

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



**Prädiktive Marker der systemischen Atheroskleroseprogression  
bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit**

H a b i l i t a t i o n  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Dr. med. habil.

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

von Dr. med. Bettina-Maria Taute  
geboren am 05.04.1958 in Halle/S.

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. H. Podhaisky / Halle/S.
2. Prof. Dr. med. Prof. h.c. G. Rudofsky / Essen
3. Prof. Dr. med. U. Hoffmann / München

Tag der Verteidigung: 24. Mai 2005

**urn:nbn:de:gbv:3-000008605**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000008605>]

### Referat und bibliographische Beschreibung

**Hintergrund:** Die hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) auf die ausgeprägte Generalisationstendenz des atherosklerotischen Prozesses, die systemische Atheroskleroseprogression, zurückzuführen. Früherkennung, frühzeitige Risikoprädiktion mit nachfolgender risikoadaptierter Prävention und kausal orientierter Therapie sind die Voraussetzungen zur Verbesserung der Prognose.

**Zielsetzung:** Das Ziel vorliegender Untersuchungen war es, die Risikostratifizierung für Patienten mit symptomatischer PAVK durch Bewertung neuer und etablierter Indikatoren und Prädiktoren einer systemischen Atheroskleroseprogression zu verbessern.

**Patienten und Methodik:** Bei 1207 Patienten mit symptomatischer PAVK erfolgte eine multilokuläre quantitative nichtinvasive und indikationsadaptiert invasive Charakterisierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit. Als Indikatoren bzw. Prädiktoren einer systemischen Atheroskleroseprogression wurde ein Spektrum klinischer, vaskulärer, genetischer und biohumoraler Parameter ausgewählt. Die Bewertung der Parameter erfolgte bei Patienten mit initial isolierter PAVK in einer 24-monatigen Verlaufsbeobachtung mit Erfassung der lokalen und systemischen Progression sowie durch vergleichende Untersuchungen bei Patienten mit isolierter PAVK und Patienten mit zusätzlicher systemischer Atherosklerosemanifestation.

**Wesentliche Ergebnisse:** Neben dem tibiobrachialen Druckquotienten, dem wichtigsten prognostischen Indikator bei PAVK, konnte eine Hyperhomozysteinämie als entscheidender prädiktiver Marker einer systemischen Progression identifiziert werden. Proximale oder kombinierte Lokalisationstypen, Risikofaktorenkombinationen mit Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Hyperlipoproteinämie, eine Mikroalbuminurie und ein höheres Alter besitzen prädiktive Bedeutung für die systemische Progression. Dem Deletionspolymorphismus des ACE-Gens und der bereits im Frühstadium der PAVK erhöhten IMT konnte keine wesentliche prädiktive Relevanz für eine systemische Progression beigemessen werden. Die Zusammenführung der prädiktiven Marker für eine systemische Atheroskleroseprogression mündete in einen multivariablen Risikoscore, der im Rahmen der Risikostratifizierung eine Graduierung in Risikobereiche gestattet.

**Schlussfolgerungen:** Multivariable Risikostratifizierung ermöglicht die Identifikation des Höchstisikokollektivs für eine frühzeitige Generalisation der Atherosklerose bei PAVK. Konsequenzen sind Entwicklung und Etablierung klinischer und präventiver Strategien für die jeweiligen Risikobereiche sowie geeigneter nicht-invasiver diagnostischer Methoden zur Effizienzkontrolle der Prävention.

Taute, Bettina-Maria: Prädiktive Marker der systemischen Atheroskleroseprogression bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.  
Halle, Univ., Med. Fak., Habil., 86 Seiten, 2004

### Inhaltsverzeichnis

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 1     | Einleitung .....  | 3  |
| 1.1   | Epidemiologische Aspekte .....  | 3  |
| 1.2   | Prädiktive Marker einer systemischen Atheroskleroseprogression .....  | 4  |
| 1.2.1 | Auswahl von Kategorien und Einzelparametern .....   | 4  |
| 1.2.2 | Klassisches Risikoprofil.....   | 5  |
| 1.2.3 | Vaskuläre Indikatoren.....  | 5  |
| 1.2.4 | Genetische Prädiktoren.....   | 6  |
| 1.2.5 | Biohumorale Parameter .....   | 7  |
| 1.3   | Fragestellung.....  | 8  |
| 2     | Methodik .....  | 10 |
| 2.1   | Objektivierung und Quantifizierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit.....                                | 10 |
| 2.1.1 | Klinische Charakterisierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit.....                                       | 10 |
| 2.1.2 | Apparative nichtinvasive und invasive Charakterisierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit .....          | 10 |
| 2.1.3 | Definition einer lokalen und systemischen Atheroskleroseprogression .....                                     | 12 |
| 2.2   | Lokale und systemische Atheroskleroseprogression bei Patienten mit initial isolierter PAVK .....              | 13 |
| 2.3   | Prädiktive Marker einer systemischen Atheroskleroseprogression .....  | 13 |
| 2.3.1 | Klassisches Risikoprofil, Schweregrad und Lokalisationstyp der PAVK .....                                     | 13 |
| 2.3.3 | I/D-Polymorphismus des ACE-Gens bei isolierter PAVK .....   | 14 |
| 2.3.4 | Homozystein bei symptomatischer PAVK .....  | 15 |
| 2.4   | Multivariabler Risikoscore.....   | 15 |
| 3     | Ergebnisse.....   | 16 |
| 3.1   | Lokale und systemische Atheroskleroseprogression bei initial isolierter PAVK .....                            | 16 |
| 3.2   | Indikatoren und Prädiktoren der systemischen Atheroskleroseprogression bei symptomatischer PAVK.....          | 17 |
| 3.2.1 | Klinisches Risikoprofil, postmenopausaler Status und Lokalisationstyp der PAVK .....                          | 17 |
| 3.2.2 | Schweregrad der PAVK .....  | 18 |
| 3.2.3 | Maximale Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (mIMT).....   | 19 |
| 3.2.4 | ACE-Gen Polymorphismus .....  | 21 |
| 3.2.5 | Gesamt-Homozystein im Plasma (tHcy) .....   | 21 |
| 3.2.6 | Mikroalbuminurie .....  | 22 |
| 3.3   | Multivariabler Risikoscore zur Beurteilung des systemischen Progressionsrisikos bei symptomatischer PAVK..... | 23 |

## Inhaltsverzeichnis

---

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 4   | Diskussion .....  | 26 |
| 4.1 | Systemische Atheroskleroseprogression .....   | 26 |
| 4.2 | Prädiktive Marker der systemischen Atheroskleroseprogression .....  | 27 |
| 4.3 | Multivariable Risikostratifizierung .....   | 30 |
| 4.4 | Schlussfolgerungen .....  | 31 |
| 5   | Zusammenfassung .....   | 33 |
| 6   | Literaturverzeichnis .....  | 34 |
| 7   | Originalarbeiten .....  | 41 |
| 7.1 | Cardiovascular risk assessment in arteriosclerotic peripheral arterial disease .....  | 41 |
| 7.2 | Hyperhomocysteinemia: marker of systemic atherosclerosis in peripheral arterial disease .....   | 49 |
| 7.3 | Common carotid intima -media thickness in peripheral arterial disease.....  | 56 |
| 7.4 | Angiotensin - converting enzyme gene insertion / deletion polymorphism and peripheral arterial occlusive disease .....  | 61 |
| 7.5 | Progression of atherosclerosis in patients with peripheral arterial disease as function of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism ..... | 67 |
| 7.6 | Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and carotid artery wall thickness in patients with peripheral arterial occlusive disease.....    | 76 |
| 8   | Thesen .....  | 85 |

Lebenslauf

Erklärung

Danksagung

### Verzeichnis der Abkürzungen

|       |   |
|-------|---|
| ABPI  | Ankle-Brachial Blood Pressure Index<br>Synonym: Tibiobrachialer Druckquotient |
| ACE   | Angiotensin- Converting-Enzyme  |
| CLI   | Kritische Extremitätenischämie  |
| CVD   | Zerebrovaskuläre Atherosklerose   |
| cw    | continuous wave   |
| DD    | Deletionspolymorphismus des ACE-Gens  |
| II    | Insertionspolymorphismus des ACE-Gens   |
| Hcy   | Homozystein   |
| KHK   | Koronare Herzkrankheit  |
| IMT   | Intima-Media-Dicke der A. carotis communis                                    |
| MA    | Mikroalbuminurie  |
| MIC   | Milde Claudicatio intermittens  |
| mIMT  | maximale Intima-Media-Dicke der A. carotis communis                           |
| PAVK  | Periphere arterielle Verschlusskrankheit                                      |
| RAS   | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System   |
| PAI-1 | Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1   |
| PM    | Polymorphismus  |
| SIC   | Schwere Claudicatio intermittens  |
| TBPI  | Toe Brachial Blood Pressure Index<br>Synonym: Digitobrachialer Druckquotient  |
| tHcy  | Gesamt-Homozystein  |

## 1 Einleitung

Der Begriff Atherosklerose subsumiert ein breites Spektrum subklinischer und klinischer Phänotypen der atherosklerotischen Gefäßkrankheit. So gehören funktionelle Veränderungen des Endothels oder frühe morphologische Umstrukturierungen wie die Zunahme der Gefäßwanddicke und die Plaqueentstehung gleichfalls zum erfassbaren Erscheinungsbild wie klinisch manifeste Krankheitsbilder mit akuter oder chronischer Minderperfusion von Organen oder Organsystemen. Diese Phänotypen der Atherosklerose repräsentieren unterschiedliche Stadien in der Pathogenese der Erkrankung. Die besondere Problematik von manifester Atherosklerose bzw. Atherothrombose besteht in hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten, deren sozioökonomische Implikationen die hoch industrialisierten Nationen der Welt betreffen. Die Todesursachenstatistiken dieser Staaten werden von den kardiovaskulären Erkrankungen angeführt.

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) zählt zu den häufigsten klinischen Manifestationen der atherosklerotischen Gefäßkrankheit. Ihr limitierendes und lebensverkürzendes Potenzial begründet sich in der hohen Generalisationstendenz der Atherosklerose – der systemischen Progression – mit insbesondere der koronaren und zerebrovaskulären Komorbidität und -mortalität, die eine individuelle Risikostratifizierung mit Identifizierung von Hochrisikopatienten und eine adaptierte Prävention und Therapie erfordert.

### 1.1 Epidemiologische Aspekte

Angaben zur Prävalenz der PAVK stützen sich vorwiegend auf Studien, die im Nordeuropäischen Raum und in Nordamerika in den drei letzten Jahrzehnten durchgeführt wurden. Insgesamt kann man gegenwärtig von etwa 27 Millionen Betroffenen in Europa und Nordamerika ausgehen, wobei der überwiegende Teil mit etwa 16,5 Millionen asymptomatisch ist. [2, 17]. In Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, der gewählten Studienpopulation inklusive ihrer ethnischen Zugehörigkeit und den zur Detektion der PAVK genutzten Methoden, kann man von einer durchschnittlichen Prävalenz von 2,5% bei unter 60-Jährigen, von 8,3% bei den 60-69-Jährigen und von 18,8% bei über 70-Jährigen ausgehen [19]. Die Prävalenzen für eine symptomatische PAVK bewegen sich zwischen 1,6-8,7% [6, 32, 48, 66, 91].

Jüngsten Untersuchungen in Deutschland folgend, liegt die Prävalenz der PAVK bei über 65-Jährigen, gesichert mittels tibiobrachialem Druckquotienten (ABPI), für Männer bei 19,8% und für Frauen bei 16,8%. Eine symptomatische PAVK (WHO/Rose-Fragebogen) bestand bei 3,6% der Männer und 2,3% der Frauen [25]. Die höchsten Prävalenzen detektierte die Nordamerikanische PARTNERS Studie mit 29% für eine asymptomatische bzw. 8,7% für eine symptomatische PAVK. Diese schloss jedoch Risikogruppen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und über 70-Jährige ein [44].

Eine bereits 1961 von Bloor vertretene Hypothese, dass eine bestehende Claudicatio intermittens die Lebenserwartung um etwa 10 Jahre reduziere, ist allgemein akzeptiert [4]. Die koronare und zerebrovaskuläre Komorbidität, d.h. die systemische Atherosklerose bestimmt den Krankheitsverlauf von Patienten mit PAVK [27]. Die 5-Jahres Mortalität bei Patienten mit Claudicatio intermittens wird mit ca. 30% ausgewiesen, wobei die Hälfte dieser Patienten einem koronaren Ereignis, ca. 13% einem zerebrovaskulären Ereignis und ca. 10% einem anderen vaskulären Ereignis erliegen. Zusätzlich ist mit einer bis zu 10%igen Rate non-fataler kardiovaskulärer Ereignisse zu rechnen. Hingegen ist die lokale Progression an den betroffenen Extremitäten als relativ benigne einzuschätzen, da 75% der Patienten auch nach 5 Jahren noch eine hämodynamisch kompensierte periphere Atherosklerose aufweisen [92]. Insgesamt gesehen, geben sowohl die hohen Prävalenzen der PAVK, vorrangig in den älteren Bevölkerungsgruppen, als auch die assoziierte systemische Prävalenz der Atherosklerose mit höchstem Risiko eines zukünftigen fatalen oder non-fatalen vaskulären Ereignisses Anlass für gezielte Untersuchungen zur Evaluation neuer prädiktiver Marker des Krankheitsverlaufs.

## 1.2 Prädiktive Marker einer systemischen Atheroskleroseprogression

### 1.2.1 Auswahl von Kategorien und Einzelparametern

Die Zuordnung eines Patienten zu einer nach bestimmten Kriterien definierten Risikogruppe erlaubt die approximative Abschätzung seiner Prognose. Risikoprädiktion orientiert sich dabei an einem Muster von Variablen, die sich allein und in ihrer Summe als risikoerhöhend auswirken. Für die vorliegenden Studien wurde ein Spektrum klinischer, vaskulärer, genetischer und biohumoraler Parameter ausgewählt, die Bedeutung für die Prädiktion des systemischen Progressionsrisikos bei PAVK haben können (Tab. 1).

Tab. 1 Auswahl der Kategorien und Einzelparameter für die Prädiktion des systemischen Progressionsrisikos bei PAVK

| Klassisches Risikoprofil   | Vaskuläre Indikatoren  | Genetische Prädiktoren   | Biohumorale Parameter  |
|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter</li> <li>- Geschlecht</li> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- arterielle Hypertonie</li> <li>- Hyperlipoproteinämie</li> <li>- Nikotin</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tibiobrachialer Druckquotient</li> <li>- Lokalisationstyp der PAVK</li> <li>- Intima-Media-Dicke der A. carotis communis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deletionspolymorphismus des ACE-Gens</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homozystein im Plasma</li> <li>- Albumin im Urin</li> </ul> |

### 1.2.2 Klassisches Risikoprofil

Die klassischen vaskulären Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie sowie das Lebensalter sind mit einer Atheroskleroseprogression in unterschiedlichem Ausmaß in den verschiedenen Regionen des Gefäßsystems assoziiert [33, 37, 104]. Insbesondere ihre Kumulation erhöht das Risiko von Progression und Mortalität [105].

