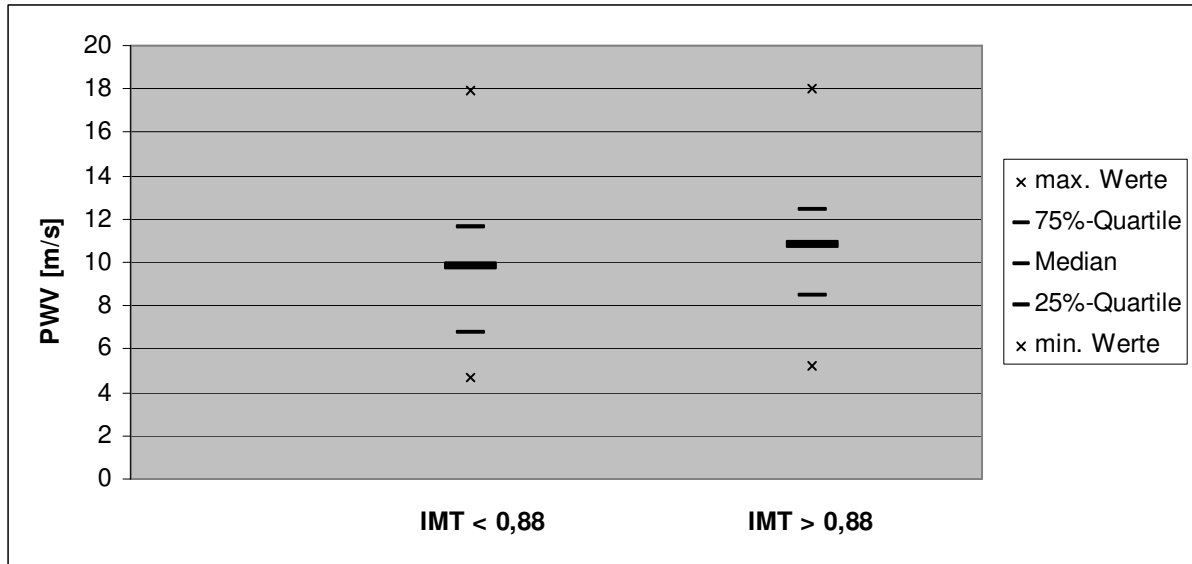


Abb. 7

Intima-Media-Dicke und Pulswellengeschwindigkeit

Bei einer Intima-Media-Dicke von mehr als 0,88 mm liegt die Pulswellengeschwindigkeit im Median sowie in den Quartilen höher im Vergleich zu den Patienten mit einer Intima-Media-Dicke unter 0,88 mm (s. Abb. 7). Eine Intima-Media-Dicke von 0,88 mm wird als Grenzwert für das wahrscheinliche Vorliegen einer Arteriosklerose angenommen.

In den Patientengruppen mit unterschiedlicher Intima-Media-Dicke wird das Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen ausgezählt:

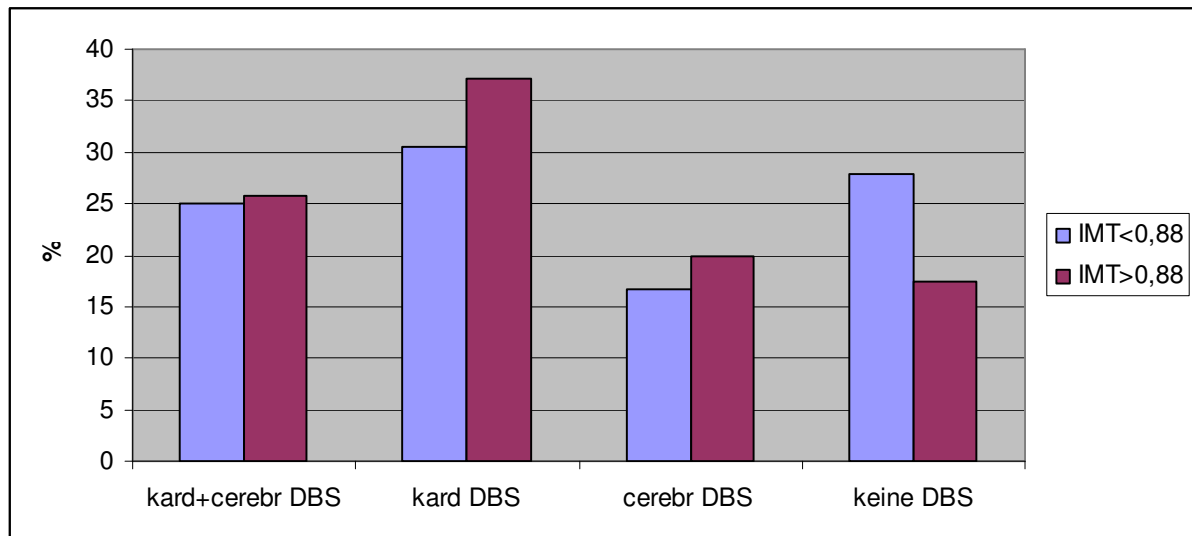


Abb. 8

Intima-Media-Dicke und kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Abbildung 8 zeigt relative Häufigkeiten von Patienten mit oder ohne klinisch relevante kardiale und cerebrale Durchblutungsstörungen jeweils bei einer Intima-Media-Dicke unter bzw. über 0,88 mm. Bei Patienten mit einer geringeren Intima-Media-Dicke haben 27,8 % keine cerebro-kardiale Durchblutungsstörung, bei über 0,88 mm sind es nur 17,4 %. Die klinische Manifestation von kardialen und cerebralen Durchblutungsstörungen ist jeweils in der Gruppe der Patienten mit einer Intima-Media-Dicke über 0,88 mm etwas häufiger.

Die Intima-Media-Dicke wird bei pAVK-Kranken und Diabetikern ausgemessen:

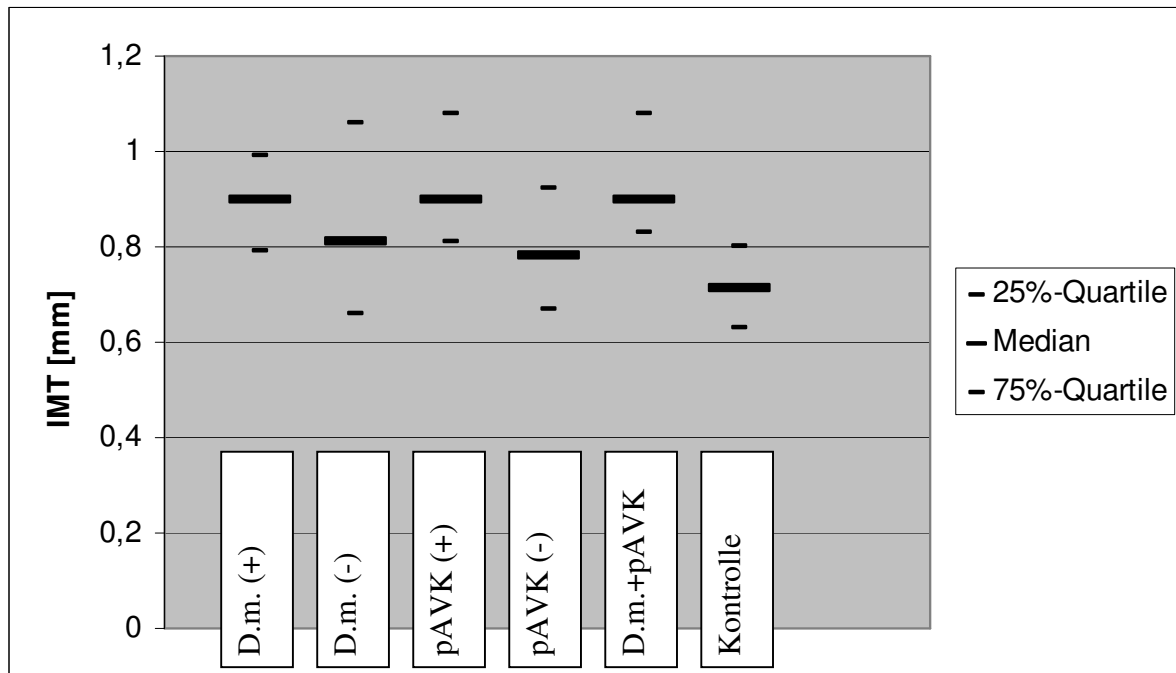


Abb. 9

Intima-Media-Dicke bei Diabetes mellitus und pAVK

In Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus bezüglich Diabetes mellitus und pAVK werden die Lagemaße für die Intima-Media-Dicke aufgeführt (s. Abb. 9). Der Median der Intima-Media-Dicke liegt bei Diabetikern und pAVK-Kranken vor allem im Vergleich zu den Patienten ohne eine der beiden Erkrankungen (Kontrolle) am höchsten.