Epidemiologische Studien zeigten, dass Prävalenz und Inzidenz der PAVK bei Frauen im höheren Lebensalter (> 65 Jahre) rapide ansteigen [25, 52]. Die typische Geschlechtsverteilung in repräsentativen Patientengruppen mit symptomatischer PAVK weist mit ca. 75% eine Dominanz des männlichen Geschlechts auf. Dies begründet sich u.a. in der ca. 5 Jahre früheren Manifestation der PAVK bei Männern [96] und den rasch zunehmenden kardiovaskulären Mortalitätsraten postmenopausaler Frauen mit einer um etwa 11% höheren KHK-Mortalität im Alter von 65 Jahren im Vergleich zu gleichaltrigen Männern [85]. Es kann erwartet werden, dass postmenopausale Frauen auch in Bezug auf eine systemische Progression bei PAVK Besonderheiten aufweisen, die eine individuelle Risikostratifizierung in dieser Patientengruppe erfordern.

### 1.2.3 Vaskuläre Indikatoren

#### Tibiobrachialer Druckquotient (ABPI)

Der tibiobrachiale Druckquotient beschreibt den hämodynamischen Schweregrad einer peripheren arteriellen Durchblutungsstörung. Bei PAVK kommt dem ABPI zusätzlich größte Bedeutung als Indikator der kardiovaskulären Mortalität zu [92]. Prospektive Studien demonstrierten, dass mit einer Reduktion des ABPI das Risiko eines fatalen oder non-fatalen koronaren und/oder zerebrovaskulären Ereignisses zunimmt [56, 64, 68, 72, 76]. Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass mit dem Absinken des ABPI das relative Mortalitätsrisiko steigt [65]. Die niedrigsten ABPI-Werte ( $\leq 0,4$ ) korrelieren mit dem klinischen Stadium der kritischen Extremitätenischämie (CLI), womit für diese Patienten die höchste Gefährdung ausgewiesen wird. Es folgt, dass der Schweregrad der PAVK immer Bestandteil einer Risikoprädiktion bei PAVK sein wird.

#### Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose

Der Lokalisation und Ausdehnung der peripheren Atherosklerose gebührt insofern große Aufmerksamkeit, als bei initialer Manifestation im aorto-iliacalen Gefäßbereich eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine systemische Progression besteht. Zudem zeigt ein ausgedehnter peripherer Gefäßbefall nicht nur den peripheren Mehrgefäßprozess an, sondern ist gleichzeitig Ausdruck der fortschreitenden Generalisation der Atherosklerose [20-22, 96].

### **Intima-Media Dicke (IMT)**

Als subklinisches und frühmorphologisches Korrelat der kombinierten Einwirkung multipler atherogener Risiken auf das Gefäßsystem, ist eine Verdickung der arteriellen Gefäßwand anzusehen. Eine große Zahl von Studien hat seit den wegweisenden Untersuchungen von Pignoli et al. [77] gezeigt, dass die sonographisch akkurat erfassbare Verdickung des Intima-Media-Komplexes der A. carotis communis nicht nur als Marker der generalisierten Atherosklerose, sondern auch als Indikator des kardiovaskulären Risikos gilt. Dies betrifft die koronare und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität gleichermaßen. Allgemein gilt, dass mit Zunahme der IMT auch das Risiko für Myokardinfarkt und zerebrovaskulären Insult steigt. [5, 13, 14, 40, 46, 75, 87]. Höchste Werte für die IMT finden sich bei Patienten mit PAVK [1, 9, 24, 90]. Es resultierte die Hypothese, dass auch bei manifester peripherer Atherosklerose die IMT ein graduiertes kardiovaskuläres Risiko anzeigt.

Die Prüfung von Faktoren, die eine mögliche Assoziation zur IMT besitzen, gestatten zusätzliche Hinweise auf potentielle Frühmarker der systemischen Progression. So ist anzunehmen, dass Variable mit einer Assoziation zur Intima-Media-Dicke bei PAVK von möglicherweise prognostischer Relevanz für den Gesamtprozess der systemischen Progression sein können.

#### **1.2.4 Genetische Prädiktoren**

##### **Angiotensin-Converting-Enzyme Gen Polymorphismus**

Durch die Entwicklung molekularer Technologien und analytischer Methoden wurde es in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmend möglich, genetische Komponenten des atherosklerotischen Prozesses zu detektieren und zu bewerten. Die Untersuchung einzelner Kandidatgene bzw. ihrer Polymorphismen (PM) soll dabei einen Beitrag zur Identifizierung eines spezifischen genetischen Musters leisten, welchem im Konzept der multifaktoriellen Ätiopathogenese der Atherosklerose die Bedeutung der endogenen Disposition zukommt. Im Mittelpunkt stehen gegenwärtig solche Gene, die vom physiologischen bzw. pathophysiologischen Verständnis her Modulatoren im Bereich des Endothels, des Gerinnungssystems, des Lipidstoffwechsels oder des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAS) sein können. Eines dieser Kandidatgene ist das Angiotensin Converting Enzyme - Gen (ACE-Gen), dessen PM 1990 identifiziert wurde [84]. Der Insertions-/Deletions-PM (I/D) des ACE-Gens ist sowohl mit der interindividuellen Variabilität der zirkulierenden ACE-Aktivität als auch mit der Höhe intrazellulärer ACE-Spiegel assoziiert. ACE katalysiert, als Schlüsselenzym im RAS, die Aktivierung des vasokonstriktorisch wirkenden und proliferationsstimulierenden Angiotensin II und inhibiert das vasodilatatorisch aktive Peptid Bradykinin. Es wird angenommen, dass ein durch den Deletions-PM des ACE-Gens vermitteltes Überangebot an Angiotensin II

zur endothelialen Dysfunktion beiträgt und somit Entstehung und Progression der Atherosklerose fördert [10, 12, 34, 53]. Bereits 1992 ließen die Ergebnisse der ECTIM-Studie eine positive Assoziation zwischen dem Auftreten einer KHK und der Präsenz des D-Allels des ACE Gens vermuten [11]. Auch in nachfolgenden Studien konnte dokumentiert werden, dass der homozygote Deletions-PM (DD Genotyp) als Risikoprädiktor für eine koronare Atherosklerose Bedeutung besitzt [8, 23, 70].

Es lag nahe, den Einfluss des ACE-Gen-PM auch für andere Gefäßregionen zu prüfen. Der potentielle Einfluss des ACE-Gen Polymorphismus auf Entstehung und Verlauf einer peripheren Atherosklerose war unbekannt und darüber hinaus gestattete die beschriebene Zunahme der IMT bei Patienten mit PAVK bei gleichzeitig hoher Prävalenz von Karotisläsionen die Hypothese, dass die frühzeitige Atheroskleroseprogression im extrakraniellen Karotisstromgebiet Ausdruck einer individuellen genetischen Disposition sei.

### 1.2.5 Biohumorale Indikatoren

#### Homozystein (Hcy)

Als Erstbeschreiber der Aminosäure Homozystein als Demethylierungsprodukt des Methionins (1932) gilt der spätere Nobelpreisträger für Chemie (1955) Vincent du Vigneaud. Auf Kilmer McCully ist die Hypothese zurückzuführen, dass Homozystein proatherogenes Potenzial besitzt. [62, 63].

Homozystein ist Zwischenprodukt im Methionin-Metabolismus und wird entweder irreversibel in Abhängigkeit von der Cystathionin-Beta-Synthase zum Cystathionin und Cystein katabolisiert oder zum überwiegenden Teil durch die Folat- und Cobalaminabhängige Methionin-Synthase und die Methylentetrahydrofolat-Reduktase zum Methionin remethyliert. Sind diese Stoffwechselwege gestört, kommt es intrazellulär zur Akkumulation des Homozysteins, welches ins Blut abgegeben wird. Im Plasma zirkuliert Homozystein in proteingebundener, zum geringen Teil auch in freier Form. Plasmahomozystein wird in den Nieren metabolisiert, nur ein geringer Prozentsatz im Urin ausgeschieden [30, 43].

Im Mittelpunkt des homozysteininduzierten atherogenen Prozesses steht die Generation reaktiver Sauerstoff-Spezies bzw. von oxidativem Stress. Es resultieren u.a. Störungen der Endothelfunktion, ein prokoagulatorischer Status (insbesondere durch Reduzierung von Thrombomodulin und der Protein C-Aktivität sowie Induktion der Plättchenaggregation und Plättchenadhäsion), Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen, LDL-Modifikation und Reduktion der NO-abhängigen Vasorelaxation. Die Aktivierung von redox-sensitiven Matrix-Metalloproteinasen mit nachfolgender Störung der extrazellulären Matrixstabilität und Gefäßwandintegrität ist ebenfalls Ausdruck der homozysteininduzierten Atherogenität [41, 106].

Zahlreiche epidemiologische Studien der letzten Jahre bewiesen, dass die Hyperhomozysteinämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit ist. Liegt bereits eine atherosklerotische Gefäßkrankheit vor, so führte eine gleichzeitig bestehende Hyperhomozysteinämie zu einer höheren Progressionsrate in den verschiedenen Gefäßprovinzen bzw. zu einer höheren kardiovaskulären Mortalität [61, 101, 102]. Die Prävalenz einer Hyperhomozysteinämie erreicht mit fast 50% bei peripherer Atherosklerose ihr größtes Ausmaß [59], hingegen werden bei KHK bzw. zerebrovaskulärer Atherosklerose nur 10-30% bzw. 30-40% gefunden [16]. Auch in Bezug auf die Lokalisation der Atherosklerose in der Peripherie bestehen Unterschiede. So ist die aorto-iliacale, nicht jedoch die popliteo-crurale Atheroskleroselokalisation mit einer Hyperhomozysteinämie assoziiert [47]. Wiederum hat die aorto-iliacale Atherosklerosemanifestation eine deutlich schlechtere Prognose bezüglich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [21]. Es resultierte die Hypothese, dass die systemische Progression mit multifokaler Atherosklerose bei PAVK mit einer Hyperhomozysteinämie assoziiert ist.

### **Mikroalbuminurie (MA)**

Etwa 20-30% aller Typ II Diabetiker und 10-15% der Nicht-Diabetiker im mittleren Lebensalter sind von einer MA betroffen. Obwohl eine bestehende MA zunächst auf eine mikrovaskuläre Nierenschädigung hinweist, reflektiert sie doch gleichzeitig eine generelle Abnormität vaskulärer Funktionen und ist mit einem 2-4fachen Anstieg der kardiovaskulären und allgemeinen Mortalität assoziiert [26, 36, 69, 109]. Besondere Relevanz besitzen die Ergebnisse einer 5-jährigen Verlaufsstudie, die MA und PAVK als voneinander und von der Präsenz weiterer vaskulärer Risikofaktoren unabhängige Risikoindikatoren für die kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität identifizierten [49].

Nicht bekannt ist, ob sich das Vorliegen einer MA bei Patienten mit isolierter PAVK in einer höheren systemischen Progressionsrate widerspiegelt.

### **1.3 Fragestellung**

Das Ziel vorliegender Untersuchungen war es, die Risikostratifizierung für Patienten mit symptomatischer PAVK durch Bewertung neuer und etablierter Indikatoren und Prädiktoren einer systemischen Atheroskleroseprogression zu verbessern, um kardiovaskuläre Hochrisikopatienten zu identifizieren. Im Einzelnen ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Wie hoch sind die lokalen und systemischen Progressionsraten unter konsequenter Sekundärprävention bei Patienten mit initial isolierter PAVK im Stadium II a nach Fontaine?

2. Welche prädiktive Relevanz besitzen die gewählten Indikatoren und Prädiktoren für eine systemische Atheroskleroseprogression bei symptomatischer PAVK?

- Wie korreliert der Schweregrad der PAVK mit einer systemischen Atheroskleroseprogression?
- Welche Assoziationen bestehen zwischen dem Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose und der systemischer Progression?
- Welche Bedeutung kann den klassischen Risikofaktoren bzw. ihren Kombinationen im Prozess der systemischen Atheroskleroseprogression beigemessen werden?
- Eignet sich die IMT für die individuelle kardiovaskuläre Risikoprädiktion bei Patienten mit symptomatischer PAVK?
- Gibt es IMT-assoziierte Parameter mit prädiktiver Relevanz für den Krankheitsverlauf bei symptomatischer PAVK?
- Prädisponiert das Vorliegen des Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens zur frühzeitigen multifokalen Manifestation der Atherosklerose?
- Ist eine Hyperhomozysteinämie mit einer systemischen Atheroskleroseprogression bei PAVK assoziiert?
- Bestätigt sich eine Mikroalbuminurie als Indikator der kardiovaskulären Morbidität bei Patienten mit isolierter PAVK?
- Gibt es eine besondere Risikokonstellation für postmenopausale Frauen mit PAVK?

3. Ist eine graduierte Risikostratifizierung auf der Basis der gewählten Indikatoren bzw. Prädiktoren und eines daraus entwickelten Risikoscores möglich?

4. Welche Konsequenzen ergeben sich für die klinische Praxis?

## 2 Methodik

### 2.1 Objektivierung und Quantifizierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit

#### 2.1.1 Klinische Charakterisierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit

Alle Patienten stellten sich wegen ihrer symptomatischen PAVK im Zeitraum von 1994-2003 im Bereich Angiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vor. Voraussetzung für die Aufnahme in die prospektiv angelegten Studien waren eine seit mindestens sechs Monaten symptomatische PAVK, ein Alter zwischen 40 und 80 Jahren und eine regelrechte Nierenfunktion. Die allgemeine und krankheitsbezogene Anamnese, das klassische Risikoprofil, Komorbiditäten inklusive bereits stattgehabter vaskulärer Ereignisse, Medikamentenanamnese sowie Angaben zu soziodemographischen Faktoren bildeten neben der umfassenden klinischen und klinisch-angiologischen Untersuchung der Patienten die Grundlage der weiterführenden nicht-invasiven und ggf. invasiven Gefäßdiagnostik. Bei Verlaufsuntersuchungen schloss dies Angaben zu einer neu aufgetretenen peripheren, kardialen oder neurologischen Symptomatik als Ausdruck einer Krankheitsprogression ein.