5.4 Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit sind unterschiedlich inzident:

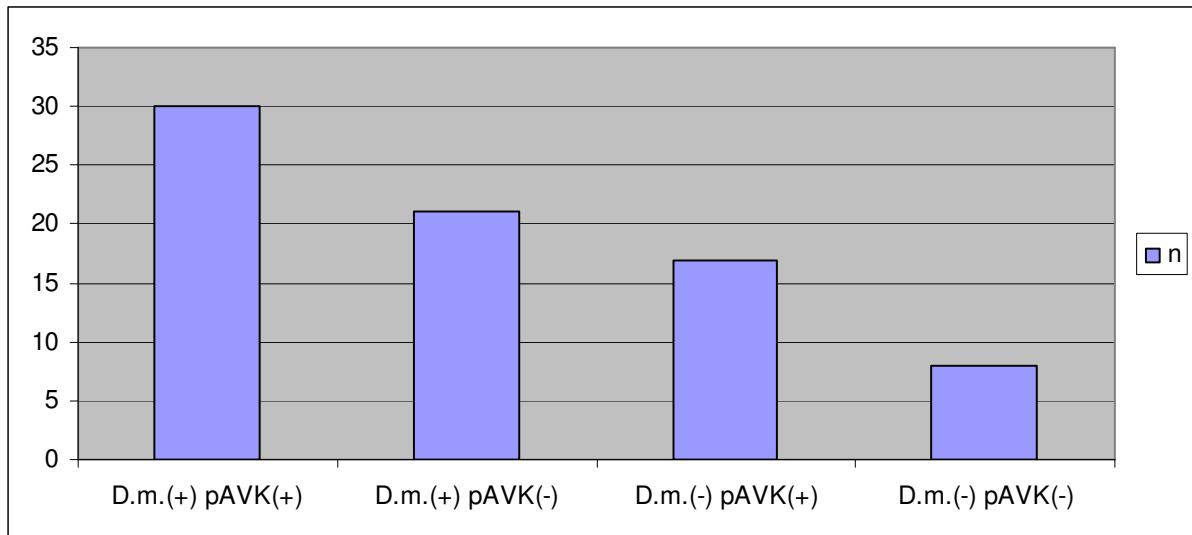


Abb.10

Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die Abbildung 10 zeichnet die absoluten Häufigkeiten (Anzahl n) der Patienten mit Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie mit bzw. ohne beide Erkrankungen auf. Den größten Anteil stellen die Patienten mit beiden Erkrankungen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen kommen in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Diabetes mellitus bzw. einer pAVK unterschiedlich häufig vor:

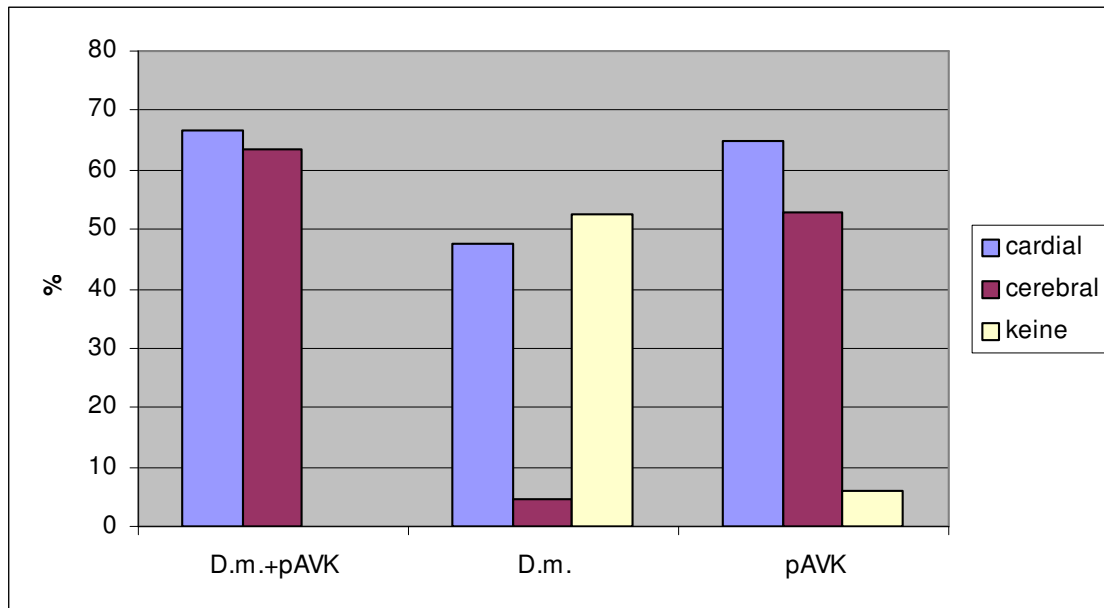


Abb. 11

Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetes mellitus und pAVK

52,4 % der Diabetiker ohne pAVK sind nicht von Erkrankungen der herz- und hirnersorgenden Gefäße betroffen. Dagegen weisen nahezu alle pAVK-Kranken eine Manifestation einer kardialen und/oder cerebralen Durchblutungsstörung auf. Durchweg sind Patienten mit beiden Erkrankungen im cerebralen und kardialen Stromgebiet vaskulär erkrankt (s. Abb. 11).

Die Pulswellengeschwindigkeit wird bei Diabetikern und pAVK-Kranken bestimmt:

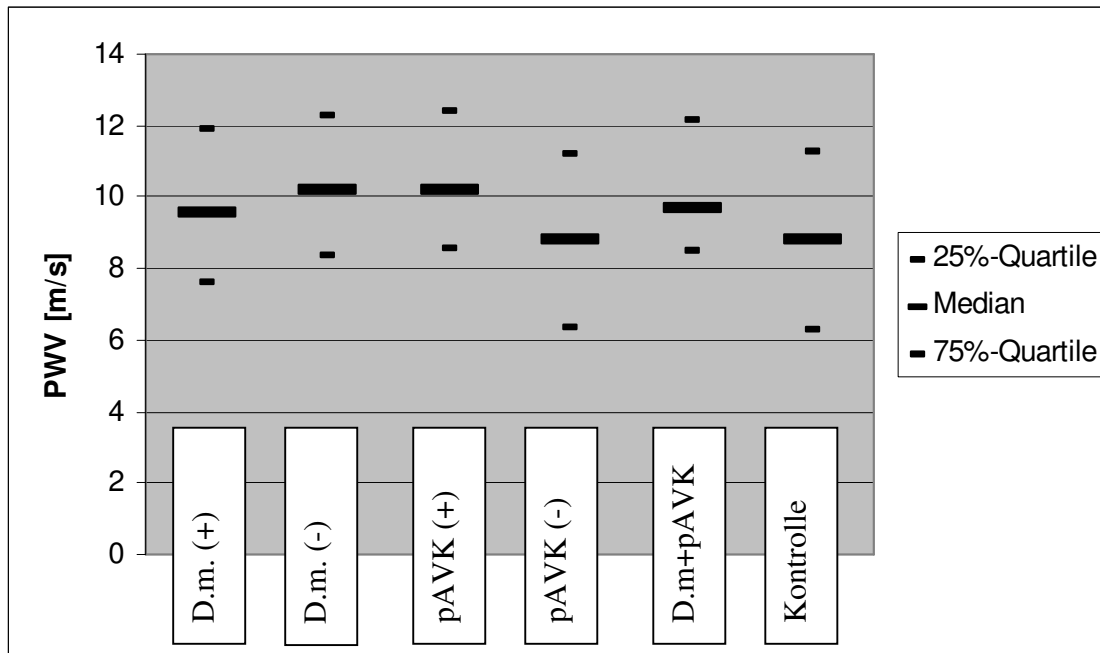


Abb. 12

Pulswellengeschwindigkeit bei Diabetes mellitus und pAVK

In Abhängigkeit vom Erkrankungsstatus bezüglich Diabetes mellitus und pAVK werden die Lagemaße für die Pulswellengeschwindigkeit aufgeführt (s. Abb. 12). Der Median der Pulswellengeschwindigkeit ist bei den untersuchten Patienten am geringsten, wenn keine periphere arterielle Verschlusskrankheit vorliegt.

5.4.1 Pulswellengeschwindigkeit bei Diabetes mellitus

Die Pulswellengeschwindigkeit wurde anhand unterschiedlicher Kriterien eines Diabetes mellitus betrachtet:

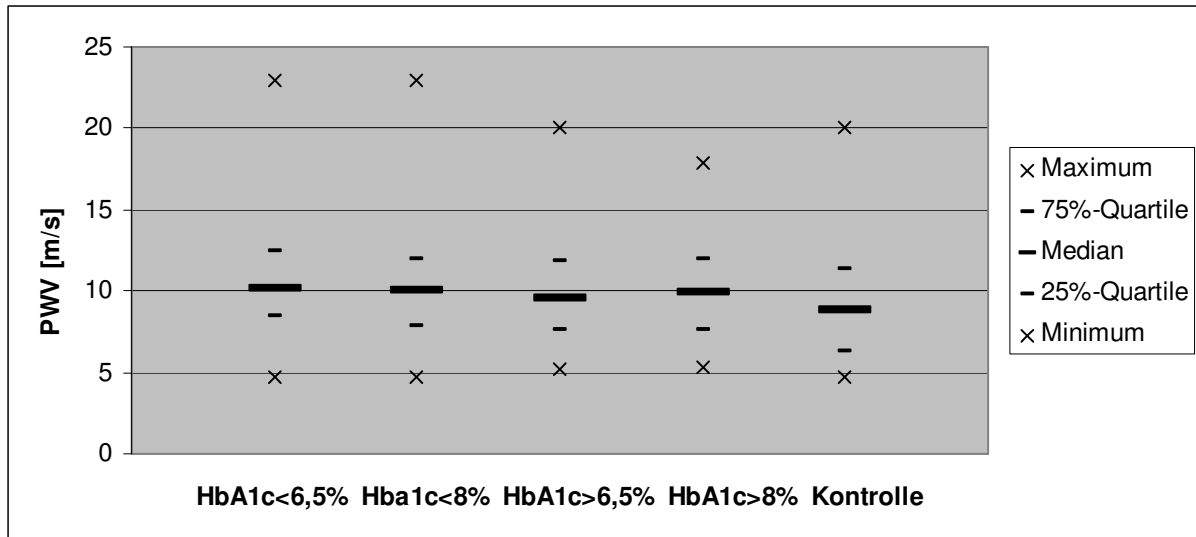


Abb. 13

Pulswellengeschwindigkeit und Blutzuckereinstellung

Der HbA_{1c}-Wert wird zur Beurteilung der Stoffwechsellage eingesetzt und es können Grenzwerte definiert werden. Die Abbildung 13 lässt keine Unterschiede bei der Pulswellengeschwindigkeit in Abhängigkeit vom HbA_{1c} (cut off 6,5 % bzw. 8 %) erkennen, ist aber bei den Nichtdiabetikern (Kontrolle) im Median niedriger.

Neben neu diagnostizierten Diabetikern waren Patienten mit einer **Diabetesdauer** von über 20 Jahren vertreten. Erst bei einer langjährigen Erkrankungsdauer von über 10 Jahren war ein Trend zu gesteigerten Pulswellengeschwindigkeiten zu sehen.

Keinen Einfluss auf die Pulswellengeschwindigkeit hatte die **Therapieform des Diabetes mellitus**. Eingeschlossene Patienten wurden sowohl diätetisch als auch mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin behandelt und bei einigen war die Stoffwechselstörung neu entdeckt.