#### 2.1.2 Apparative nichtinvasive und invasive Charakterisierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit

##### Periphere Arterien: Schweregrad und Lokalisationstyp

Die Quantifizierung des hämodynamischen Schweregrades der PAVK erfolgte durch Bestimmung des tibiobrachialen Druckquotienten in Ruhe (ABPI). Mittels cw-Doppler-Sonographie wurden systolische Druckmessungen an der A. tibialis posterior, anterior und brachialis beidseits vorgenommen und der jeweils höchste Wert am Bein ins Verhältnis zum höchsten Wert des rechten oder linken Armes gesetzt. Eine PAVK lag dann vor, wenn an mindestens einem Bein ein  $ABPI < 0,9$  erfasst wurde. In allen Kalkulationen fanden ausschließlich die ABPI-Werte des jeweils am schwersten erkrankten Beines Verwendung. Die Bestimmung des ABPI ist für Diabetiker mit Mediasklerose ungeeignet, demzufolge kamen zur Quantifizierung des Schweregrades der PAVK spezielle angiologische Verfahren zum Einsatz. Diese Diagnostik stützte sich auf die photoplethysmographische Zehenarteriendruckmessung mit Bestimmung des digitobrachialen Druckquotienten (TBPI), die metatarsale Pulskurvenableitung und eine transkutane Sauerstoffpartialdruckbestimmung am Vorfuß. Ein  $TBPI < 0,8$  korreliert mit dem Vorliegen einer PAVK [79, 82].

Die Lokalisationsdiagnostik basierte auf den Ergebnissen der klinisch-angiologischen Untersuchung (Pulstastbefund, Gefäßauskultationsbefund) und der bidirektionalen cw-Doppler-

Sonographie bzw. farbkodierten Duplexsonographie der Arterien der unteren Extremität. Die Objektivierung hämodynamisch relevanter Gefäßbefunde (Stenosen und Verschlüsse) orientierte sich dabei an den Form-, Amplituden- und Zeitparametern der Spektren bzw. Pulskurven. So zeigt bereits eine Reduktion der frühdiastolischen Rückflusskomponente die beginnende hämodynamische Relevanz einer Stenose an. Der Verlust der frühdiastolischen Rückflusskomponente in Kombination mit Verminderung der Pulscurvenamplitude bzw. der Strömungsgeschwindigkeit, die verlängerte systolische Halbwertszeit, die autoregulative periphere Vasodilatation mit messbarer Reduktion des Resistenzindex nach Pourcelot und die Verminderung des Pulsatilitätsindex nach Gosling korrelieren mit einer höhergradigen Stenosierung oder mit einem Verschluss im vorgeschalteten Gefäßsegment [80, 81]. Für die subtile Lokalisationsdiagnostik wurden die Gefäßbefunde an der A. femoralis communis und superficialis bzw. A. profunda femoris, der A. poplitea sowie an der A. tibialis posterior und anterior erhoben. Unterschieden wurde in einen proximalen (aorto-iliaco-femorale) sowie einen distalen (popliteo-crurale) Lokalisationstyp sowie deren Kombinationen.

### **Peripherer Arteriosklerosescore**

Für die Quantifizierung des Ausmaßes der peripheren Atherosklerose in den Gefäßabschnitten der Arteria-femoralis-Bifurkation wurde ein Summenscore entwickelt, der Größe und Anzahl vorhandener atherosklerotischer Plaques in 4 Gefäßsegmenten vor, in und nach der Bifurkation erfasste. Dazu wurden die entsprechenden Gefäße mittels farbkodierter Duplexsonographie in Longitudinal- und Transversalschnitten beurteilt, die Ergebnisse in entsprechenden Protokollen aufgezeichnet und nachfolgend statistisch bewertet.

### **Hirnversorgende Arterien**

Zur Quantifizierung des Ausmaßes einer extrakraniellen Atherosklerose wurden farbduplexsonographisch bestimmbare morphologische und funktionell-hämodynamische Kriterien zusammengefasst. Größe und Anzahl vorhandener Karotisplaques in den bifurkationsnahen Gefäßsegmenten der Arteria carotis communis und interna (distale 2 cm und Bulbus der A. carotis communis sowie proximale 2 cm der A. carotis interna) bildeten die Grundlage der morphologischen Plaquebeurteilung. Die zusätzliche Einteilung nach Echogenitätskriterien ergänzte die sonographische Plaquebeurteilung [38]. Einzelne echoreiche Plaques, deren Dimensionen 30% des Gefäßdurchmessers nicht überschritten oder Plaquefreiheit entsprachen einem Plaquescore „0“. Lagen multiple atherosklerotische Plaques, jedoch ohne Nachweis einer lokalen Strömungsbeschleunigung vor, resultierte die Kategorie „Plaques“. Die Graduierung von A. carotis interna-Stenosen folgte funktionell-hämodynamischen Kriterien und umfasste die Differenzierung von geringgradigen, moderaten, signifikanten und filiformen Stenosen sowie von Verschlüssen.

### **Maximale Intima-Media Dicke der A. carotis communis (mIMT)**

Die sonographisch bestimmbare IMT ist als Abstand zweier echoreicher Linien der Gefäßwand definiert, die durch Reflexionen des Ultraschalls bei Impedanzwechsel an der Gefäßintima und Adventitia entstehen. Messort war die schallkopferne Wand der distalen A. carotis communis in einem plaquefreien Areal 1-1,5 cm proximal der Bifurkation. Der jeweils höhere Wert der rechten oder linken Seite wurde den Kalkulationen zugrunde gelegt und entspricht der mIMT.

### **Koronare Atherosklerose**

Die Charakterisierung von Patienten hinsichtlich einer koronaren Herzkrankheit erfolgte durch anamnestische Angaben und die Bewertung eines 12-Kanal-Ruhe-EKGs. Asymptomatische Patienten wurden zusätzlich einer echokardiographischen Untersuchung unterzogen und ggf. wie symptomatische Patienten indikationsadaptiert einer weiterführenden nichtinvasiven bzw. invasiven kardialen Diagnostik zugeführt.

### **Nierenarterien**

Alle präinterventionell angefertigten Becken-Bein-Angiogramme wurden auf das Vorhandensein relevanter atherosklerotischer Veränderungen am Abgang der Nierenarterien evaluiert. Eine weiterführende Graduierung der aufgefundenen atherosklerotischen Veränderungen erfolgte nicht.

#### **2.1.3 Definition einer lokalen und systemischen Atheroskleroseprogression**

Die Definition einer lokalen Progression der Atherosklerose galt dann als erfüllt, wenn eine Reduktion des ABPI bzw. TBPI um 0,15 eingetreten war [86]. Eine systemische Atheroskleroseprogression umfasste im Beobachtungszeitraum stattgehabte zerebrovaskuläre und koronare Ereignisse sowie eine Angina pectoris-Symptomatik. Eine Progression der Karotisatherosklerose wurde durch Übergang vom Plaquescore „0“ in die Kategorie „Plaques“ bzw. den nächst höheren Stenosegrad definiert. Als Schwellenkriterium für das Neuauftreten einer klinisch asymptomatischen koronaren Herzkrankheit galt eine horizontale ST-Strecken-Senkung  $\geq 0,1$  mV. Als nichtvaskuläre schwerwiegende Ereignisse wurden Operationen und das Auftreten einer Tumorerkrankung gewertet.

## **2.2 Lokale und systemische Atheroskleroseprogression bei Patienten mit initial isolierter PAVK**

Eine klinische Beobachtungsstudie zur Evaluation der Atheroskleroseprogression unter konsequenter Sekundärprävention schloss Patienten mit isolierter PAVK im Stadium II a nach Fontaine ein. Strenge Aufnahmekriterien führten dabei zur Selektion eines Patientengutes

mit einer relativ geringen nicht-vaskulären Komorbidität. Verlaufsuntersuchungen zur Erfassung der Atheroskleroseprogression erfolgten bei allen Patienten innerhalb der ersten zwei Jahre in einem 3-monatigen Rhythmus, nachfolgend in Abständen von zwölf Monaten [Orig.-Arb. 7.5].

## **2.3 Prädiktive Marker einer systemischen Atheroskleroseprogression**

### **2.3.1 Klassisches Risikoprofil, Schweregrad und Lokalisationstyp der PAVK**

In Abhängigkeit vom quantitativ erfassten Schweregrad der PAVK wurden konsekutive Patienten hinsichtlich ihrer koronaren und zerebrovaskulären Komorbiditäten und Risikofaktorenprofile analysiert. Anschließend erfolgte für die jeweiligen Schweregrade der PAVK ein Vergleich der Befunde von Patienten mit alleiniger peripherer Atherosklerose und von Patienten mit zusätzlicher zerebrovaskulärer und/oder koronarer Atherosklerosemanifestation. Als Testvariablen wurden neben Alter und Geschlecht die klassischen vaskulären Risikofaktoren Nikotinabusus, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Hyperlipoproteinämie sowie der Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose herangezogen [Orig.-Arb. 7.1]. Eine weitere Untersuchung zur Prävalenz der systemischen Atherosklerose bei Patienten mit symptomatischer PAVK schloss zusätzlich die renovaskuläre Komorbidität ein und erfolgte bei Patienten, die sich präinterventionell einer invasiven Diagnostik mittels Becken-Bein-Angiographie unterzogen hatten. Aufnahmen und Befunde wurden von der Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. habil. R. Spielmann) zur Verfügung gestellt [Orig.-Arb. 7.2].

### **2.3.2 Maximale Intima-Media-Dicke bei symptomatischer PAVK**

Die Untersuchungen zur Prüfung der prädiktiven Relevanz der IMT bei PAVK erfolgten in drei Schritten. Zunächst wurde die mIMT bei Patienten mit isolierter PAVK im Stadium einer milden Claudicatio intermittens, bei Patienten mit höhergradiger PAVK und koprävalenter systemischer Atherosklerose sowie bei Probanden ohne atherosklerotische Gefäßkrankheit erfasst und vergleichend sowie geschlechtsspezifisch bewertet [Orig.-Arb. 7.3].

Im Rahmen einer Verlaufsbeurteilung wurden die initialen Werte der mIMT von Patienten mit primär isolierter PAVK ohne systemische Progression und von Patienten mit systemischer Progression in einem 2 Jahresintervall zueinander in Beziehung gesetzt.

Ein dritter Ansatz prüfte, ebenfalls ausschließlich bei Patienten mit isolierter PAVK im frühesten symptomatischen Stadium der Erkrankung, Parameter, die Bedeutung für eine Zunahme der mIMT besitzen und damit von progredienzfördernder Bedeutung sein könnten. Diese Untersuchung schloss folgende Variablen ein: Alter, Körpergröße, Geschlecht, Body-mass-index, den systolischen Blutdruck, Packungsjahre des Nikotinkonsums, funktionell-

hämodynamische und morphologische Parameter der peripheren Atherosklerose (ABPI, Lokalisationstyp), Parameter des metabolischen Syndroms (Glukose, Insulin, HDL- und LDL-Cholesterol, HDL/LDL-Quotient, Lipoprotein (a), Triglyceride), hämostaseologische Parameter (Hämatokrit, ADP-induzierte und kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation, Thrombozytenretention, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1, von-Willebrand-Faktor) und weitere biohumorale Parameter wie Fibrinogen, tHcy und eine MA [Orig.-Arb. 7.3].

### **2.3.3 I/D-Polymorphismus des ACE-Gens bei isolierter PAVK**

Die Beurteilung eines genetischen Einflusses auf die Herausbildung und/oder Progredienz der peripheren Atherosklerose setzte voraus, dass bei den in die Evaluation einbezogenen Patienten ausschließlich eine periphere Manifestation der atherosklerotischen Gefäßkrankheit vorlag.

Die ACE-Gen-Typisierung erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. rer. nat. C. Gläser in der Abteilung für Molekulare Humangenetik am Institut für Humangenetik und Medizinische Biologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. rer. nat., Dr. med. habil. I. Hansmann).

Das Studiendesign umfasste mehrere Ansätze: Zunächst erfolgte für Patienten mit isolierter PAVK und für Probanden gleicher geographischer und ethnischer Herkunft eine vergleichende Prävalenzbeurteilung der ACE-Genotypen bzw. der Allele. Klinische Variablen, wie die Dauer der bestehenden symptomatischen PAVK, Angaben zur kardiovaskulären Familienanamnese sowie die Plasma-ACE-Aktivität, wurden unter Beachtung der vorliegenden vaskulären Risikofaktoren mit den ermittelten Genotypen korreliert. Eine zusätzliche Prüfung betraf die mögliche Assoziation zwischen dem Ausmaß der peripheren Atherosklerose und den einzelnen ACE-Genotypen. Für die Quantifizierung des Ausmaßes der peripheren Atherosklerose in den Gefäßabschnitten der Arteria-femoralis-Bifurkation wurde der beschriebene periphere Arteriosklerosescore entwickelt und eingesetzt [Orig.-Arb. 7.4].

Eine mögliche Assoziation zwischen ACE-Gen-PM und Intima-Media-Komplex der A. carotis communis wurde in diesem Patientenkollektiv ebenfalls bewertet [Orig.-Arb. 7.6].

Weiteres Studienziel war die Prüfung des I/D-PM des ACE-Gens in Bezug auf den Verlauf der initial isolierten PAVK. Die progredienten bzw. nicht progredienten Verläufe der Patienten wurden mit dem ACE-Gen PM korreliert. Durch Einbeziehung der anamnestisch ermittelten Dauer des Bestehens einer symptomatischen PAVK war es möglich, ein Beobachtungsintervall von bis zu 156 Monaten zu erfassen [Orig.-Arb. 7.5].

### **2.3.4 Homozystein bei symptomatischer PAVK**

Vergleichende Untersuchungen der tHcy-Konzentrationen wurden bei in zwei Gruppen getrennte Patienten mit symptomatischer PAVK in den Stadien II-IV nach Fontaine (isolierte

PAVK vs. PAVK mit koinzidenter systemischer Atherosklerose) vorgenommen. Die Analyse der gemessenen tHcy-Konzentrationen in Relation zur anatomischen Lokalisation im renalen, koronaren und zerebrovaskulären Stromgebiet komplettierte die Untersuchungen [Orig.-Arb. 7.2].

Sämtliche Messungen der tHcy-Konzentrationen im Plasma erfolgten mittels Homocysteine Microplate Enzymimmunoassay (Bio-Rad Laboratories) in Zusammenarbeit mit Frau Dr. rer. nat. S. Heins (Forschungslabor der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Komm. Direktor: Prof. Dr. med. G. Horneff).