Sowohl in der Gruppe der Diabetiker als auch der Nicht-Diabetiker finden sich Individuen, die an einer kardio-cerebralen Durchblutungsstörung leiden oder diesbezüglich unauffällig waren:

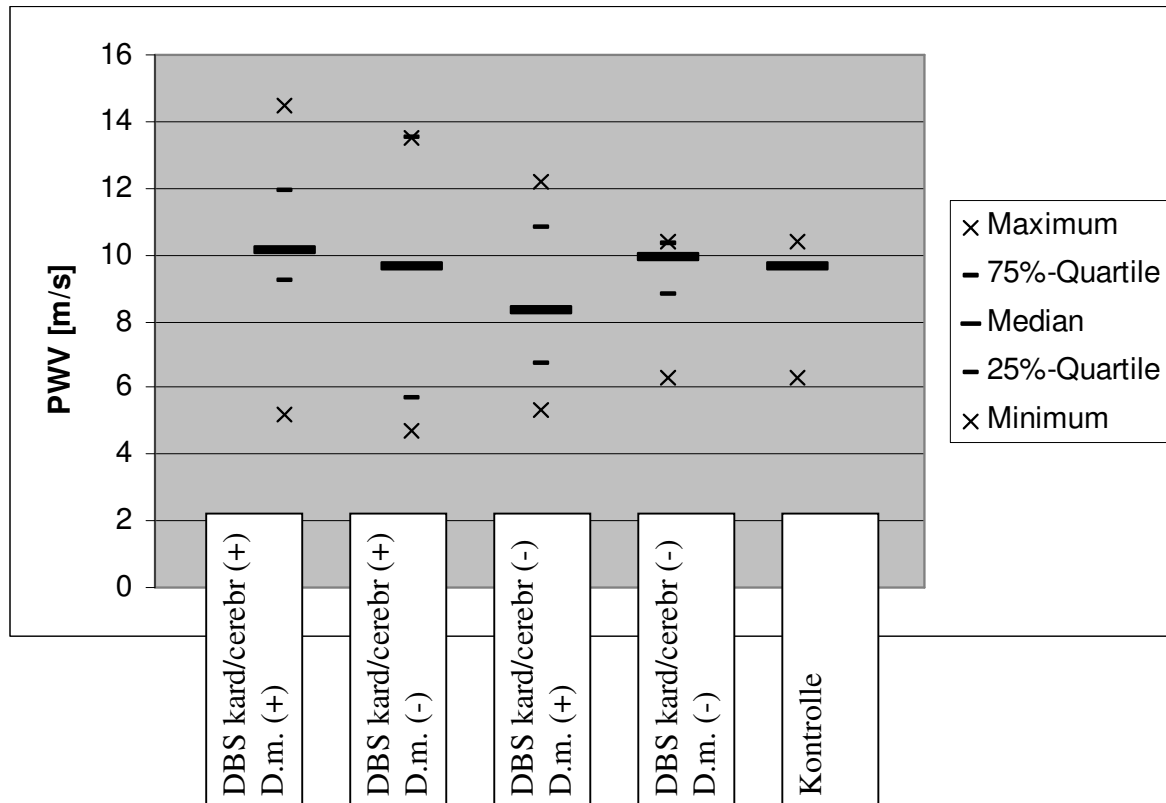


Abb. 14

Pulswellengeschwindigkeit bei Diabetes mellitus und kardiovaskulären Erkrankungen

In Abbildung 14 sind Pulswellengeschwindigkeiten bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern aufgetragen, wenn diese zugleich an einer kardialen und/oder cerebralen Durchblutungsstörung erkrankt bzw. gesund sind. Als Kontrolle wurden nur 3 Patienten gefunden, die weder an cerebralen, kardialen oder peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen noch an einem Diabetes mellitus litten. Beim Diabetiker führt die Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung offenbar zu deutlich höheren Pulswellengeschwindigkeiten.

5.4.2 Knöchel-Arm-Druckindex

Der Knöchel-Arm-Druckindex (Ankle brachial-Index; ABI) wird in der Diagnostik einer peripheren Makroangiopathie eingesetzt:

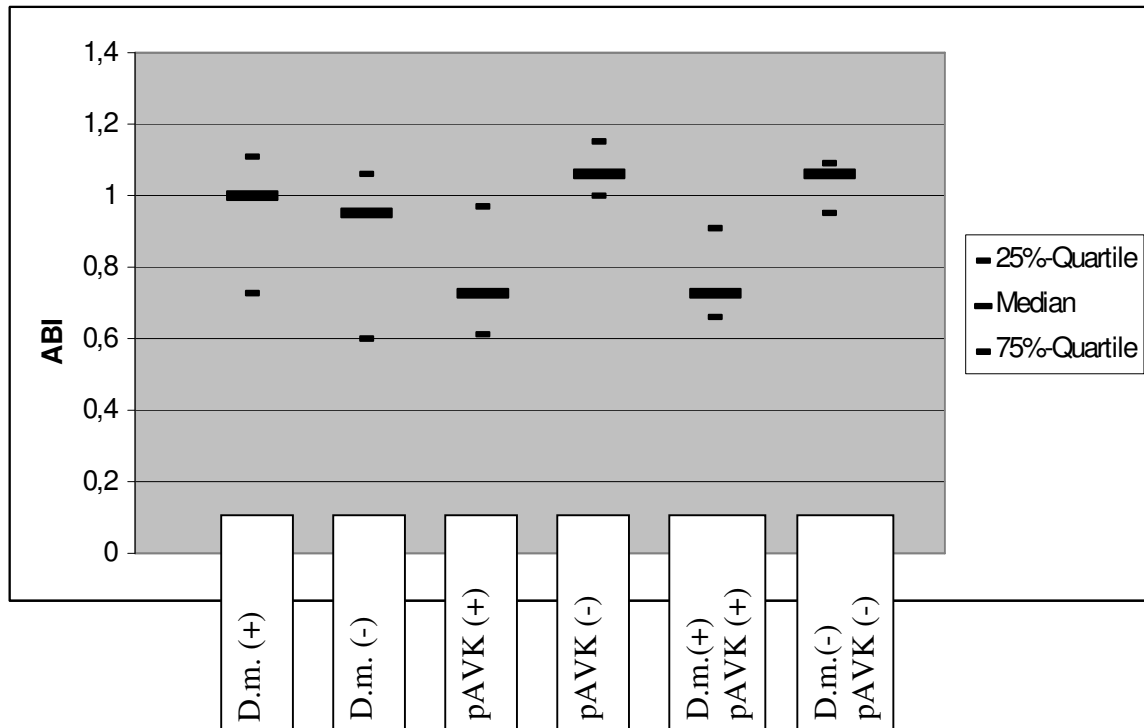


Abb. 15

Knöchel-Arm-Druckindex bei pAVK und Diabetes mellitus

Wie Abbildung 15 deutlich macht, liegt bei den Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit der Knöchel-Arm-Druckindex am niedrigsten und umgekehrt. Ein Einfluss des Diabetes mellitus ist kaum sichtbar.

5.4.3 Pulswellengeschwindigkeit bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Die Pulswellengeschwindigkeit wurde hinsichtlich verschiedener Schweregrade der pAVK dargestellt:

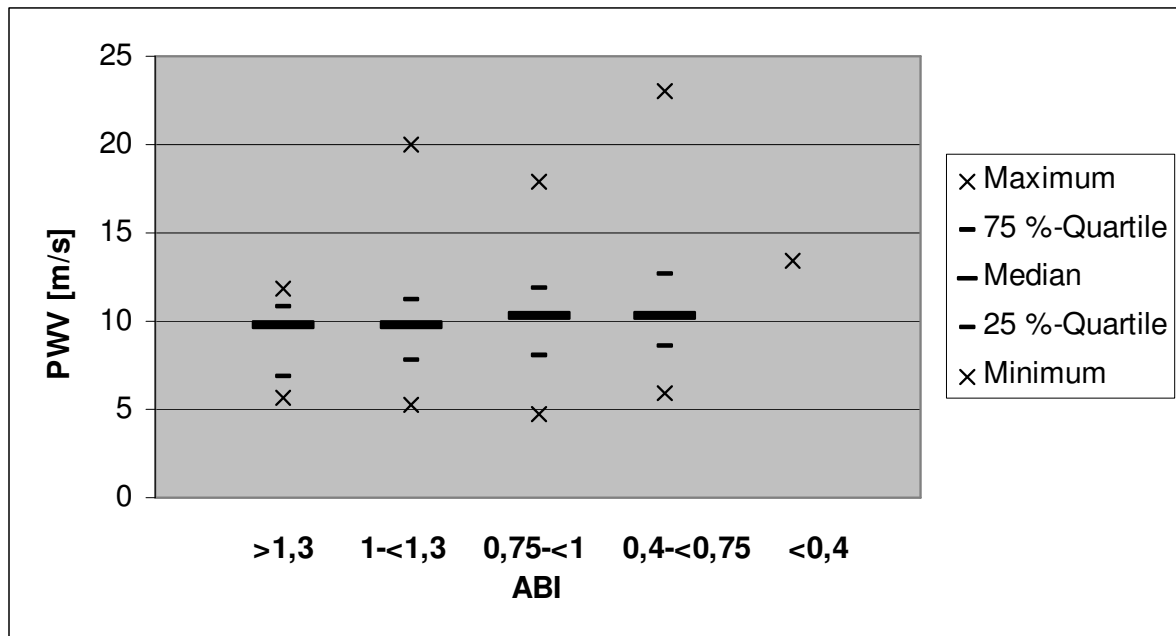


Abb. 16

Pulswellengeschwindigkeit bei unterschiedlichen Schweregraden der pAVK

Der Knöchel-Arm-Druckindex (ABI) kann zur Graduierung der pAVK eingesetzt werden: normaler Knöchelarteriendruck (ABI 1 bis < 1,3), Schweregrad II a (ABI 0,75 bis < 1), Schweregrad II b (ABI 0,4 bis < 0,75), Schweregrad III/IV (ABI < 0,4) und bei ABI > 1,3 Hinweis auf eine Mediasklerose. Für den Schweregrad III/IV fand sich nur ein einzelner Patient. Die Pulswellengeschwindigkeit variiert in den einzelnen Schweregraden der pAVK nicht (s. Abb. 16).

Bei den pAVK-Kranken und auch bei den Patienten ohne pAVK finden sich Individuen, die an einer kardio-cerebralen Durchblutungsstörung leiden oder diesbezüglich unauffällig waren:

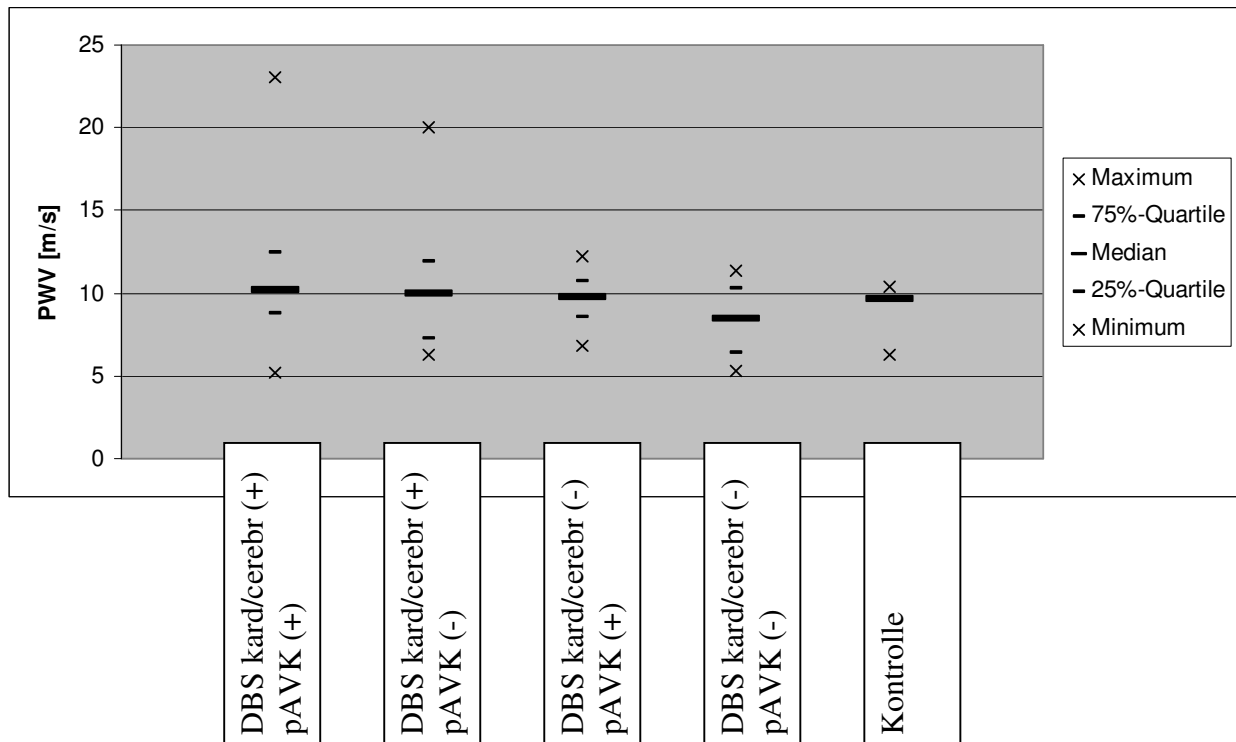


Abb. 17

Pulswellengeschwindigkeit bei pAVK und kardiovaskulären Erkrankungen

Die Pulswellengeschwindigkeit wurde bei Patienten mit und ohne pAVK gemessen, die im kardialen und cerebralen Stromgebiet mindestens eine bzw. keine vaskuläre Erkrankungsmanifestation aufwiesen. In Abbildung 17 können zum Vergleich als Kontrolle nur 3 Patienten herangezogen werden, die weder an cerebralen, kardialen oder peripheren arteriellen Gefäßerkrankungen noch an einem Diabetes mellitus litten. Patienten mit pAVK- und kardiovaskulären Erkrankungsmanifestationen weisen ähnliche Pulswellengeschwindigkeiten auf.

5.5 Pulswellengeschwindigkeit bei kardiovaskulären Risikofaktoren

Bei den Patienten wurde der Status hinsichtlich bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren erhoben.

Die Beziehung zwischen **Körpergewicht** und Pulswellengeschwindigkeit wurde anhand des Body mass-Index mit einem cut off von 25 in Normal- und Übergewichtige unterteilt. Beim **Nikotinkonsum** wurde in Raucher (einschließlich ehemalige Raucher) und Nichtraucher unterschieden. Bezüglich des **Lipidstoffwechsels** wurde das Serum-Cholesterin bestimmt und ein Grenzwert von 5,2 mmol/l angenommen. Für alle drei genannten Parameter ließ sich kein relevanter Unterschied bei den Lagemaßen für die Pulswellengeschwindigkeit in den Untergruppen ausmachen.

Die Pulswellengeschwindigkeit wurde bei Hypertonikern und Blutdruckgesunden gemessen:

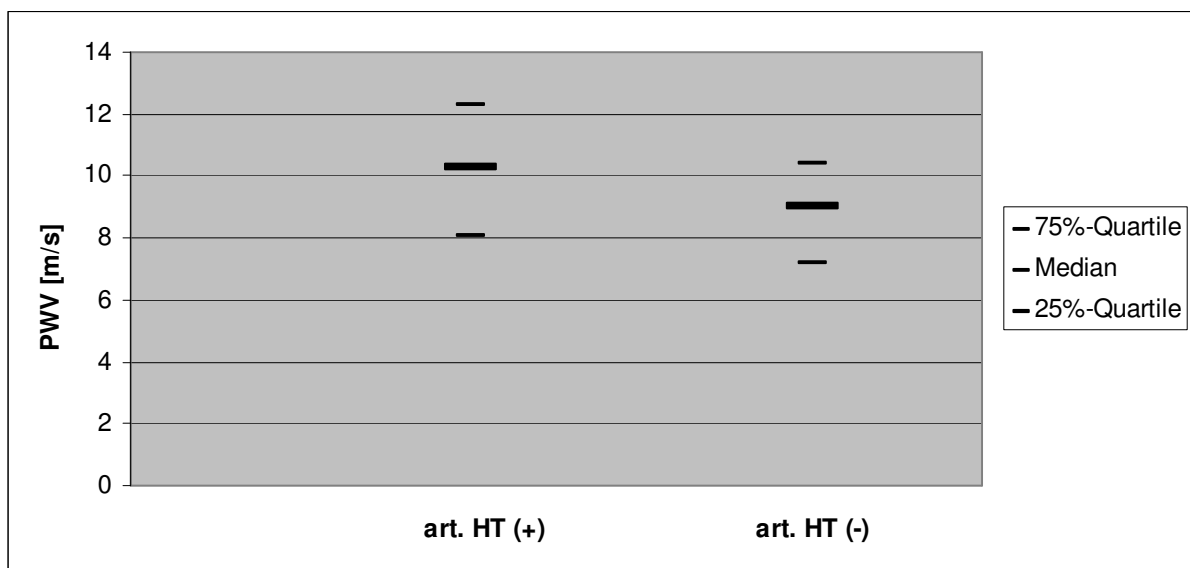


Abb. 18

Pulswellengeschwindigkeit und arterielle Hypertonie

Die Patienten ohne hypertensive Erkrankung wiesen niedrigere Pulswellengeschwindigkeiten auf (s. Abb. 18).

6 Diskussion

6.1 Untersuchtes Patientengut und eingesetzte Methoden

6.1.1 Charakterisierung des Patientengutes

Die Untersuchungen wurden an einer Klinik für Innere Medizin und Geriatrie durchgeführt. Die überwiegende Anzahl der Patienten stand im höheren Lebensalter zwischen 71 bis 90 Jahren. Bereits dadurch bedingt war eine höhere Pulswellengeschwindigkeit zu erwarten. Beim älteren Menschen mit eintretendem Verlust der Gefäßelastizität sind Werte zwischen 10 und 14 m/s evaluiert (Nürnberger et al. 2003).

Die durchschnittliche Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei über 75jährigen Patienten beträgt circa 20 %. Neuere Daten weisen auf eine Diabetesprävalenz zwischen 16 und 23 % bei über 65-jährigen Menschen in Deutschland hin. In Pflegeheimen liegt die Häufigkeit in der Regel knapp über 25 % (Hader, Gräf-Gruß 2008). Bei den Diabetikern tritt 3- bis 5-mal häufiger eine symptomatische pAVK auf (Standl et al. 1996). Im Vergleich zu vorab genannten Daten der Gesamtbevölkerung bestand ein höherer Anteil an pAVK-Patienten (61,8 %; n=47 / 76) und an Diabetikern (67,1 %; n=51 / 76).

Eine Geschlechtsabhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit ist in der Literatur nicht benannt und in den eigenen Daten ebenfalls nicht nachzuweisen, so dass im Weiteren keine geschlechtsspezifische Betrachtung erfolgte.

Die vorliegende Arbeit kann keine Aussage über Verteilungen der untersuchten Parameter in der Gesamtbevölkerung machen. Sie charakterisiert ein internistisch-geriatriisches Patientengut in einem Krankenhaus der Grundversorgung. In dieser speziellen Patientengruppe sind Co- und Multimorbiditäten zu erwarten. Die unter diesen Praxisbedingungen erhobenen Parameter können mit gesicherten Kenntnissen aus der Literatur verglichen werden.

6.1.2 Aortale Pulswellengeschwindigkeit

Problematisch bei der Bestimmung der aortalen oder zentralen Pulswellengeschwindigkeit ist, dass sich die Pulsquelle in der Arteria subclavia/carotis und in der Arteria femoralis in entgegengesetzte Richtungen fortbewegt. Bei der Bestimmung der Distanz und der Berechnung wird vereinfacht von einer von der Subclavia zur Femoralis gerichteten Pulsquelle ausgegangen. Der hieraus entstehende Messfehler kann durch eine möglichst aortenbogennahe Ableitung minimiert werden.