#### **2.4 Multivariabler Risikoscore**

Für die Prädiktion des individuellen systemischen Progressionsrisikos bei Patienten mit symptomatischer PAVK erfolgte die Entwicklung eines multivariablen Risikoscores. Dieses Punktesystems basierte auf Ergebnissen von 723 im Krankheitsverlauf beobachteter Patienten und Befunden weiterer 3323 Patienten mit PAVK [29, 54, 93, 96, 97, 99, 100]. Gewichtet integriert wurden die Parameter Geschlecht, Alter, ABPI bzw. TBPI, Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose, die klassischen vaskulären Risikofaktoren und deren Kombinationen sowie die tHcy-Konzentrationen. Die Prüfung und Bewertung dieses Punktesystems erfolgte in vergleichenden Untersuchungen zunächst an Patienten mit isolierter PAVK im frühesten symptomatischen Stadium. Dabei wurden die initialen Scorewerte von Patienten ohne Progression mit denen der Patienten mit systemischer Progression im Verlauf von 24 Monaten verglichen. Nachfolgend wurde der Risikoscore alters- und geschlechtsadaptiert bei Patienten mit bereits manifester systemischer Atherosklerose bestimmt und zu den Scorewerten der Patienten mit initial isolierter PAVK in Beziehung gesetzt. Diese Ergebnisse dienten zur Festlegung von Scorewertbereichen, die einem geringen, moderaten, hohem und höchstem Progressionsrisiko entsprachen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Lokale und systemische Atheroskleroseprogression bei initial isolierter PAVK

In einer klinischen Beobachtungsstudie an der selektionierten Patientenpopulation mit isolierter PAVK konnte nach 24 Monaten in 35,5% der Fälle eine systemische Atheroskleroseprogression nachgewiesen werden. Eine lokale Progredienz der PAVK lag bei 25% der Patienten vor, eine Verbesserung der PAVK erreichten ohne Eintreten einer systemischen Progredienz 16,3% der Patienten. 6% der Patienten waren nach 2 Jahren verstorben. Für 13,7% der Patienten fand sich eine Progredienz der Atherosklerose in zwei Gefäßgebieten, wobei dies überwiegend assoziiert mit der Verschlechterung der PAVK eintrat.

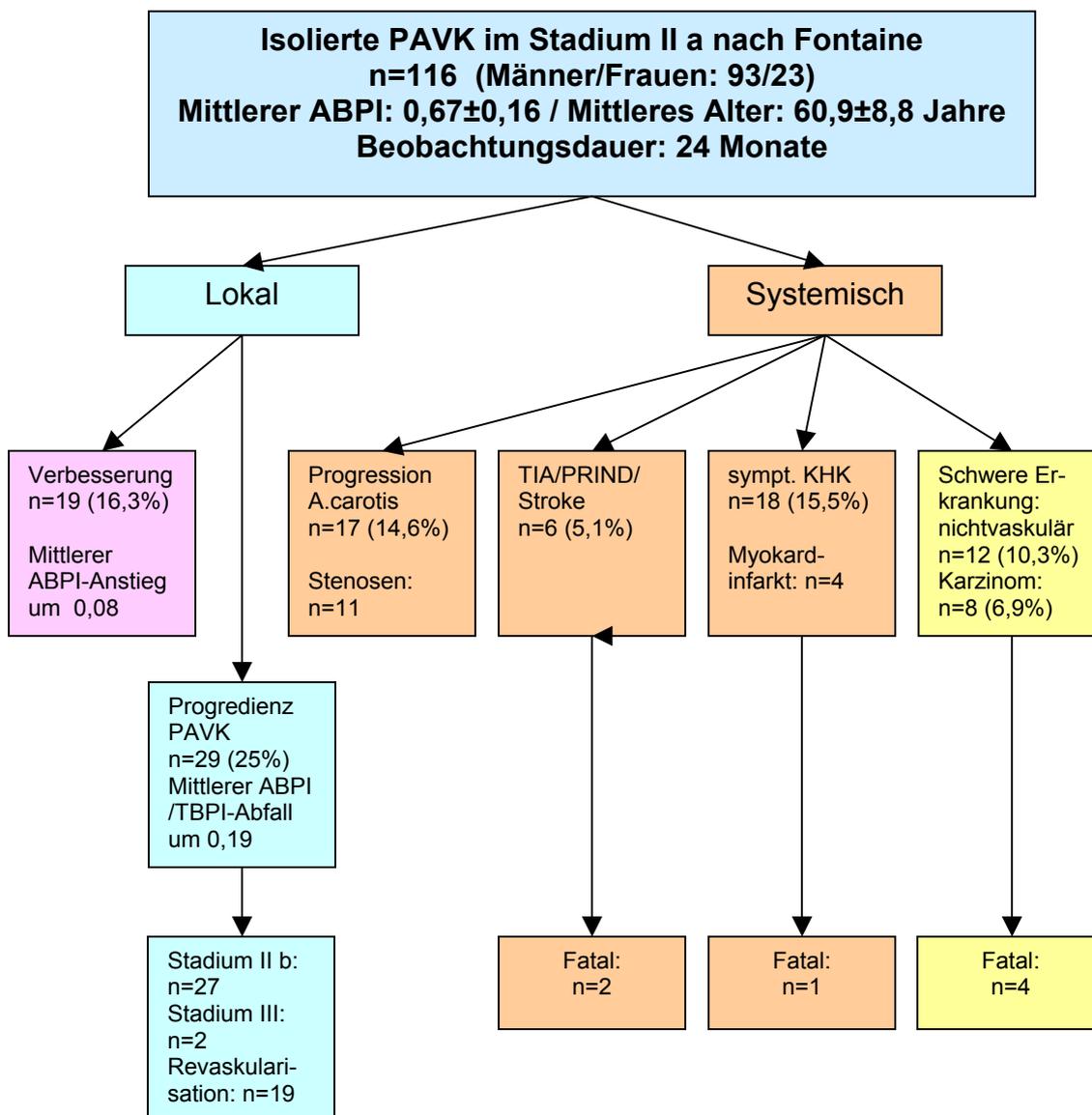


Abb. 1 Zwei-Jahres-Verlauf für 116 Patienten mit initial isolierter PAVK im Stadium II a nach Fontaine unter konsequenter Sekundärprävention

Abbildung 1 fasst den Verlauf der PAVK im Beobachtungsintervall von 24 Monaten zusammen.

Die Gesamtmortalitätsrate betrug pro Jahr 3,01, die kardiovaskuläre Mortalitätsrate 1,29 und die nichtvaskuläre Mortalitätsrate 1,72 pro 100 Patienten. Die nichtvaskuläre Mortalität war ausschließlich Folge von Tumorerkrankungen.

### **3.2 Indikatoren und Prädiktoren der systemischen Atheroskleroseprogression bei symptomatischer PAVK**

#### **3.2.1 Klinisches Risikoprofil, postmenopausaler Status und Lokalisationstyp der PAVK**

Für 389 Männer (72,9%) und 145 Frauen (27,1%), die sich zu 66,7% im Stadium einer milden (MIC), zu 24,4% einer schwereren Claudicatio intermittens (SIC) und zu 8,9% im Stadium der kritischen Extremitätenischämie (CLI) befanden, wurden in Abhängigkeit vom Schweregrad der PAVK und vom Vorliegen einer systemischen Atherosklerose die klassischen vaskulären Risikofaktoren und die Lokalisationstypen der PAVK analysiert. Bei multivariater Prüfung war eine systemischen Atherosklerose im Stadium der MIC unabhängig assoziiert mit dem Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie ( $p < 0,0001$ ), einem proximalen Lokalisationstyp der PAVK ( $p < 0,0001$ ), einem Alter von  $> 60$  Jahren bei Männern und  $> 65$  Jahren bei Frauen ( $p = 0,02$ ) und dem Vorliegen von mindestens zwei klassischen atherogenen Risikofaktoren. Für die Stadien der SIC und der CLI fanden sich signifikante Korrelationen mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, einem steigenden Lebensalter und mit kombinierten proximal-distalen Lokalisationen der PAVK [Orig.-Arb. 7.1].

Mit zunehmendem Schweregrad der PAVK stieg die Prävalenz des weiblichen Geschlechts von 24,7% bei MIC bzw. 30,7% bei SIC auf 35,4% bei CLI an. Manifestations- und Progressionsalter bei PAVK besitzen geschlechtsspezifische Merkmale: Männer mit PAVK wiesen im Alter von 61 Jahren zu 60% und mit 65 Jahren zu 90% eine systemische Atherosklerose auf. Frauen hatten im Alter von 66 Jahren zu 60% und im Alter von 67 Jahren eine systemische Atherosklerose in über 90% der Fälle. Eine systemische Atherosklerose trat bei MIC signifikant häufiger in Erscheinung, sofern eine proximale Lokalisation der PAVK mit einer Hyperlipoproteinämie bei Männern ( $p = 0,009$ ) und bei Frauen mit einem Diabetes mellitus ( $p = 0,014$ ) assoziiert war. Auch für SIC und CLI lagen signifikante Korrelationen der systemischen Atherosklerose bei Frauen mit Diabetes mellitus vor. Es korrelierte weiterhin nicht nur der proximale, sondern auch der kombinierte femoro-popliteo-crurale Lokalisationstyp bei Frauen mit dem Vorliegen einer systemischen Atherosklerose.

Frauen mit PAVK zeigten tendenziell in allen klinischen Schweregraden, abgesehen vom Nikotinkonsum, höhere Prävalenzen der klassischen vaskulären Risikofaktoren. Zudem fan-

den sich eine Aufhebung der Geschlechtsdifferenzen bei der mlMT und den tHcy-Konzentrationen, mit im Normalfall höheren Werten bei Männern [Orig.-Arb. 7.1, 7.2, 7.3].

### 3.2.2 Schweregrad der PAVK

Bei 534 prospektiv bewerteten Patienten mit symptomatischer PAVK resultierte mit fortschreitendem hämodynamischen Schweregrad eine Zunahme der systemischen symptomatischen und asymptomatischen Atherosklerosemanifestationen. Dies betraf sowohl die non-fatale Schlaganfallrate und Ereignisrate bei koronarer Herzkrankheit als auch die Zunahme klinisch asymptomatischer Karotisläsionen mit konsekutiv gesteigertem Schlaganfallrisiko. Bei Patienten mit vergleichsweise milder Claudicatio intermittens-Symptomatik (MIC) lag zum Diagnosezeitpunkt bereits in über 60% der Fälle eine Generalisation der Atherosklerose vor. Eine kritische Extremitätenischämie (CLI) war einer generalisierten Atherosklerose gleichzusetzen. Die Abb. 2 a-c zeigen die Koprävalenzen von KHK und Karotisatherosklerose in Abhängigkeit vom Schweregrad der PAVK.

Bei 100 präinterventionell angefertigten Angiogrammen der Aorta abdominalis und der Becken-Beinarterien von Patienten mit PAVK im Stadium einer schweren Claudicatio intermittens (SIC) oder CLI (mittlerer ABPI  $0.45 \pm 0.14$ ) zeigten 22,3% der Patienten eine zusätzliche Atherosklerose am Abgang der Nierenarterien. Lag eine Nierenarterienatherosklerose bei Patienten mit fortgeschrittener PAVK vor, so fanden sich bei 50% dieser Patienten sowohl eine KHK als auch eine Karotisatherosklerose [Orig.-Arb. 7.1, 7. 2].

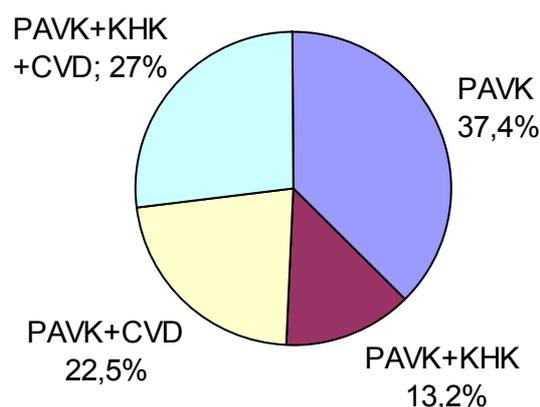


Abb. 2 Abhängigkeit der koronaren und zerebrovaskulären atherosklerotischen Komorbidität vom Schweregrad der PAVK

- a) bei milder Claudicatio intermittens (n=356):  
ABPI  $0,67 \pm 0,16$ , Alter  $62,8 \pm 8,4$  Jahre

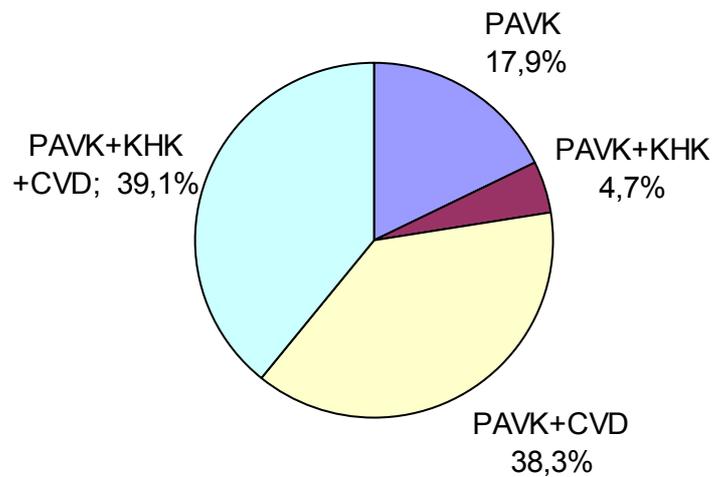


Abb. 2 b) bei schwerer Claudicatio intermittens (n=130):  
ABPI  $0,5 \pm 0,13$ , Alter  $63,2 \pm 8,8$  Jahre

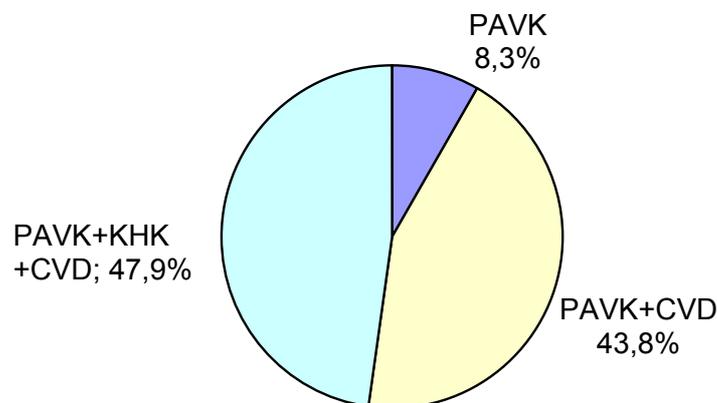


Abb. 2 c) bei kritischer Extremitätenischämie (n=48):  
ABPI  $0,34 \pm 0,2$ , Alter  $65,6 \pm 9,1$  Jahre

### 3.2.3 Maximale Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (mIMT)

117 Probanden (ABPI  $1,09 \pm 0,12$ ; Alter  $60,8 \pm 10,3$  Jahre) wiesen signifikant geringere mIMT auf als 197 Patienten mit PAVK. Hingegen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den mIMT von 112 Patienten mit isolierter PAVK (ABPI  $0,67 \pm 0,16$ ; Alter  $60,9 \pm 8,8$  Jahre) und 85 Patienten mit PAVK und manifester systemischer Atherosklerose im koronaren und/oder zerebrovaskulären und renalen Stromgebiet (ABPI  $0,47 \pm 0,18$ ; Alter  $65,7 \pm 9,2$  Jahre).