Schwierigkeiten können sich bei der genauen Bestimmung der Wegstrecke und in der präzisen Zeiterfassung ergeben. Transkutane Messungen können nur eine ungefähre Schätzung abgeben und die Zeitabfassung über visuell abgegriffene Parameter ist v. a. interindividuellen Schwankungen ausgesetzt. Die Ungenauigkeiten bei der transcutanen Wegmessung mussten in Kauf genommen werden. Die Schwankungen in der Zeiterfassung wurden durch die jeweils zehnmahlige Bestimmung und Mittelung der Pulswellenlaufzeit minimiert.

6.1.3 Intima-Media-Dicke-Grenzwert

In der vorliegenden Untersuchung wurde als Annäherung an einen zu definierenden Grenzwert der Intima-Media-Dicke für die untersuchte Population ein theoretisches Modell in Anlehnung an die Aussagen von Howard et al. (1993) genutzt. Sie fanden in einem Bevölkerungsquerschnitt bei 45jährigen einen Intima-Media-Dicke-Wert um 0,6 mm (0,4 – 0,8 mm zwischen 5. und 95. Perzentile). Die Progression in der allgemeinen Population betrug ungefähr 0,01 mm pro Jahr. Bei einem durchschnittlichen Alter von 73 Jahren würde sich unter Annahme der genannten Normal- und Progressionswerte ein rein theoretischer Intima-Media-Dicke-Grenzwert von 0,88 mm ergeben. Dieser wird vereinfacht zur Diskrimination zwischen normal und pathologisch festgelegt. Eine weitere Stratifizierung ist auf Grund der geringen Untersuchungszahlen und der Inhomogenität in den Einflussfaktoren nicht praktikabel.

6.1.4 Statistische Methoden

Die Auswertung ist unter Berücksichtigung des Datenniveaus auf rein deskriptive Analysen limitiert. Diese Methoden charakterisieren das untersuchte Patientengut ausreichend für die erhobene klinische Situation.

Auf Grund der zeitlich nur punktuell erhobenen Daten, dem im eigenen Datenmaterial fehlenden Vergleichsstandard als Bezugsgröße, der bekannten multifaktoriellen Beeinflussbarkeit und der kleinen Fallzahl sind weiterführende statistische Aussagen nicht zu treffen.

Zur Bewertung erfolgt der Bezug auf Daten und Erkenntnisse aus der vorliegenden Literatur. Als Lagemaße werden Median und Quartile angegeben. Durch Ergänzung der jeweiligen minimalen und maximalen Werte des Merkmals wird die Variabilität dargestellt. Eine Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen war bei nicht sicher symmetrisch verteilten Merkmal (Pulswellengeschwindigkeit) am vorliegenden Datenmaterial nicht sinnvoll.

Auf die Berechnung von Signifikanzniveaus wird verzichtet. Die wahrscheinliche Korrektheit der Daten erweitert die Aussagen auf Grund der kleinen Fallzahl nicht relevant.

6.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und Pulswellengeschwindigkeit

Nach Zahlen des statistischen Bundesamtes waren im Jahr 2007 in Deutschland 43,4 % aller Todesfälle durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht (DESTATIS 2008). In den industrialisierten Ländern sind 40 bis 50 % aller Krankenhauseinweisungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen.

Im eigenen Patientenkollektiv wiesen mehr als drei Viertel der Fälle kardiale und/oder cerebrale Durchblutungsstörungen auf. Dies ist der Selektion in einer internistisch-geriatrischen Klinik mit älteren und multimorbiden Patienten zu schulden. Bei immerhin fast einem Viertel der Patienten war keine kardiovaskuläre Erkrankung manifest. In dieser Gruppe ist die Bestimmung von Risikomarkern für atherogene Erkrankungen besonders wünschenswert, um präventiv vorgehen zu können.

Die Pulswellengeschwindigkeit als etablierter Parameter für die Gefäßsteifigkeit gilt als Risikomarker für atherosklerotische Erkrankungen. Bei den eigenen Patienten war der Median der Pulswellengeschwindigkeit in der Gruppe ohne Durchblutungsstörungen der herz-

und hirnversorgenden Gefäße am niedrigsten. Alle Patientengruppen mit einer kardiovaskulären Erkrankung wiesen einen höheren Wert auf.

Als funktioneller vaskulärer Risikoindikator ist die Pulswellengeschwindigkeit nicht von kausaler sondern von prognostischer Bedeutung.

6.3 Intima-Media-Dicke

6.3.1 Intima-Media-Dicke und Pulswellengeschwindigkeit

Die Progression der Intima-Media-Dicke über das normale Altersmaß hinaus gilt als früher Indikator einer generalisierten (vor allem kardialen) arteriosklerotischen Erkrankung. Dies geht über die Assoziation zu den allgemein anerkannten vaskulären Risikofaktoren hinaus. In großen klinischen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Intima-Media-Dicke und kardiovaskulären Ereignissen wie Schlaganfall und Herzinfarkt gefunden.

Die Intima-Media-Dicke ist ein prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Sowohl das Herzinfarkt- als auch das Schlaganfallrisiko erhöht sich bei verbreiterem Intima-Media-Komplex.

Die Intima-Media-Dicke erfasst strukturelle Veränderungen und gilt als früher Indikator einer generalisierten Arteriosklerose. Die Pulswellengeschwindigkeit bildet die arterielle Gefäßsteifigkeit als funktionelle Frühveränderung einer Arteriosklerose ab. Es besteht eine enge Beziehung zwischen morphologischen Gefäßwandveränderungen und funktionellen Eigenschaften im Sinne eines arteriellen Elastizitätsverlustes.

In der eigenen Untersuchung war das Auftreten kardialer und cerebraler Durchblutungsstörungen bei einer Intima-Media-Dicke über 0,88 mm häufiger als bei Werten unter 0,88 mm. Bei höheren Intima-Media-Dicke-Werten waren gesteigerte Pulswellengeschwindigkeiten messbar. Diese Assoziation zwischen höheren Intima-Media-Dicke-Werten und erhöhten Pulswellengeschwindigkeiten spricht für eine ähnlich gute Aussagefähigkeit dieser beiden Parameter bezüglich arterieller Frühveränderungen mit Risiko für kardiale und cerebrale Durchblutungsstörungen. Unterstützt wird dies durch Längsschnittstudien von Blacher et al. (1999), in denen initial als „gefäßgesund“ beurteilte Probanden mit höherer Pulswellengeschwindigkeit ein gesteigertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen.

6.3.2 Intima-Media-Dicke bei Diabetes mellitus und pAVK

Folsom et al. (1994) beschrieben unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse, Nikotinkonsum und Body mass-Index einen um 0,08 mm verbreiterten Intima-Media-Komplex bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern, wobei schon hyperglykämische Blutzuckerwerte ohne manifesten Diabetes mellitus mit einer um 0,02 mm höheren Intima-Media-Dicke zu Buche schlugen. Nach Yamasaki et al. (1994) fand sich bei insulinpflichtigen Diabetikern ein um 0,08 – 0,16 mm erhöhter Wert.

In der vorliegenden Untersuchung waren bei den Diabetikern ebenfalls höhere Intima-Media-Dicke-Werte zu messen. Es besteht in dieser Patientengruppe ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Beim untersuchten Patientenkollektiv fanden sich bei den pAVK-Kranken verbreiterte Intima-Media-Komplexe. Dies erklärt sich durch die große Schnittmenge der Patienten mit sowohl kardiovaskulären als auch peripherer atherosklerotischen Erkrankung. Klinische Manifestationen einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit weisen auf das Vorliegen einer arteriellen Systemerkrankung mit ernster Prognose hin (Podhaisky 2003). In der für Deutschland repräsentativen getABI-Studie ist die allgemeine Sterblichkeit der pAVK-Patienten verdreifacht, die kardiovaskuläre Sterblichkeit ist sogar um das Vierfache erhöht. Die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Vorliegen eines Diabetes mellitus wird mit 26,3 % sowie mit 30,3 % bei cerebrovaskulären Erkrankungen und 27,2 % bei koronarer Herzkrankheit angegeben.

6.4 Diabetes mellitus und periphere arterielle Verschlusskrankheit

Der Diabetiker ist hochgradig gefährdet, an vaskulären Ereignissen zu Tode zu kommen und das Risiko erhöht sich bei manifester peripherer arterieller Verschlusskrankheit. In der Auswertung der getABI-Studie ist die Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beim Diabetiker sehr hoch. Für den manifest an pAVK Erkrankten sind die Haupttodesursachen im kardiovaskulären Bereich führend (koronare Herzkrankheit 55 %, cerebrovaskuläre Ereignisse 11%, andere vaskuläre Ursachen 10 %). Die alleinige aktuelle Beurteilung der peripheren Durchblutungssituation ist unzureichend im Hinblick auf Risikostratifizierung und Prävention.

In der vorliegenden Studie fand sich eine überdurchschnittlich hohe Morbidität bezüglich Diabetes mellitus und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Es litten 39,5 % sowohl an

einem Diabetes mellitus als auch an einer pAVK. Der Diabetes mellitus ist ein etablierter kardiovaskulärer Risikofaktor. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist gehäuft mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. In der Gruppe mit beiden Erkrankungen wiesen ausnahmslos alle Patienten eine cerebrale und/oder kardiale Durchblutungsstörung auf. Bei den reinen Diabetikern fand sich noch ein relativ hoher Anteil (52,4 %) ohne klinische Manifestation, bei den reinen pAVK-Kranken überwogen hingegen die Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung. Die Patienten ohne klinische Manifestation und mit gegebener Risikokonstellation stellen das Klientel für präventive Maßnahmen.

Die Pulswellengeschwindigkeit war bei den Patienten ohne pAVK am niedrigsten. Bei allen Patientengruppen mit einer kardiovaskulären Erkrankung und tendenziell bei den langjährigen Diabetikern finden sich höhere Pulswellengeschwindigkeiten.

Die Abwesenheit beider Erkrankungen und isoliert der peripherer arterieller Verschlusskrankheit führt zu niedrigeren Werten. Vermutlich hängt dies mit der anteilmäßig höheren kardiovaskulären Gesundheit in diesen Patientengruppen zusammen.