Abb. 3 zeigt die Ergebnisse für die einzelnen Gruppen differenziert nach dem Geschlecht.

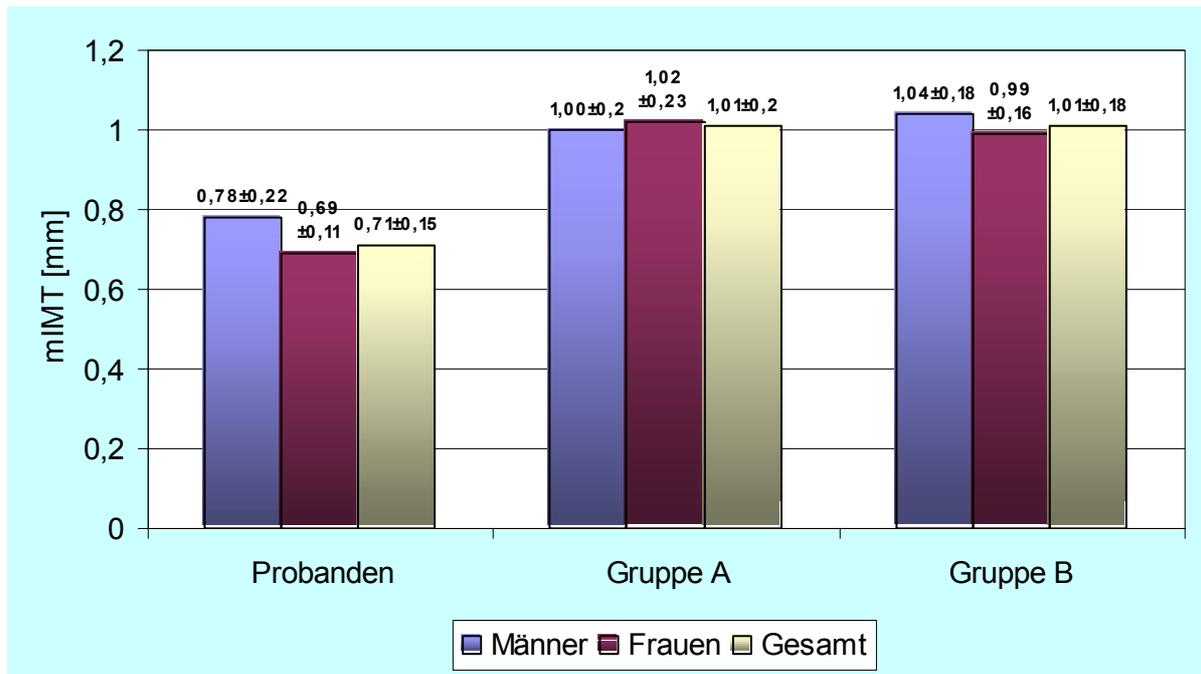


Abb. 3 Maximale IMT bei Probanden, Patienten mit isolierter PAVK (Gruppe A) und Patienten mit PAVK und manifester systemischer Atherosklerose (Gruppe B).

$p < 0,05$  für Probanden vs. Patienten;  $p < 0,05$  für weibliche vs. männliche Probanden

Die vergleichende Untersuchung der initialen mIMT bei Patienten mit isolierter PAVK mit und ohne systemischer Atheroskleroseprogression im Beobachtungsintervall von 24 Monaten ergab keine signifikanten Ergebnisse (Tab. 2).

Tab. 2 Initiale mIMT für Patienten mit primär isolierter PAVK im Stadium II a nach Fontaine in Abhängigkeit von der Atheroskleroseprogression im Beobachtungsintervall von 24 Monaten

|                           | mIMT ± Standard-<br>abweichung in mm | 95%-Konfidenzintervall<br>für den Mittelwert |
|---------------------------|--------------------------------------|--|
| Keine Progression         | 1,05 ± 0,22                          | 0,97; 1,11                                   |
| periphere Progression     | 1,03 ± 0,23                          | 0,93; 1,12                                   |
| systemische Progression   | 1,06 ± 0,25                          | 0,94; 1,19                                   |
| Karotisatherosklerose     | 1,07 ± 0,26                          | 0,95; 1,19                                   |
| KHK                       | 1,05 ± 0,24                          | 0,91; 1,18                                   |
| Nichtvaskuläre Ereignisse | 1,13 ± 0,21                          | 0,78; 1,48                                   |

$p > 0,05$  für Unterschiede zwischen den Gruppen

Die in einem multivariaten Regressionsmodell geprüften potentiellen Einflussgrößen auf die mlMT bei Patienten mit isolierter PAVK erbrachte signifikante Assoziationen für das Patientenalter, die Insulinkonzentration und für den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Unter Ausschluss der Diabetiker bestätigten sich diese Einflussgrößen, wobei als zusätzlicher Parameter eine bestehende Mikroalbuminurie (MA) als potentielle Einflussgröße eine signifikante Assoziation zur mlMT zeigte [Orig.-Arb. 7.3].

### 3.2.4 ACE-Gen Polymorphismus

Patienten mit isolierter PAVK (n=98) und Probanden (n=240) wiesen bezüglich der Verteilung der ACE-Genotypen bzw. des Insertions- oder Deletionsallels keine signifikanten Differenzen auf. Auch das Ausmaß der peripheren Atherosklerose, quantifiziert mittels peripherem Arteriosklerosescore, korrelierte nicht mit dem Deletionspolymorphismus.

Als signifikant different zwischen den drei ACE-Genotypen zeigte sich die ACE-Aktivität im Plasma, wobei Patienten mit DD-Genotyp die höchsten und mit homozygotem Insertionspolymorphismus (II-Genotyp) die niedrigsten Werte aufwiesen, sofern Patienten unter ACE-Inhibitor-Therapie eliminiert waren.

Hervorzuheben ist, dass bei Vorliegen eines DD-Genotyps bei PAVK sowohl eine Assoziation zu einer kürzeren Erkrankungsdauer als auch zu einer positiven kardiovaskulären Familienanamnese bestand.

Von 97 ACE-Gen typisierte Patienten mit isolierter PAVK zeigten 42,1% der II-Träger, 50% der ID-Träger und 59,4% der DD-Träger eine Atheroskleroseprogression im Beobachtungszeitraum von im Mittel  $63,8 \pm 39,5$  Monaten ( $p > 0,05$ ). Die mittlere Krankheitsdauer im stabilen Stadium II betrug bis zum Auftreten einer Progression bei II-Trägern  $108 \pm 14$  Monate und bei homozygoten Trägern des D-Allels  $88 \pm 7$  Monate ( $p = 0,21$ , log rank test). Nach etwa 60 Monaten der Nachbeobachtungszeit zeigten II-Träger tendenziell eine weniger rasche Progression als ID- und DD-Träger ( $p > 0,05$ ).

Eine signifikante Assoziation zwischen dem ACE-Gen Polymorphismus und der mlMT bei Patienten mit isolierter PAVK bestand nicht [Orig.-Arb. 7.4, 7.5, 7.6].

### 3.2.5. Gesamt-Homozystein im Plasma (tHcy)

183 Patienten mit PAVK in den Stadien II-IV nach Fontaine wurden nach Quantifizierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit zwei Diagnosegruppen zugeordnet. Gruppe A umfasste 98 Patienten mit isolierter PAVK (ABPI  $0,63 \pm 0,17$ ; Alter  $59,7 \pm 9,2$  Jahre) und Gruppe B 85 Patienten mit einer zusätzlichen systemischen Atherosklerosemanifestation im koronaren, zerebralen und/oder renalen Stromgebiet (ABPI  $0,45 \pm 0,14$ ; Alter  $65,5 \pm 10,3$  Jahre). Patienten der Gruppe A hatten signifikant niedrigere tHcy-Spiegel als Patienten der Gruppe B ( $p < 0,0001$ ). Nur 8,1% der Patienten der Gruppe A wiesen tHcy-Konzentrationen  $> 15 \mu\text{mol/l}$

auf, während dies in Gruppe B 58,8% der Patienten betraf ( $p < 0,0001$ ). Eine für diesen Zusammenhang geprüfte Altersabhängigkeit oder Abhängigkeit der tHcy-Konzentrationen vom Serumkreatinin ließ sich nicht nachweisen.

Abb. 4 zeigt die geschlechtsbezogenen tHcy-Konzentrationen differenziert für die Gruppen A und B.

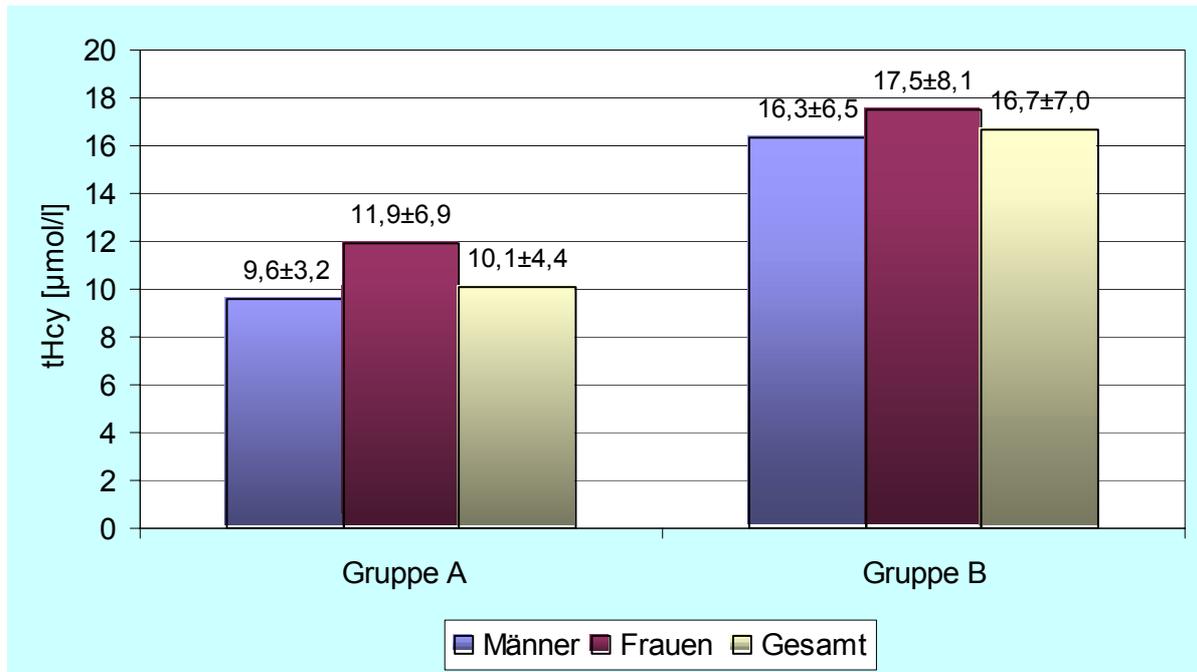


Abb. 4 Gesamt-Homozystein-Konzentrationen bei 183 Patienten mit PAVK

Gruppe A: isolierte PAVK, Gruppe B: PAVK und zusätzliche systemische Atherosklerose  
 $p < 0,05$  für Gruppe A vs. Gruppe B für beide Geschlechter;  $p < 0,05$  für Frauen vs. Männer in Gruppe A

Für die geprüften Assoziationen zwischen dem Lokalisationstyp der PAVK bzw. dem Ausmaß der systemischen Atherosklerose und den tHcy-Konzentrationen bestand keine statistisch gesicherte Signifikanz. Kalkulationen der Odds ratios (OR) ergaben, dass ein ABPI  $< 0,6$  (OR 4,38, CI 2,7;6,9) und eine tHcy-Konzentration von  $> 15 \mu\text{mol/l}$  (OR 3,07, CI 2,2;4,1) als gleichwertige Indikatoren einer systemischen Atherosklerose bei PAVK anzusehen sind [Orig.-Arb. 7.2].

### 3.2.6. Mikroalbuminurie

Für 107 Patienten mit isolierter PAVK im frühesten symptomatischen Stadium konnte bei 30,2% der Nichtdiabetiker ( $n=26$ ) und bei 57,1% der Diabetiker ( $n=12$ ) eine Mikroalbuminurie detektiert werden. Bei Nicht-Diabetikern mit Mikroalbuminurie trat in 46,1% der Fälle ( $n=12$ ) eine systemische Atheroskleroseprogression auf, während nur 20% der Nicht-Diabetiker

ohne Mikroalbuminurie eine systemische Atheroskleroseprogression erfuhren. Für die Gruppe der Diabetiker ergab sich ein ähnliches Verhältnis: 50% der für eine Mikroalbuminurie positiven Patienten zeigten eine systemische Progression, während nur 22,2% der Patienten ohne Mikroalbuminurie eine systemische Atheroskleroseprogression aufwiesen. Es ergab sich ein 2-3fach erhöhtes Risiko für eine systemische Progression bei Vorliegen einer Mikroalbuminurie innerhalb von 2 Jahren.

### 3.3. Multivariabler Risikoscore zur Beurteilung des systemischen Progressionsrisikos bei symptomatischer PAVK

Die berechneten Scorewerte für 160 Patienten mit PAVK sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Dabei ergaben sich signifikante Differenzen zwischen den Scoremittelwerten der einzelnen Gruppen ( $p < 0,0001$ , Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-Test).

Tab. 3 Multivariabler Risikoscore für Patienten mit isolierter PAVK ohne und mit systemischer Progression in einem Beobachtungsintervall von 24 Monaten sowie von alters- und geschlechtsadaptiert ausgewählten Patienten mit manifester systemischer Atherosklerose

| Patientengruppe   | Anzahl der Patienten | Risikoscore Mittelwert $\pm$ SD* | 95% Konfidenzintervall des Mittelwertes |
|---|----------------------|----------------------------------|---|
| Isolierte PAVK ohne Progression <sup>a), b)</sup>         | 41                   | 8,46 $\pm$ 3,73                  | 7,28; 9,64                              |
| Isolierte PAVK mit systemischer Progression <sup>b)</sup> | 20                   | 11,95 $\pm$ 3,42                 | 10,35; 13,55                            |
| PAVK mit systemischer Atherosklerose                      | 99                   | 15,77 $\pm$ 4,31                 | 14,91; 16,63                            |

\* maximaler zu erreichender Punktwert: 23

<sup>a)</sup> ohne systemische und ohne periphere Atheroskleroseprogression

<sup>b)</sup> innerhalb von 24 Monaten

Hatten Patienten einen Punktwert von weniger als 6, so war das Risiko einer systemischen Progression innerhalb von 2 Jahren gering, für einen Punktwert von 6-10 moderat und über 10 als hoch einzuschätzen. Punktwerte über 15 entsprachen einer manifester systemischer Atherosklerose (Tab. 4).

Tab. 4 Multivariabler Risikoscore (Punktesystem) zur Prädiktion des systemischen Progressionsrisikos bei symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit

| Indikator   | Männer                   | Punkte | Frauen  | Punkte |
|---|--------------------------|--------|---------|--------|
| <b>Alter in Jahren</b>                                |                          |        |         |        |
|   | > 60                     | 2      | > 65    | 2      |
|   | ≥ 70                     | 3      | ≥ 70    | 3      |
| <b>ABPI bzw. TBPI</b>                                 |                          |        |         |        |
|   | > 0,7                    |        | > 0,6   | 1      |
|   | 0,5-0,7                  |        | 0,4-0,6 | 2      |
|   | < 0,5                    |        | < 0,4   | 3      |
| <b>Lokalisationstyp der peripheren Atherosklerose</b> |                          |        |         |        |
|   | kombiniert oder proximal | 3      |         | 3      |
|   | isoliert oder distal     | 0      |         | 0      |
| <b>Hyperlipoproteinämie</b>                           |                          |        |         |        |
|   |                          | 3      |         | 2      |
| <b>Diabetes mellitus</b>                              |                          |        |         |        |
|   |                          | 2      |         | 3      |
| <b>art. Hypertonie</b>                                |                          |        |         |        |
|   |                          | 2      |         | 2      |
| <b>Nikotinabusus</b>                                  |                          |        |         |        |
|   |                          | 1      |         | 1      |
| <b>Kombination von 3 und mehr Risikofaktoren</b>      |                          |        |         |        |
|   |                          | 3      |         | 3      |
| <b>Homozystein</b>                                    |                          |        |         |        |
|   | >15 µmol/L               | 3      |         | 3      |
|   | > 9-15 µmol/L            | 2      |         | 2      |
| <b>Training</b>                                       |                          |        |         |        |
|   | 4x/Woche, > 60 min       | - 4    |         | - 4    |

Progressionsrisiko: bis 5 gering, 6 – 10 moderat, 11 – 15 hoch, 16 – 23 sehr hoch

Für eine individuelle Risikostratifizierung können über den beschriebenen Risikoscore hinaus weitere prädiktive Parameter herangezogen werden. Tabelle 5 fasst die Bedingungen für die Identifikation von Hochrisikopatienten und für Patienten mit geringem systemischem Progressionsrisiko zusammen.

Tab. 5 Erweiterte multivariable Risikostratifizierung zur Charakterisierung der Höchstisiko- und Niedrigrisikobereichs für eine systemische Progression bei PAVK

| Indikator   | Risiko für eine systemische Progression |                                    |
|---|---|------------------------------------|
|   | Hoch                                    | Gering                             |
| Alter   |   |                                    |
| Männer  | > 60                                    | < 55                               |
| Frauen  | > 65                                    | < 60                               |
| ABPI  | < 0,5                                   | > 0,85                             |
| TBPI  | < 0,4                                   | > 0,75                             |
| Lokalisationstyp der PAVK   | aorto-iliacal oder kombiniert           | crural, isoliert femoral, isoliert |
| Anzahl klassischer Risikofaktoren   | ≥ 2                                     | 1-2                                |
| Risikofaktorenkombinationen   | mit Diabetes                            | ohne Diabetes, ohne HLP*           |
| Homozystein   | > 15 µmol/L                             | < 9 µmol/L                         |
| Mikroalbuminurie  | positiv                                 | negativ                            |
| Positive kardiovaskuläre Familienanamnese, Zustand nach ischämischem Ereignis, Niereninsuffizienz | positiv                                 | negativ                            |

\* HLP- Hyperlipoproteinämie

## 4 Diskussion

### 4.1 Systemische Atheroskleroseprogression

Im beschriebenen Patientenkollektiv mit initial isolierter PAVK im Stadium II a nach Fontaine konnten innerhalb von 24 Monaten hohe Progressionsraten im peripheren (25%), zerebrovaskulären (19,7%) und koronaren Gefäßgebiet (15,5%) erfasst werden. Dies demonstriert die entscheidende Problematik bei PAVK: Eine systemische Atheroskleroseprogression ist bereits im frühesten symptomatischen Stadium bei mindestens einem Drittel der Patienten in den ersten zwei Jahren zu erwarten. Alle diese Patienten wurden in vierteljährlichen Intervallen einer umfassenden Evaluation bezüglich einer systemischen Atheroskleroseprogression unterzogen und bei progredientem Verlauf frühzeitig einer entsprechenden Therapie zugeführt. Damit lagen die jährlichen kardiovaskulären Mortalitätsraten (pro 100 Patienten) bei ca. 1,3 %. Für die nichtvaskuläre Mortalität (ca. 1,7%) zeichneten in diesem Patientengut die im Verlauf entdeckten bösartigen Tumoren als verantwortlich.

Ebenfalls unter den Kautelen eines aggressiven Risikomanagements konnte bei Patienten mit Claudicatio intermittens in einer norditalienischen Studie eine jährliche Gesamtmortalität von ca. 4% bei einer kardiovaskulären Mortalität von 1,5% aufgezeigt werden. Auch in dieser Studie war ein relatives Ansteigen der karzinombedingten Sterblichkeit (1,7%) zu beobachten [31].

Die Interpretation dieser Ergebnisse muss im Kontext mit dem bekannten natürlichen Verlauf bei Claudicatio intermittens erfolgen. Dabei ist von einer jährlichen Gesamtmortalität von ca. 6% auszugehen, die zu zwei Dritteln durch die kardiovaskuläre Mortalität verursacht wird [92]. Somit sind sowohl die Effekte der konsequenten Sekundärprävention als auch der intensiven Betreuung der Patienten auf die kardiovaskuläre Mortalität erkennbar. Das relative Ansteigen der karzinombedingten Mortalität bei Patienten mit PAVK ist als mögliche Folge der gleichzeitig bestehenden hohen Prävalenz des Risikofaktors Nikotin zu werten [42].

Trotz des aggressiveren Managements der PAVK bleibt die Überlebensrate nicht nur im Vergleich zur nicht betroffenen Bevölkerung, sondern auch zu anderen kardiovaskulären Hochrisikokollektiven schlechter. So ist auch die Ein-Jahres-Mortalität bei Patienten nach perkutaner Koronarintervention oder operativer Myokardrevaskularisation für Patienten mit zusätzlich bestehender PAVK signifikant höher [15, 71].

Als Ursachen kommen sowohl vaskuläre als auch nichtvaskuläre Gründe in Betracht:

a) Wird eine PAVK symptomatisch, so bestehen subklinische Veränderungen bereits über viele Jahre [51]. Die atherogenen Mechanismen wirken im gesamten Gefäßsystem und führen auch in anderen Gefäßregionen zu funktionellen und morphologischen Veränderungen. In deren Folge entsteht die beschriebene hohe Rate an kardiovaskulärer Komorbidität [100].

- b) Tritt bei PAVK eine symptomatische KHK auf, so haben diese Patienten oft einen ungünstigeren Krankheitsverlauf, da der Schweregrad der KHK vom Schweregrad und der Lokalisation der PAVK beeinflusst wird [54, 58]. Zudem ist in mindestens 90% der Fälle mit einer koinzidenten Karotisatherosklerose und resultierend mit einem zunehmenden Risiko für einen zerebrovaskulären Insult zu rechnen [100].
- c) Die nichtvaskuläre Multimorbidität bei Patienten mit PAVK mit im Mittel drei zusätzlichen Erkrankungen beeinflusst die Mortalitätsraten nachhaltig [83].
- d) Auch Lebensstil, Ernährungsgewohnheiten und sozialer Status spielen eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Ein nutritiver Folsäuremangel geht oft in Assoziation mit einer Erhöhung der Homozysteinkonzentrationen einher [50, 89]. Eine Hyperhomozysteinämie ist häufiger ein Bestandteil des Risikoprofils bei PAVK als bei anderen Atherosklerosemanifestationen und mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität assoziiert [102].
- e) Eine weitere Ursache stellt die betroffene Extremität selbst dar: Limitierung der Gehstrecke durch Schmerzen bedeutet für den Betroffenen häufig das Einstellen jeder sportlichen Aktivität bis hin zur fast völligen körperlichen Inaktivität. Gerade aber die im atherosklerotischen Prozess zentrale Funktion des Endothels wird dadurch weiter verschlechtert [39, 67]. Ein zunehmender Schweregrad einer endothelialen Dysfunktion ist bei Patienten mit PAVK mit einem höheren Risiko an fatalen und non-fatalen kardiovaskulären Ereignissen assoziiert [7].
- f) Die bekannte hohe Prävalenz einer Niereninsuffizienz bei Patienten mit PAVK trägt ebenfalls zum erhöhten Mortalitätsrisiko bei [73, 74, 93]. Damit avanciert eine vorliegende PAVK zu einem bedeutenden Mortalitätsprädiktor. Gleichzeitig ist sie Markerkrankheit für kardiovaskuläre Ereignisse [78].

## 4.2 Prädiktive Marker der systemischen Atheroskleroseprogression

### Klassisches Risikoprofil

Der prädiktive Wert des Alters nicht nur für die Prävalenz einer PAVK sondern auch für die Generalisation des Gefäßleidens ist hinreichend bekannt und konnte in den vorliegenden Studien wiederholt bestätigt werden [92]. Die Manifestation einer PAVK erfolgt bei Frauen ca. 5 Jahre später als bei Männern [96]. Die Generalisation der Atherosklerose trat bei postmenopausalen Frauen jedoch wesentlich rascher ein als im männlichen Vergleichskollektiv. Eine Geschlechtsspezifität ergab sich für die Wichtung der Risikofaktoren, wobei die Progression des atherosklerotischen Prozesses bei Frauen eher mit dem Vorliegen eines Diabetes mellitus assoziiert erschien, was bereits in einer früheren Untersuchung beschrieben werden konnte [29]. Für Männer konnte tendenziell eher eine Assoziation der systemischen Atheroskleroseprogression mit einer Hyperlipoproteinämie herausgearbeitet werden.

Für die Bewertung des Risikofaktors Nikotin muss angemerkt werden, dass Patienten mit isolierter PAVK weniger häufig das Rauchen aufgaben als Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis überlebt hatten. Dies führte bei der statistischen Bearbeitung zu einer relativen Unterbewertung dieses Risikofaktors für die Prädiktion einer systemischen Atherosklerose.

### **Schweregrad und Lokalisationstyp der PAVK**

Die vorliegenden Untersuchungen zur Schweregrad-abhängigen kardiovaskulären Koprävalenz bei symptomatischer PAVK bestätigten dessen prädiktive Relevanz hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität. Es lässt sich zusammenfassen, dass mit sinkendem ABPI das systemische Progressionsrisiko ansteigt: Bei einem ABPI unter 0,7 muss in bis zu 60% der Fälle, bei einem ABPI von  $\leq 0,5$  in ca. 80% und bei einem ABPI  $\leq 0,34$  in über 90% der Fälle mit einer systemischen Atherosklerose gerechnet werden. Zudem demonstrieren die Ergebnisse den disseminierten Charakter von Atherosklerose und Atherothrombose [28].

Es resultiert, dass zur Prävention vaskulärer Ereignisse bei Vorliegen eines peripheren atherosklerotischen Prozesses, ein systematisches Atheroskleroscreening auch in anderen Gefäßgebieten erforderlich ist.

Besondere Bedeutung kommt dem Lokalisationstyp der PAVK zu, da ein isolierter Unterschenkel- oder Oberschenkeltyp eine geringere Assoziation zur systemischen Progression aufwies als kombinierte oder proximale Lokalisationen der peripheren Atherosklerose [21, 100].

### **Maximale Intima-Media-Dicke der A. carotis communis**

Die vergleichenden Messungen der mIMT bei Probanden und Patienten mit PAVK zeigten die erwartete signifikante Differenz zugunsten höherer Werte bei PAVK als Ausdruck der manifesten Atherosklerose [1, 35]. Innerhalb der PAVK-Gruppe unterschied sich die mIMT bei isolierter PAVK nicht von der mIMT bei PAVK mit zusätzlicher manifester systemischer Atherosklerose. Im 2-Jahresverlauf konnte die mIMT nicht zwischen Patienten mit oder ohne systemischer Atheroskleroseprogression diskriminieren.

Die Interpretation dieser Ergebnisse lässt zwei Schlüsse zu: Die bereits bei isolierter PAVK maximal erhöhte mIMT demonstriert, welchem hohen kardiovaskulären Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko Patienten mit PAVK bereits in einem frühen Krankheitsstadium gegenüberstehen. Eine individuelle prädiktive Relevanz der mIMT für eine systemische Atheroskleroseprogression besteht für Patienten mit PAVK nicht.

Alter, Insulin-Spiegel und PAI-1-Konzentrationen zeigten die stärksten Korrelationen mit der mIMT im vorgestellten Patientengut. Insulinresistenz und Hyperinsulinämie gelten als Mediatoren des atherosklerotischen Prozesses. Auch für die hier untersuchte Patientengruppe mit

isolierter PAVK kann angenommen werden, dass bereits hochnormale Insulin-Konzentrationen durch Stimulation der Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur und der Lipidakkumulation in Intima und Media eine proatherogene Wirkung haben und zur Verbreiterung des Intima-Media Komplexes beitragen. Allein und in Kombination mit einer durch PAI-1-Elevation gestörten Regulation der fibrinolytischen Aktivität besitzen diese pathophysiologischen Mechanismen progressionswirksames Potenzial [55, 107].

Es lässt sich zusammenfassen, dass bei Patienten mit PAVK der ABPI quantitativer Parameter des Ereignis- und Generalisationsrisiko und die mIMT qualitativer Parameter des generell gesteigerten kardiovaskulären Risiko ist.

### **Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens**

Die an einem selektionierten Patientenkollektiv mit isolierter PAVK durchgeführten Untersuchungen wiesen dem Deletions-PM eine nur gering modulierende Rolle im lokalen und systemischen atherosklerotischen Prozess zu [94, 95]. Eine Assoziation zwischen dem ACE-Gen-PM und der mIMT wurde im beurteilten Patientenkollektiv nicht beobachtet [98], obwohl eine Meta-Analyse kürzlich bewies, dass eine positive Assoziation für das D-Allel und die IMT besteht [88]. Es erscheint in diesem Zusammenhang diskutabel, dass die Vielzahl der bei PAVK prävalenten Risikofaktoren den vergleichsweise geringen Einfluss des ACE-Gen-PM überdeckt.