6.4.1 Pulswellengeschwindigkeit bei Diabetes mellitus

Signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden sind mittels der Pulswellengeschwindigkeit nachzuweisen (Georgi 1980). Beim Typ I-Diabetiker ohne fassbare Mikro- und Makroangiopathie sind als Zeichen des arteriellen Elastizitätsverlustes verkürzte Pulswellenlaufzeiten nachweisbar. Dies geht über die alters- und blutdruckabhängige Zunahme der Pulsengeschwindigkeit hinaus (Jones et al. 1997). In Untersuchungen ergab sich eine höhere Arteriensteifheit auch beim NIDDM-Diabetiker. Erklärbar ist dies durch die nicht-enzymatische Glykosilierung der Matrixproteine infolge chronischer Hyperglykämie, die Akkumulation von AGE-Produkten führt zu vermehrt steifen Gefäßen (Chappey et al. 1997). Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein Marker für arteriellen Elastizitätsverlust. Eine klinische Korrelation hierzu konnten Airaksinen et al. 1993 zeigen. Pulswellengeschwindigkeitsmessungen bei Patienten vor koronarchirurgischen Eingriffen ergaben eine höhere aortale Steifheit bei Diabetikern als bei Nicht-Diabetikern. In den während des chirurgischen Eingriffes gewonnenem Biopsiematerial aus der Aorta der Diabetiker fand sich eine positive Korrelation zwischen der Kollagenfluoreszenz als Marker für AGE-Produkte und der zentralen Pulswellengeschwindigkeit. Die

Pulswellengeschwindigkeit bietet sich also als Marker für diabetische Gefäßveränderungen an.

Bei den eigenen Patienten wirkte sich der Erkrankungsstatus bezüglich eines Diabetes mellitus nicht so stark auf die Pulswellengeschwindigkeit aus, wie das Vorliegen einer pAVK oder einer manifesten cerebralen oder kardialen Durchblutungsstörung. Die von Onishi et al. (2003) gemessenen höheren Pulswellengeschwindigkeiten bereits bei gestörter Glucosetoleranz bezog sich nur auf gefäßgesunde Patienten insbesondere mit Ausschluss einer pAVK.

Anhand der pathologischen Vorgänge war innerhalb der Gruppe der Diabetiker eine Inhomogenität der Pulswellengeschwindigkeit zu erwarten gewesen. Langjährige Diabetiker mit einer Erkrankungsdauer von mehr als 10 Jahren hatten einen höheren Median der Pulswellengeschwindigkeit.

Die Blutzuckereinstellung gemessen an den HbA_{1c}-Werten konnte keinen wesentlichen Unterschied diskriminieren. Wahrscheinlich ist der damit abgebildete Zeitraum der Stoffwechselsituation zu kurz. Als Grenzwerte wurde zum einen ein HbA_{1c} von 6,5 % nach den Leitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft betrachtet und zum anderen der von Jensen-Urstad et al. (1996) herausgearbeitete Wert von 8 %. Sie hatten erst bei diesem cut off relevante Veränderungen der Gefäßsteifigkeit gefunden. Ebenfalls ohne Einfluss sind die eingesetzten Therapieverfahren. Die Pulswellengeschwindigkeit wies bei Diät, oralen Antidiabetika oder Insulininjektionen im Trend keinen Unterschied auf. Für neuere orale Antidiabetika wie das Pioglitazon können allerdings unabhängig vom HbA_{1c}-Wert senkende Effekte auf Gefäßsteifigkeitsparameter nachgewiesen werden (Nakamura et al. 2004). In der Stockholmer Interventionsstudie zum IDDM erbrachte ein intensiviertes Insulinregime im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie bessere HbA_{1c}-Werte. Anhand der Pulswellengeschwindigkeit wurden eine geringere Arteriensteifigkeit und verminderte pathologische strukturelle Veränderungen geschlussfolgert (Jensen-Urstad et al. 1996). In bestimmten Populationen lassen sich also aus Pulswellengeschwindigkeits-Messungen therapeutische Konsequenzen ableiten. Grundlage ist der nachgewiesene Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus als atherogenem Risikofaktor und der Pulswellengeschwindigkeit als Marker für Gefäßsteifigkeit sowie Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Bei Diagnosestellung haben 40-50 % der Typ II-Diabetiker bereits vaskuläre Komorbiditäten und umgekehrt findet sich bei einem Großteil der Patienten mit koronarer Herzkrankheit zumindest eine gestörte Glukosetoleranz.

Ob manifeste cerebrale und kardiale Durchblutungsstörungen isoliert oder zusammen vorliegen, führte bei den untersuchten Patienten zu keinem wesentlichen Unterschied bei den Werten der Pulswellengeschwindigkeit. Das Fehlen von kardiovaskulären Erkrankungen trotz Vorliegen eines Diabetes mellitus ergab die niedrigsten Pulswellengeschwindigkeiten. Das Merkmal „cerebrale und kardiale Durchblutungsstörung“ hatte folglich einen starken Einfluss auf die Pulswellengeschwindigkeit. Die Ergebnisse der Kontrollgruppe sind schwierig einzuordnen, es wären die niedrigsten Pulswellengeschwindigkeiten zu erwarten gewesen. Möglicherweise ist dies Folge der kleinen Fallzahl oder der in der Kontrolle enthaltenen pAVK-Kranken. Das durch die Pulswellengeschwindigkeit identifizierte pathologische Merkmal ist das der verminderten Arterienelastizität. Auch eine Atherosklerose ohne Diabetes mellitus geht mit einer Gefäßstarre einher.

6.4.2 Knöchel-Arm-Druckindex

Diehm et al. (2005) sehen den Knöchel-Arm-Druckindex als aussagekräftigen Marker für die generalisierte Arteriosklerose, auch wenn diese noch nicht symptomatisch ist. Frühstrukturelle Veränderungen werden jedoch nicht erfasst. Es kann eine Aussage zu der Stärke der vaskulären Gefährdung des Patienten über die Risikofaktorenkonstellation hinaus gemacht werden. Es finden sich die niedrigsten Knöchel-Arm-Druckindizes bei manifester peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Die Pulswellengeschwindigkeit ist vor allem bei frühstrukturellen Veränderungen im Rahmen einer diabetischen oder arteriosklerotischen Makroangiopathie zu finden. Bei Bestimmung der zentralen Pulswellengeschwindigkeit kann zudem ein relativ großer Abschnitt des arteriellen Gefäßsystems unter Einbeziehung der meist primär von arteriosklerotischen Veränderungen betroffenen Aorta (Blacher et al. 1999) beurteilt werden.

Bei den eigenen Patienten war festzustellen, dass bei bereits manifester peripherer Atherosklerose eine schweregradabhängige Abnahme des Knöchel-Arm-Druckindex nicht mit einem weiteren aortalen Elastizitätsverlust einhergeht. Beide Parameter erfassen offenbar unterschiedliche pathologische Gefäßveränderungen.

6.4.3 Pulswellengeschwindigkeit bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Bei den eigenen Patienten wurde eine im Trend höher liegende Pulswellengeschwindigkeit bei klinisch manifester kardialer Durchblutungsstörung gesehen. Matsushima et al. (2004) untersuchten nichtinvasive Parameter bei koronarangiographisch verifizierter koronarer Herzkrankheit. Die Intima-Media-Dicke in der Carotis stellte sich als stärkster Prädiktor heraus. Die Pulswellengeschwindigkeit korrelierte ebenfalls positiv. Für den Knöchel-Arm-Druckindex bestand kein signifikanter Zusammenhang. Bei Kasliwal et al. (2004) korreliert die Intima-Media-Dicke und die brachial ankle-Pulswellengeschwindigkeit (baPWV) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung signifikant. Von Sakuragi et al. (2005) wurde die baPWV als Index für die arterielle Gefäßstarre verwendet. Diese war bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit signifikant höher als bei Patienten ohne koronare Herzerkrankung. Bei Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und/oder Durchblutungsstörungen der herz- und hirnersorgenden Gefäße wurden höhere Pulswellengeschwindigkeiten als bei Patienten ohne periphere oder kardiovaskuläre atherosklerotische Erkrankung gemessen.

6.5 Pulswellengeschwindigkeit bei kardiovaskulären Risikofaktoren

Guerin et al. (2001) untersuchten die Änderung der zentralen Pulswellengeschwindigkeit unter antihypertensiver Therapie als Prädiktor für die kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Sterblichkeit bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz. Der Effekt war unabhängig vom eingesetzten Antihypertensivum (ACE-Hemmer, Kalziumantagonist, Beta-Blocker). Die Pulswellengeschwindigkeit bestätigte sich als einfache und reproduzierbare Messung für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse, bei terminaler Niereninsuffizienz zusätzlich für die Gesamtsterblichkeit. Im Hinblick auf das Verhältnis zwischen unter Medikation erreichter Blutdrucksenkung und der Pulswellengeschwindigkeit ließ sich zeigen, dass nicht jede Blutdrucksenkung mit einer verminderten Pulswellengeschwindigkeit einherging. Dies belegt die Aussagefähigkeit der Pulswellengeschwindigkeit für fortschreitende, irreversible Gefäßveränderungen. Diese sind offenbar beim Hypertoniker evident. Dies konnte bei den eigenen Werten anhand erhöhter Pulswellengeschwindigkeiten beim Blutdruckkranken nachvollzogen werden. Umgekehrt ist die arterielle Hypertonie ein gängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.

6.6 Pulswellengeschwindigkeit als Marker für kardiovaskuläre Mortalität

Über die Aussagefähigkeit der Pulswellengeschwindigkeit als Marker für frühe arteriosklerotische Veränderungen und demzufolge für kardiovaskuläre Erkrankungsmanifestationen hinaus gehen Blacher et al. (1999) mit dem Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Überleben. Sie sehen einen Zusammenhang zwischen erhöhter Pulswellengeschwindigkeit und linksventrikulärer Masse (London et al. 1990) sowie erhöhter Mortalität. Aus pathophysiologischer Sicht kommt es durch die Kalzifizierung der Media (Arteriosklerose) im weiteren Verlauf zu einem Verlust der Windkesselfunktion der arteriellen Strombahn und damit zu einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit, einer Erhöhung des Pulsdrucks, einer verstärkten linksventrikulären Nachlast und einer Zunahme der linksventrikulären Hypertrophie. Der myokardiale Sauerstoffverbrauch steigt an, die myokardiale Perfusion ist beeinträchtigt – mit den entsprechenden deletären Folgen.

Bei den untersuchten Patienten sind höhere Pulswellengeschwindigkeiten mit dem Vorliegen von manifesten kardialen und cerebralen Durchblutungsstörungen assoziiert.

Da keine Reevaluation durchgeführt wurde, kann die prädiktive Funktion an den eigenen Daten nicht nachvollzogen werden. Aus vorliegenden longitudinalen Studien kann der unabhängige prädiktive Wert der Pulswellengeschwindigkeit für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität belegt werden.

Bei Arterioskleroseverdacht sollte nicht nur nach manifesten atherosklerotischen Veränderungen gefahndet werden. Zur Beurteilung der kardiovaskulären Gefährdung sollte neben Risikoscores eine Methode zur Beurteilung frühstruktureller Veränderungen eingesetzt werden.

Im Einzelfall kann unter Berücksichtigung der komplexen Morbidität und der hohen interindividuellen Variabilität von funktionellen vaskulären Parametern vor allem eine Verlaufsbeurteilung zur Modifikation oder besser zur Elimination atherogener Risikofaktoren führen. Anstrebenswert ist die Verhinderung einer Krankheitsmanifestation oder bei bereits vorliegender Erkrankung die Progressionshemmung.

7 Schlussfolgerungen

Im untersuchten internistisch-geriatrischen Krankengut waren erwartungsgemäß Diabetiker und pAVK-Patienten häufig vertreten. Bei der Mehrzahl von ihnen bestanden bereits Zeichen der systemischen Atherosklerose. Langzeitdiabetiker und Patienten mit Atherosklerose-Manifestationen waren durch einen aortalen Elastizitätsverlust gekennzeichnet.

Intima-Media-Dicke und Pulswellengeschwindigkeit werden als prädiktive Faktoren für kardio-vaskuläre Ereignisse angesehen. Die Intima-Media-Dicke erfasst strukturelle Veränderungen und gilt als früher Indikator einer generalisierten Arteriosklerose. Die Pulswellengeschwindigkeit bildet als funktioneller Parameter die arterielle Gefäßsteifigkeit ab. Bei arterieller Gefäßwandverdickung konnten wir in unserem Patientengut höhere aortale Pulswellengeschwindigkeiten messen.

Ein verminderter Knöchel-Arm-Druckindex gilt als Marker einer generalisierten Arteriosklerose. Zum peripheren systolischen Druckabfall kommt es jedoch erst bei hämodynamisch relevanter Lumeneinengung, d.h. in der Regel nach längerer asymptomatischer Krankheitsdauer. Unter diesem Aspekt wird verständlich, weshalb über den pathologischen Ausfall der Pulswellengeschwindigkeit bei pAVK-Patienten hinaus eine weitere Abhängigkeit vom Schweregrad nicht beobachtet wurde.

Patienten mit klinisch manifester Atherosklerose im koronaren wie zerebralen Stromgebiet wiesen erhöhte Pulswellengeschwindigkeiten auf. Fortgeschrittene Krankheitsstadien gingen hier sehr wahrscheinlich mit einer Aortensklerose einher.

Da eine Verlaufsbeurteilung in unserer Studie nicht erfolgte, kann zur prädiktiven Bedeutung pathologischer Messwerte im Einzelfall nicht Stellung genommen werden. An der Bewertung einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit als unabhängigem Risikoindikator für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität besteht jedoch kein Zweifel.

Etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren korrelieren mit der Pulswellengeschwindigkeit. Bei den eigenen Patienten wurde dies bei den Hypertonikern sichtbar. Längsschnitt-

untersuchungen ergaben, dass Gefäßsteifigkeitsparameter den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren in ihrem prädiktiven Wert überlegen sind.

Die Pulswellengeschwindigkeit, ein funktioneller Parameter, kann als Brückenglied zwischen atherogenem Risikofaktorenprofil und klinischer Krankheitsmanifestation angesehen werden. Die Pulswellengeschwindigkeit spiegelt die Summe des Einwirkens aller atherogenen Risikofaktoren über die Zeit, d. h. die individuelle vaskuläre Vulnerabilität wider. Gefäßveränderungen können bereits in funktionellen Vor- und Frühstadien erfasst werden. Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit erscheint daher in kardiovaskulären Hochrisikokollektiven, wie bei Diabetikern oder pAVK-Kranken, besonders sinnvoll.

Aus der komplexen Risikostratifizierung sind Konsequenzen bezüglich Art und Intensität therapeutischer und präventiver Maßnahmen abzuleiten. Ziele sind Progressionshemmung und Inhibition kardio- und cerebrovaskulärer Ereignisse.

Als Funktionsparameter zeigt die Pulswellengeschwindigkeit eine relativ große interindividuelle Variabilität. In Kenntnis der Ausgangswerte sind intraindividuelle Verlaufsuntersuchungen möglich. Zudem zeichnet sich diese nichtinvasive Methode durch eine gute klinische Anwendbarkeit aus. Die aortale Pulswellengeschwindigkeit gilt als „Goldstandard“ der nichtinvasiven Gefäßsteifigkeits-Messung. Deshalb ist ihr in künftigen Studien ein gebührender Stellenwert einzuräumen.

8 Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Todesursachen spielen bei Diabetikern und Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit die dominierende Rolle. Der klinischen Früherkennung inzipienter struktureller und funktioneller Gefäßveränderungen ist deshalb große Bedeutung beizumessen. Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit gilt als „Goldstandard“ der nichtinvasiven Gefäßsteifigkeitsuntersuchung. Sie hat einen hohen Stellenwert als Parameter der kardiovaskulären Risikoprädiktion.

In vorliegender Untersuchung wurden bei 76 internistisch-geriatrischen Patienten unter Berücksichtigung atherogener Risikofaktoren und klinischer Atherosklerosemanifestationen dopplersonographische Messungen der aortalen Pulswellengeschwindigkeit durchgeführt. Erwartungsgemäß ließen sich bei Diabetikern, Hypertonikern, im fortgeschrittenen Lebensalter und bei Vorliegen kardio- und cerebrovaskulärer Atherosklerosemanifestationen erhöhte aortale Geschwindigkeits-Messwerte erheben. Über dies hinaus gingen die pathologische Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und ein reduzierter Knöchel-Arm-Index bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit ebenfalls mit einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit einher. Eine weiterführende Differenzierung konnte bei relativ kleinem Stichprobenumfang angesichts der Streuung und multifaktoriellen Beeinflussbarkeit der Messwerte nicht erfolgen.

Der hohe prädiktive Wert von Gefäßsteifigkeitsparametern, der über dem traditioneller Risikofaktoren liegt, ist gesichert. Die Pulswellengeschwindigkeit sollte daher im Rahmen einer erweiterten Risikostratifizierung bei Ableitung antiatherosklerotischer progressionshemmender Maßnahmen, insbesondere bei Hochrisikopatienten, Berücksichtigung finden. Von Vorteil ist des Weiteren die Nichtinvasivität und nahezu ubiquitäre Verfügbarkeit der sonographischen Methodik, die bei Einhaltung standardisierter Untersuchungsbedingungen gut reproduzierbare Ergebnisse liefert.

Literaturverzeichnis

1. Airaksinen KEJ, Salmela PI, Linnaluoto MK et al.: Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res* 27 (1993) 942-945
2. Blacher J, Asmar R, Djane S et al.: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33 (1999) 1111-1117
3. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al.: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99 (1999) 2434 – 2439
4. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al.: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 39 (2002) 10-15
5. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP et al.: Advanced glycosylation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 27 (1997) 97-108
6. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al.: Aortic pulse wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 106 (2002) 2085-2090
7. Deutsches Statistisches Bundesamt: Destatis web site: <http://www.destatis.de>
8. Diehm C, Darius H, Pittrow D et al.: Knöchel-Arm-Index. Ein wegweisender Risikomarker für die hausärztliche Praxis. *Dtsch Arztebl* 102 (2005) A2310-A2313
9. Folsom AR, Eckfeld JH, Weitzmann S et al.: Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus , fasting glucose and insulin, body size , and physical activity. *Stroke* 25 (1994) 66-73
10. Georgi W: Zur Alteration des Gefäßsystems bei jugendlichen insulinpflichtigen Diabetikern. Dissertation MLU Halle, 1980, S. 13, 38, 62.
11. Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al.: Impact of Aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 103 (2001) 987-992
12. Hader C, Gräf-Gruß R: Diabetes mellitus im Alter. *Diabetologie* 3 Suppl. 2 (2008) 186-190
13. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L et al.: The role of carotid intima media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 128 (1998) 262-269
14. Howard G, Sharrett AR, Heiss G et al.: Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 24 (1993) 1297-1304

15. Jensen-Urstad KJ, Reichard PG, Rosfors JS et al.: Early atherosclerosis is retarded by improved long-term blood glucose control in patients with IDDM. *Diabetes* 45 (1996) 1253-1258
16. Jones BA, Sidawy AN, Lo Gerfo FW: Diabetic vascular disease. In: Sidawy AN, Sumpio BE, De Palma RG (ed): *The basic science of vascular disease*. Futura Publ Comp, Armonk, New York, 1997, S. 441-456
17. Kasliwal RR, Bansal M, Bhargava K et al.: Carotid intima-media thickness and brachial-ankle pulse wave velocity in Patients with and without coronary arterydisease. *Indian Heart J* 56 (2004) 117-122
18. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker Boudier HA et al.: Short- and long-term-effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 22 (1993) 1881-1886
19. Lanne T, Stale H, Bengtsson D: Noninvasive measurement of diameter changes in the distal abdominal aorta in man. *Ultrasound Med Biol* 19 (1992) 451-457
20. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R et al.: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37 (2001) 1236-1241
21. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 27 (2006) 2588-2605
22. Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P et al.: Non-invasive assessment of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Lancet* 350 suppl I (1997) 14-19
23. London GM, Marchais SJ, Safar ME et al.: Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 37 (1990) 137 - 142
24. Ludwig M, von Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M et al.: Intima-Media-Dicke der Karotisarterien: Früher Indikator für Arteriosklerose und therapeutischer Endpunkt. *Ultraschall in Med* 24 (2003) 162-174
25. Matsushima Y, Kawano H, Koide Y et al.: Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. *Clin Cardiol* 27 (2004) 629-634
26. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofmann A et al.: Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam study. *Circulation* 113 (2006) 657-663

27. Meaume S, Benetos A, Henry OF et al.: Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001) 2046-2050
28. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y et al.: Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism* 53 (2004) 1382-1386
29. Nawroth PP, Bierhaus A, Isermann B et al.: Glykierung von Proteinen – das Konzept der Advanced Glycation End Products (AGE-RAGE). In: Federlin K (Hrsg): *Pathophysiologie diabetischer Folgeerkrankungen*. Hoechst, 1998, S. 144-151
30. Nürnberger J, Kribben A, Philipp T et al.: Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz* 32 (2007) 379-386
31. Nürnberger J, Opazo Saez A, Dammer S et al.: Left ventricular ejection time: A potential determinant of pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hypertens* 21 (2003) 2125-2132
32. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S et al.: Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 26 (2003) 437-440
33. O'Leary DH, Polack JF, Kronmal RA et al.: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 340 (1999) 14-22
34. Opazo Saez AM, Mitchell A, Philipp T et al.: Arterial stiffness: a potential therapeutic target to reduce cardiovascular mortality. *Curr Hypertens Rev* 2 (2006) 97-102
35. Orchard TJ, Strandness DE: Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report of an international workshop sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation* 88 (1993) 819-828
36. O'Rourke M: Arterial stiffness, systolic blood pressure and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 15 (1990) 339-347
37. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ: Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 51 (2001) 507-522
38. Podhaisky H: Die arterielle Verschlusskrankheit als Markererkrankung kardiovaskulärer Ereignisse – Konsequenzen für die Praxis. *Z Spektr Diabet* 2 (2003) 11-17
39. Podhaisky H: Periphere Gefäßdiagnostik bei Diabetikern in der Praxis des Hausarztes. *Journal Med* 9 (2001)

40. Rösen P, Rösen R: Zelluläre Mechanismen der Makroangiopathie im Diabetes mellitus: Pathophysiologische Konzepte. In: Federlin K (Hrsg): Pathophysiologie diabetischer Folgeerkrankungen. Hoechst, 1998, S. 76-85
41. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362 (1993) 801-809
42. Ross R: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340 (2) (1999) 115-126
43. Saijo Y, Yoshioka E, Fukui T et al.: Metabolic syndrome, C-reactive protein and increased arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res* 29 (2006) 589-596
44. Sakuragi S, Iwasaki J, Tokunaga N et al.: Aortic Stiffness is an independent predictor of left ventricular function in patients with coronary heart disease. *Cardiology* 103 (2005) 107-112
45. Salonen JT, Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscl Thromb* 11 (1991) 1245-1249
46. Scherbaum WA, Kiess W (Hrsg.): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Diabetes (2004) AWMF-Reg.-Nr. 057/003
47. Schleicher E: Pathobiochemie der Makro-, Mikro- und Neuropathie. In: Schatz H (Hrsg): Diabetologie kompakt. Blackwell, Berlin, Wien, 2001, S. 195-203
48. Shoji T, Emoto M, Shinohara K et al.: Diabetes mellitus, aortic stiffness and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 12 (2001) 2117-2124
49. Standl E, Mandler G, Zimmermann R et al.: Zur Amputationshäufigkeit von Diabetikern in Deutschland. *Diabetes und Stoffwechsel* 5 (1996) 26
50. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C et al.: Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 95 (1997) 31-38
51. Sutton-Tyrell K, Najjar SS, Boudreau RM et al.: Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 111 (2005) 3384-3390
52. Totomoukouo J, Achimastos A, Asmar RG et al.: Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J* 112 (1986) 136-140
53. Van Popele NM: Causes and consequences of arterial stiffness – An epidemiological approach. Dissertation, Erasmus Universiteit Rotterdam, 2000, S. 9-18

54. Westerbacka J, Uosokainen A, Makimattila S et al.: Insulin-induced decrease in large artery stiffness is impaired in uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Hypertension* 35 (2000) 1043-1048
55. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijlmans DF et al.: Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *Q J Med* 93 (2000) 441-448
56. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR et al.: Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolaemia. *J Am Coll Cardiol* 39 (2002) 1005-1011
57. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C et al.: Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113 (2006) 664-670
58. Yamasaki Y, Kawamori R, Matsushima H et al.: Atherosclerosis in carotid artery of young IDDM patients monitored by ultrasound high-resolution B-mode-imaging. *Diabetes* 43 (1994) 634-639

Thesen

1. Zur kardiovaskulären Risikostratifizierung stehen moderne nichtinvasive Methoden der Gefäßdiagnostik zur Verfügung. Die Pulswellengeschwindigkeit, ein früher funktioneller Parameter und Risikoindikator der Atherosklerose, kann dopplersonographisch gemessen werden.
2. Die kardiovaskuläre Mortalität ist eng mit der arteriellen Gefäßsteifigkeit, dem Elastizitätsverlust von Aorta und großen elastischen Arterien verknüpft.
3. Eine erhöhte zentrale aortale Pulswellengeschwindigkeit wird im Alter, bei Patienten mit atherogenen Risikofaktoren und klinischen Atherosklerosemanifestationen beobachtet.
4. Pulswellengeschwindigkeits-Messungen wurden in definierten Patientengruppen einer internistisch-geriatrischen Klinik vorgenommen. Dabei ging es in einer vergleichenden Analyse der Messwerte um die prinzipielle messmethodische Erfassbarkeit und das Ausmaß der festzustellenden Abweichungen.
5. Diabetiker und Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wiesen neben einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit in der Mehrzahl bereits Zeichen der systemischen kardio- und cerebrovaskulären Atherosklerose-Manifestation auf.
6. Die niedrigsten Messwerte der Pulswellengeschwindigkeit wurden in den Kollektiven der gefäß- und stoffwechselgesunden geriatrischen Patienten registriert.
7. Die Zunahme der Intima-Media-Dicke, gemessen mit der B-Bild-Sonographie im Bereich der Arteria carotis communis, war mit einem Anstieg der zentralen Pulswellengeschwindigkeit assoziiert.
8. Bei pAVK-Patienten war die Pulswellengeschwindigkeit erhöht. Eine schweregradabhängige Abnahme des Knöchel-Arm-Druckindex ging jedoch nicht mit einem weiteren aortalen Elastizitätsverlust einher.

9. Pulswellengeschwindigkeit und Intima-Media-Dicke gelten als Marker für frühe arteriosklerotische Veränderungen. Der Knöchel-Arm-Druckindex fällt jedoch erst bei fortgeschrittenen Gefäßveränderungen von hämodynamischer Relevanz pathologisch aus.
10. Gefäßsteifigkeitsparameter, wie die Pulswellengeschwindigkeit, haben einen hohen prädiktiven Wert für das kardiovaskuläre Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.
11. Angesichts der großen Variabilität sind allein aus einem Messwert im Einzelfall keine eingreifenden Maßnahmen abzuleiten. Weitere Risikofaktoren und –indikatoren sind in die Risikostratifizierung einzubeziehen.
12. Die Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit ist eine nichtinvasive und gut praktikable Methode. Doppler- und Duplex-sonographische Verfahren stehen als Standardmethoden der Gefäßdiagnostik ohnehin ubiquitär zur Verfügung.
13. Die Wertigkeit der Messmethoden zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit und deren prädiktive Aussagekraft sollten im Hinblick auf ihren Einsatz in der klinischen Praxis in weiteren Studien evaluiert werden.

Lebenslauf

Name: Annedore Giese

Geboren: 23.09.1974 in Halle/Saale

Konfession: römisch-katholisch

Anschrift: Fuhneweg 7, 06122 Halle/Saale

Schulbildung: Gymnasium mit differenzierter Kursstufe
03.07.1993 Reifezeugnis (Abitur)

Studium: 01.10.1993 - 31.03.1994
Psychologie an der Universität Leipzig

15.09.1994 - 19.10.2000
Medizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
19.10.2000 Staatsexamen mit der Gesamtnote -gut-

Beruf: 01.12.2000 - 31.05.2002
ÄiP in der Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Dessau
und in der Medizinischen Klinik des Städtischen Klinikums Gütersloh

03.06.2002
Approbation als Ärztin

01.07.2002 - 30.06.2005
Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin und Geriatrie des
Diakonissenkrankenhauses Dessau gGmbH

01.07.2005 – 16.05.2007
Assistenzärztin in der Klinik für Innere Medizin II des
Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH

16.05.2007
Prüfung und Anerkennung als Fachärztin für Innere Medizin

Seit 17.05.2007
Internistin in der Klinik für Innere Medizin II des
Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH
- Weiterbildung im Schwerpunkt Pneumologie und Beatmungsmedizin

23.09.2008
Prüfung und Anerkennung der Zusatzbezeichnung Palliativmedizin

Halle, den 20.11.2008

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.

Annedore Giese

Danksagung

Herrn Dr. med. Michael Meisel, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin und Geriatrie des Diakonissenkrankenhauses Dessau gGmbH, danke ich ganz herzlich für die Unterstützung bei der Entwicklung des Themas, der Umsetzung der Untersuchungen in der Klinik und für die Beratung in fachlichen Fragen sowie für das unermüdliche Mutmachen.

Meinem Betreuer an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle, Herrn Prof. Dr. med. Hubert Podhaisky, Leiter des Schwerpunktes Angiologie, danke ich für die engagierte Beratung und konstruktive Unterstützung bei der wissenschaftlichen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit sehr herzlich.

Ebenso möchte ich an dieser Stelle meinen jetzigen Kollegen der Klinik für Innere Medizin II des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dörlau unter der Leitung von Chefarzt PD Dr. med. Wolfgang Schütte und meinen Freunden für manchen guten Rat und für die moralische Begleitung danken.