Bestätigung fand die Korrelation des Deletions-PM mit einer höheren zirkulierenden ACE-Aktivität, die durch eine ACE-Inhibition aufgehoben werden konnte [95].

Die klinische Effizienz der ACE-Inhibitoren in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen ist für die pathogenetisch bedeutsame Rolle des RAS im komplexen Prozess der Atherosklerose evident. So zeigte die TREND-Studie, dass ACE-Inhibition unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung zur Verbesserung der endothelialen Funktion führt [60]. Eine Therapie mit Ramipril (HOPE-Studie) kam insbesondere in einer Subgruppe von PAVK-Patienten zu einer relativen Risikoreduktion von 22% für die Endpunkte Myokardinfarkt, Apoplex und vaskulärem Tod, verglichen mit 14,7% relativer Risikoreduktion bei Patienten ohne PAVK [110].

Es lässt sich zusammenfassen, dass unabhängig vom Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, unabhängig von der präexistenten Höhe der Serum-ACE-Aktivität und unabhängig vom ACE-Genotyp der Einsatz eines ACE-Inhibitors für Patienten mit PAVK notwendiger Therapiebestandteil geworden ist [45].

### **Homozystein**

Resultat der Untersuchungen zum Homozystein war bei Patienten mit symptomatischer PAVK dessen Identifikation als Marker einer systemischen Atherosklerose. Es ließ sich

zeigen, dass der prädiktive Wert eines tibiobrachialen Druckquotienten kleiner als 0,6 dem eines Homozysteinwertes von größer 15  $\mu\text{mol/l}$  entspricht [99]. Davon unberührt bleibt die Tatsache, dass in kontrollierten klinischen Studien der Nachweis noch nicht erfolgt ist, dass durch Folsäuresubstitution gesenkte Homozysteinkonzentrationen auch zur Reduktion der kardiovaskulären Mortalität bzw. auch Morbidität beitragen. Bekannt ist jedoch, dass eine Folsäuresubstitution bei Hyperhomozysteinämie zur Verbesserung der endothelialen Funktion führt [108]. Die Verbesserung der endothelialen Funktion muss als ein realer Zielparame- ter eines präventivmedizinischen Ansatzes angesehen werden und es wird plausibel, dass eine Beeinflussung von Homozysteinkonzentrationen durch Folsäuresubstitution im Mana- gement von PAVK-Patienten Bedeutung besitzt.

### **Mikroalbuminurie**

Die in den vorliegenden Untersuchungen beobachtete hohe Prävalenz der MA bei Nicht- Diabetikern, deren Assoziation mit einer systemischen Progression und deren Korrelation mit der mlMT bei initial isolierter PAVK bestätigt die MA als Marker der generalisierten Atherosklerose bei symptomatischer PAVK.

### **4.3 Multivariable Risikostratifizierung**

Die geprüften Kategorien bzw. Einzelparameter wurden nach entsprechender Wichtung in den hier vorgestellten multivariablen Risikoscore überführt. Es konnte gezeigt werden, dass eine graduierte Risikoprädiktion für Patienten mit symptomatischer PAVK erfolgen kann. Damit ist es möglich, die individuelle Risikostratifizierung für Patienten mit PAVK zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung zu verbessern. Da es nicht Gegenstand dieser Arbeit war, einen mathematischen Algorithmus für die Risikoprädiktion bei Patienten mit PAVK zu entwi- ckeln, sind weiterführende Untersuchungen notwendig, um die Effizienz dieses multivariab- len Risikoscores epidemiologisch zu prüfen.

Anzumerken ist, dass die Aussage zur altersabhängigen Progression zu ergänzen ist, da gerade in der Altersklasse der 40-50 Jährigen eine zu geringe Patientenzahl vorlag. Tenden- ziell haben gerade diese Patienten ein 2-3fach erhöhtes Risiko einer frühzeitigen systemi- schen Progression [29]. Möglicherweise sind es neben dem Diabetes mellitus genetische Determinanten, die bei den Betroffenen zur prämaturnen Atherosklerose führen und offen- sichtlich auch die Progressionsgeschwindigkeit beeinflussen. Besonders häufig findet sich bei diesen vorwiegend männlichen Patienten eine aorto-iliacale Lokalisation in Kombination mit einer Hyperlipoproteinämie oder einem Nikotinabusus und einer positiven kardiovaskulä- ren Familienanamnese [57, 96, 103].

Die relativ kleine Gruppe der Frauen im Gesamtkollektiv (ca. 28%) lässt ebenfalls nur tendenzielle Rückschlüsse zu. Das Risiko für eine systemische Progredienz ist möglicherweise bei postmenopausalen Frauen zumindest dem der Männer angeglichen [99, 104].

Der protektive Effekt eines körperlichen Trainings, welches an 4 Tagen in der Woche für 60 Minuten durchgeführt werden sollte, ist vorhersehbar, jedoch für Patienten mit PAVK noch nicht systematisch untersucht [3].

Dennoch gelang es in den vorliegenden Untersuchungen, eine individuelle Risikoprädiktion mit Hilfe des vorgeschlagenen multivariablen Risikoscores vorzunehmen. Für Patienten mit PAVK ergibt sich in Kenntnis des insgesamt erhöhten kardiovaskulären Risikos, dass eine Risikostratifizierung in Intervallen von sechs bis zwölf Monaten erneut vorgenommen werden sollten.

#### 4.4 Schlussfolgerungen

Früherkennung der PAVK, frühzeitige Risikostratifizierung, risikoadaptierte Prävention und kausale Therapie können die Prognose verbessern.

Früherkennung einer PAVK bedeutet Erfassung der PAVK im asymptomatischen Stadium I nach Fontaine. Bestens geeignet für die Diagnostik einer PAVK im Frühstadium ist die Bestimmung des tibiobrachialen Druckquotienten, die in der hausärztlichen Praxis erfolgen kann. Es ergibt sich dabei die Frage, welche Patienten einem ABPI-Screening unterzogen werden sollten. Dies sind Patienten mit prävalenten vaskulären Risikofaktoren oder mit einer positiven kardiovaskulären Familienanamnese. Auch könnte der Einsatz des im Jahre 2003 publizierten SCORE-Scores (Systematic Coronary Risk Evaluation) hilfreich sein [18]. Dieser für europäische Länder entwickelter Score ermöglicht die geschlechtsbezogene Prädiktion des 10-Jahres-Risikos für ein tödliches koronares oder zerebrovaskuläres Ereignis in der Allgemeinbevölkerung. Es ist anzunehmen, dass Personen ab einem Risiko von etwa 10% von einem zusätzlichen ABPI-Screening profitieren.

Wird eine PAVK diagnostiziert, kann durch Einsatz des hier vorgestellten multivariablen Risikoscores das individuelle systemische Progressionsrisiko approximativ geschätzt werden. Der Einsatz des multivariablen Risikoscores erfordert eine subtile PAVK-Diagnostik und die Erfassung des Riskoprofils unter Einschluss des tHcy. Dies ermöglicht eine individuelle risikoadaptierte Prävention.

Präventive Maßnahmen sind dann effektiv, wenn vaskuläre Funktionen normalisierend und morphologische Veränderungen stabilisierend bzw. progressionshemmend beeinflusst werden. Zukunftssträchtiges diagnostisches Potential als sensitive Parameter zur Effizienzkontrolle präventiver Maßnahmen könnten die nichtinvasive Messung der Endothelfunktion mit Bestimmung der flussmedierten Vasodilatation an der A. brachialis und die hochauflösende drei-dimensionale Sonographie atherosklerotischer Plaques besitzen.

Dessen ungeachtet ist zur Prävention vaskulärer Ereignisse bei Vorliegen eines peripheren atherosklerotischen Prozesses, ein systematisches Atherosklerosescreening auch in anderen Gefäßgebieten erforderlich.

Eine kausal orientierte Therapie basiert auf der bei PAVK erforderlichen komplexen Diagnostik der PAVK und ihrer vaskulären und nichtvaskulären Begleitmorbidität.

Das Management einer PAVK soll die Erkrankung in ihrer Gesamtheit umfassen. Es schließt lokale Maßnahmen zur Perfusionsverbesserung ebenso ein wie ein individuelles Risikomanagement oder Therapieoptionen in anderen Gefäßgebieten und erfordert eine regelmäßige medizinische Betreuung, um die Progredienz der Atherosklerose bereits zu einem frühen Zeitpunkt zu beeinflussen.

## 5 Zusammenfassung

Die steigende Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und die assoziierte, mortalitätsbestimmende vaskuläre Multimorbidität erfordern Früherkennung und individuelle Risikostratifizierung, um risikoadaptiert, präventive und therapeutische Maßnahmen gezielt einzusetzen.

Ziel vorliegender Untersuchungen war es, die Risikostratifizierung für Patienten mit symptomatischer PAVK durch Bewertung neuer und etablierter Indikatoren und Prädiktoren einer systemischen Atheroskleroseprogression zu verbessern.

Dazu wurden Patienten mit symptomatischer PAVK einer Objektivierung bzw. Quantifizierung der atherosklerotischen Gefäßkrankheit im peripheren, zerebrovaskulären, koronaren und renovaskulären Gefäßgebiet sowie einer quantitativen Beurteilung einer Atheroskleroseprogression im Verlauf unterzogen. Als Ausschlusskriterien galten Niereninsuffizienz und ein Alter über 80 Jahren. Als Indikatoren bzw. Prädiktoren einer systemischen Atheroskleroseprogression wurde ein Spektrum an klinischen, vaskulären, genetischen und biohumoralen Parametern ausgewählt. Die Bewertung dieser Parameter erfolgte a) bei Patienten mit initial isolierter PAVK in einer 24-monatigen Verlaufsbeobachtung und b) durch vergleichende Untersuchungen bei Patienten mit isolierter PAVK und Patienten mit zusätzlichen systemischen Atherosklerosemanifestation bei PAVK.

Neben dem tibiobrachialen Druckquotient, dem wichtigsten prognostischen Indikator, konnte eine Hyperhomozysteinämie als entscheidender prädiktiver Marker einer systemischen Atheroskleroseprogression identifiziert werden. Proximale und kombinierte Lokalisationstypen der PAVK, Risikofaktorenkombinationen mit Diabetes mellitus und/oder Hyperlipoproteinämie, eine Mikroalbuminurie sowie ein höheres Lebensalter besitzen prädiktive Bedeutung für die systemische Progression.

Im Kontext mit einem komplexen und multifaktoriellen Prozess der Entstehung und Progression der Atherosklerose konnte dem Deletions-Polymorphismus des ACE-Gens nur eine gering modulierende Funktion bei peripherer Atherosklerose beigemessen werden. Die bei isolierter PAVK submaximal erhöhte mIMT demonstriert, welchem hohen kardiovaskulären Morbiditäts- bzw. Mortalitätsrisiko Patienten mit PAVK bereits in einem frühen Krankheitsstadium gegenüberstehen.

Die Zusammenführung der prädiktiven Marker der systemischen Atheroskleroseprogression mündete in einen multivariablen Risikoscore, der eine Graduierung in Risikobereiche gestattet. Die multivariable Risikostratifizierung ermöglicht die Identifikation von Höchstisikopatienten für eine frühzeitige Generalisation der Atherosklerose bei PAVK.

Konsequenzen sind Entwicklung und Etablierung klinischer und präventiver Strategien für die jeweiligen Risikobereiche sowie geeigneter nichtinvasiver diagnostischer Methoden zur Effizienzkontrolle der Prävention.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ et al.: Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 28 (1997) 348-353
2. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G et al.: Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 163 (2003) 884-892
3. Berlin JA, Colditz GA: A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 132 (1990) 612-628
4. Bloor K: Natural history of arteriosclerosis of the lower limbs. *Ann R Coll surg Engl* 28 (1961) 36-51
5. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al.: Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 96 (1997) 1432-1437
6. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A et al.: Peripheral Arteriopathy and Cardiovascular Events (PACE) Study Group. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis* 175 (2004) 131-138
7. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V et al.: Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 108 (2003) 2093-2098
8. Buikema H, Pinto YM, Rooks G et al.: The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is related to phenotypic differences in human arteries. *Eur Heart J* 17 (1996) 787-794
9. Burke GL, Evans GW, Riley WA et al.: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 26 (1995) 386-391
10. Cambien F, Costerousse O, Tiret L et al.: Plasma level and gene polymorphism of angiotensin-converting enzyme in relation to myocardial infarction. *Circulation* 90 (1994) 669-676
11. Cambien F, Poirier O, Lecerf L et al.: Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359 (1992) 641-644
12. Castellano M, Muiesan ML, Rizzoni D et al.: Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population. The Vobarno Study. *Circulation* 91 (1995) 2721-2724
13. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR et al.: Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 56 (2003) 880-890
14. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al.: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 146 (1997) 483-494
15. Chiu JH, Topol EJ, Whitlow PL et al.: Peripheral vascular disease and one-year mortality following percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 92 (2003) 582-583

16. Clarke R, Daly L, Robinson K et al.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324 (1991) 1149-1155
17. Clement DL, Belch JJ: Vascular disease public education: the mandate is international. *Int Angiol* 23 (2004) 1-4
18. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al.: SCORE project group: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 11 (2003) 987-1003
19. Criqui MH: Peripheral arterial disease-epidemiological aspects. *Vasc Med* 6 (2001) 3-7
20. Criqui MH, Coughlin SS, Fronek A: Noninvasively diagnosed peripheral arterial disease as a predictor of mortality: results from a prospective study. *Circulation* 72 (1985) 768-773
21. Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al.: Coronary disease and stroke in patients with large-vessel peripheral arterial disease. *Drugs* 42 (1991) 16-21
22. Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al.: Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 326 (1992) 381-386
23. Danser AH, Schalekamp MA, Bax WA et al.: Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation* 92 (1995) 1387-1388
24. De Caterina R, Basta G, Lazzerini G et al.: Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17 (1997) 2646-2654
25. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR et al.: High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis* 172 (2004) 95-105
26. Donnelly R, Yeung JM, Manning G: Microalbuminuria: a common, independent cardiovascular risk factor, especially but not exclusively in type 2 diabetes. *J Hypertens Suppl* 21 (2003) Suppl 1:S7-12
27. Dormandy JA, Creager MA: Ankle: arm blood pressure index as a predictor of atherothrombotic events: evidence from CAPRIE. *Cerebrovasc Dis* 9 (1999) Suppl 1:14
28. Dormandy J, Mahir M, Ascady G et al.: Fate of the patient with chronic leg ischemia. *J Cardiovasc Surg* 30 (1989) 50-57
29. Fechner L, Große L, Podhaisky H, Taute B-M: Untersuchungen zur klinischen Manifestation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus. *Herz/Kreisl* 30 (1998) 176-179
30. Finkelstein JD: The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 157(1998) Suppl 2:S40-44
31. Fiotti N, Altamura N, Cappelli C et al.: Long term prognosis in patients with peripheral arterial disease treated with antiplatelet agents. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26 (2003) 374-380
32. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH et al.: Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol* 20(1991) 384-392

33. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA et al.: Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 135 (1992) 331-340
34. Gardemann A, Weiss T, Schwartz O et al.: Gene polymorphism but not catalytic activity of angiotensin I-converting enzyme is associated with coronary artery disease and myocardial infarction in low-risk patients. *Circulation* 92 (1995) 2796-2799
35. Garipey J, Salomon J, Denarie N et al.: Sex and topographic differences in associations between large-artery wall thickness and coronary risk profile in a French working cohort: the AXA Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998) 584-590
36. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al.: HOPE Study Investigators: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286 (2001) 421-426
37. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y et al.: SMART Study Group: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis* 173 (2004) 363-369
38. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR et al.: Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 29 (1988) 676-681
39. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A et al.: Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285 (2003) H2679-2687
40. Grobbee DE, Bots ML: Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med* 236 (1994) 567-573
41. Hayden MR, Tyagi SC: Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atheroscleropathy: The pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 3 (2004) 4
42. Hecht SS: Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 3 (2002) 461-469
43. Herrmann W: The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview. *Clin Chem Lab Med* 39 (2001) 666-674
44. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al.: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286 (2001) 1317-1324
45. Hirsch AT, Duprez D: The potential role of angiotensin-converting enzyme inhibition in peripheral arterial disease. *Vasc Med* 4 (2003) 273-278
46. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ et al.: Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the rotterdam study. *Stroke* 34 (2003) 2367-2372
47. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jakobs C et al.: Hyperhomocysteinemia is not associated with isolated crural arterial occlusive disease: The Hoorn Study. *J Intern Med* 247 (2000) 442-448
48. Hughson WG, Mann JI, Garrod A: Intermittent claudication: prevalence and risk factors. *Br Med J* May 1 (1978) 1379-1381

49. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG et al.: Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (1999) 617-624
50. Joosten E, van den Berg A, Riezler R et al.: Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B-12 (cobalamin), folate, and vitamin B-6 occur commonly in elderly people. *Am J Clin Nutr* 58(1993) 468-476
51. Kannel WB, McGee DL: Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 33 (1985) 13-18
52. Kannel WB, Skinner JJ Jr, Schwartz MJ, Shurtleff D: Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation*. 41 (1970) 875-883
53. Keavney B, McKenzie C, Parish S et al.: Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. *International Studies of Infarct Survival (ISIS) Collaborators. Lancet* 355 (2000) 434-442
54. Kelle S, Hänsgen K, Taute BM, Podhaisky H: Koronare Risikoindikatoren bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Perfusion* 13 (2001) 4-8
55. Kokschi M, Zeiger F, Wittig K et al.: Haemostatic derangement in advanced peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 18 (1999) 256-262
56. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ et al.: Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ* 313 (1996) 1440-1444
57. Levy PJ: Premature lower extremity atherosclerosis: clinical aspects. *Am J Med Sci* 323 (2002) 11-16
58. Loponen P, Taskinen P, Laakkonen E et al.: Peripheral vascular disease as predictor of outcome after coronary artery bypass grafting. *Scand J Surg* 91 (2002) 160-165
59. Malinow MR, Kang SS, Taylor LM et al.: Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 79 (1989) 1180-1188
60. Mancini GB, Henry GC, Macaya C et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 94 (1996) 258-265
61. Matetzky S, Freimark D, Ben-Ami S et al.: Association of elevated homocysteine levels with a higher risk of recurrent coronary events and mortality in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 163 (2003) 1933-1937
62. McCully KS: Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56 (1969) 111-128
63. McCully KS, Wilson RB: Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis* 22 (1975) 215-227
64. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH: The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 9 (1994) 445-449

65. McKenna M, Wolfson S, Kuller L: The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 87 (1991) 119-128
66. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D et al.: Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998) 185-192
67. Moyna NM, Thompson PD: The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand* 180 (2004) 113-123
68. Murabito JM, Evans JC, Larson MG et al.: Framingham Study. The ankle-brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 163 (2003) 1939-1942
69. Mykkänen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH et al.: Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke* 28 (1997) 1710-1716
70. Nakauchi Y, Suehiro T, Yamamoto M et al.: Significance of angiotensin I-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms as risk factors for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 125 (1996) 161-169
71. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D et al.: Long-term prognostic implication of extracardiac vascular disease in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 92 (2003) 964-966
72. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA et al.: Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19 (1999) 538-545
73. Nikolsky E, Mehran R, Dangas GD et al.: Prognostic significance of cerebrovascular and peripheral arterial disease in patients having percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 93 (2004) 1536-1539
74. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY: High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 109 (2004) 320-323
75. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al.: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 340 (1999)14-22
76. O'Riordain DS, O'Donnell JA: Realistic expectations for the patient with intermittent claudication. *Br J Surg* 78 (1991) 861-863
77. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al.: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 74 (1986) 1399-1406
78. Podhaisky H: Die arterielle Verschlusskrankheit als Markererkrankung kardiovaskulärer Ereignisse - Konsequenzen für die Praxis. *Spektrum der Diabetologie* 2 (2003) 11-17
79. Podhaisky H, Arndt K, Hänsgen K et al.: Diagnostik und Schweregradbeurteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus. *Perfusion* 14 (2001) 369-374
80. Podhaisky H, Hänsgen K, Köhler A et al.: Sonographische Beurteilungskriterien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Ultraschall Klin Prax* 9 (1995) 216-218

81. Podhaisky H, Hänsgen K, Seifert H et al.: Parameter und Einflussfaktoren der sonographischen Untersuchung des peripheren arteriellen Gefäßsystems. *Herz/Kreisl* 28 (1996) 129-133
82. Podhaisky H, Hänsgen K, Taute BM: Sonographische Untersuchungen bei diabetischer Angiopathie. *vasomed* 10 (1998) 126-130
83. Podhaisky M, Hänsgen K, Taute B-M, Podhaisky H: Systemische Atherosklerose bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Perfusion* 16 (2003) 212-216
84. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F et al.: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 86 (1990) 1343-1346
85. Raza JA, Reinhart RA, Movahed A: Ischemic heart disease in women and the role of hormone therapy. *Int J Cardiol* 96 (2004) 7-19
86. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C et al.: Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 26 (1997) 517-538
87. Salonen JT, Salonen R: Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 87 (1993) Suppl:II 56-65
88. Sayed-Tabatabaei FA, Houwing-Duistermaat JJ, van Duijn CM et al.: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis. *Stroke* 34 (2003) 1634-1639
89. Schneede J, Refsum H, Ueland PM: Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 26 (2000) 263-279
90. Simons PC, Algra A, Bots ML et al.: Common carotid intima-media thickness in patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: the SMART study. Second Manifestations of ARterial disease. *Atherosclerosis* 146 (1999) 243-248
91. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD et al.: The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol* 25 (1996) 282-290
92. TASC Working Group: Management of peripheral arterial disease. TransAtlantic Inter-Society Consensus. *Int Angiol* 19 (2000) Suppl.1:5-34
93. Taute BM, Feller S, Hänsgen K, Podhaisky H: Carotid atherosclerosis in patients with peripheral arterial disease. *Perfusion* 15 (2002) 183-188
94. Taute BM, Gläser C, Taute R, Podhaisky H: Progression of atherosclerosis in patients with peripheral arterial disease as function of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism. *Angiology* 53 (2002) 375-382
95. Taute BM, Handschug K, Taute R et al.: Angiotensin - converting enzyme gene insertion /deletion polymorphism and peripheral arterial occlusive disease. *VASA* 27 (1998) 149-153
96. Taute BM, Hänsgen K, Fechner L et al.: Untersuchungen zum Progressionsrisiko der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *Vasomed* 9 (1997) 8-15
97. Taute BM, Schoenmetzler M, Taute R et al.: Common carotid intima -media thickness in peripheral arterial disease. *Int J Angiol* 12 (2004) 27-30

98. Taute BM, Seifert, H, Taute, R et al.: Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and carotid artery wall thickness in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Int Angiol* 19 (2000) 337-344
99. Taute BM, Taute R, Heins S et al.: Hyperhomocysteinemia - marker of systemic atherosclerosis in peripheral arterial disease. *Int Angiol* 23 (2004) 35-40
100. Taute BM, Taute R, Podhaisky H: Cardiovascular risk assessment in arteriosclerotic peripheral arterial disease. *J Pharmakol Ther* 12 (2003) 171-177
101. Taylor LM Jr, Moneta GL, Sexton GL et al. and The Homocysteine and Progression of Atherosclerosis Study Investigators: Prospective blinded study of the relationship between plasma homocysteine and progression of symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 29 (1999) 8-21
102. Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, Vollset SE: The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *A J Clin Nutr* 72 (2000) 324-332
103. Valentine RJ, Guerra R, Stephan P et al.: Family history is a major determinant of sub-clinical peripheral arterial disease in young adults. *J Vasc Surg* 39 (2004) 351-356
104. van der Meer IM, Iglesias del Sol A, Hak AE et al.: Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke* 34 (2003) 2374-2379
105. Violi F, Criqui M, Longoni A, Castiglioni C: Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the A.D.E.P. study. *Atherosclerosis* 120 (1996) 25-35
106. Welch GN, Loscalzo J: Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 338 (1998) 1042-1050
107. Wohlin M, Sundstrom J, Arnlov J et al.: Impaired insulin sensitivity is an independent predictor of common carotid intima-media thickness in a population sample of elderly men. *Atherosclerosis* 170 (2003) 181-185
108. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al.: Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocysteinemia. *J Am Coll Cardiol* 34 (1999) 2002-2006
109. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA: Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Islington Diabetes Survey. Lancet* 2(1988) 530-533
110. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al.: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342 (2000) 145-153

**7 Originalarbeiten****7.1 Cardiovascular risk assessment in arteriosclerotic peripheral arterial disease.**

Taute, B-M, Taute R, Podhaisky H.  
J Pharmakol Ther 12 (2003) 171-177

**7.2 Hyperhomocysteinemia: marker of systemic atherosclerosis in peripheral arterial disease.**

Taute B-M, Taute R, Heins S, Behrmann C, Podhaisky H.  
Int Angiol 23 (2004) 35-40

**7.3 Common carotid intima -media thickness in peripheral arterial disease.**

Taute B-M, Schoenmetzler M, Taute R, Hänsgen K, Tiroch C,  
Keyszer G, Podhaisky H.  
Int J Angiol 13 (2004) 27-30

**7.4 Angiotensin - converting enzyme gene insertion / deletion polymorphism and peripheral arterial occlusive disease.**

Taute B-M, Handschug K, Taute R, Seifert H, Gläser C, Podhaisky H.  
VASA 27 (1998) 149-153

**7.5 Progression of atherosclerosis in patients with peripheral arterial disease as function of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism.**

Taute B-M, Gläser C, Taute R, Podhaisky H.  
Angiology 53 (2002) 375-382

**7.6 Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and carotid artery wall thickness in patients with peripheral arterial occlusive disease.**

Taute, B-M, Seifert, H, Taute, R, Gläser, C, Podhaisky, H.  
Int Angiol 19 (2000) 337-344

## 8 Thesen

1. Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) haben durch die frühzeitige Generalisationstendenz des atherosklerotischen Prozesses - die systemische Atheroskleroseprogression - ein beträchtlich gesteigertes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.
2. Voraussetzungen zur Verbesserung der Prognose sind Früherkennung der PAVK, frühzeitige Risikostratifizierung, risikoadaptierte Prävention und kausal orientierte Therapie.
3. Die Zielstellung der vorliegenden Untersuchungen bestand darin, die Risikostratifizierung für Patienten mit PAVK zu verbessern. Dazu wurde ein Spektrum an klinischen, vaskulären, genetischen und biohumoralen Variablen ausgewählt und deren Relevanz für die Prädiktion einer systemischen Atheroskleroseprogression in verschiedenen Studien an ca. 1200 Patienten geprüft.
4. Wichtigster Indikator für die Prädiktion einer systemischen Atheroskleroseprogression ist der Schweregrad der PAVK, der als tibiobrachialer oder digitobrachialer Druckquotient quantifizierbar ist.
5. Eine Hyperhomozysteinämie muss als Marker einer systemischen Atherosklerose bei PAVK angesehen werden.
6. Der prädiktive Wert eines tibiobrachialen Druckquotienten kleiner als 0,6 entspricht dem eines Homozysteinwertes von größer als 15  $\mu\text{mol/l}$ .
7. Der klinisch und sonographisch zu objektivierende Lokalisationstyp einer PAVK besitzt für die Risikoprädiktion entscheidende Bedeutung. Proximale oder kombinierte Lokalisationstypen sind Indikatoren einer systemischen Atheroskleroseprogression.
8. Der Deletionspolymorphismus des ACE-Gens ist mit den höchsten zirkulären ACE-Aktivitäten assoziiert. Dennoch kommt dem als proatherogen eingeschätzte Deletionspolymorphismus des ACE-Gens im lokalen und systemischen atherosklerotischen Prozess bei PAVK eine nur gering modulierende Rolle zu.

9. Das klassische vaskuläre Risikoprofil besitzt prädiktiven Wert für eine systemische Atheroskleroseprogression. Das Vorliegen einer Hyperlipoproteinämie und/oder eines Diabetes mellitus begünstigen die systemische Atheroskleroseprogression.

10. Manifestation einer PAVK und systemische Atheroskleroseprogression bei PAVK sind altersabhängig. Das Manifestationsalter einer PAVK liegt bei Frauen fünf Jahre über dem der Männer. Die Generalisation der Atherosklerose bei PAVK verläuft bei postmenopausalen Frauen akzeleriert.

11. Die bei Patienten mit PAVK bereits im Frühstadium submaximal erhöhte Intima-Media-Dicke zeigt das für diese Patienten generell gesteigerte kardiovaskuläre Risiko an.

12. Die Korrelation von Insulin und PAI-1 sowie bei Nicht-Diabetikern einer Mikroalbuminurie mit der Intima-Media-Dicke bei Patienten mit isolierter PAVK, hebt deren proatherogene Pathomechanismen für das Fortschreiten des atherosklerotischen Prozesses bei PAVK hervor.

13. Zur Verbesserung der Risikostratifizierung wurde ein multivariabler Risikoscore für die Evaluation des systemischen Progressionsrisikos bei PAVK entwickelt und eingesetzt, der die Differenzierung in niedrigere und höhere Risikobereiche für eine frühzeitige Generalisation der Atherosklerose gestattet.

14. Konsequenzen sind Entwicklung und Etablierung klinischer und präventiver Strategien für die jeweiligen Risikobereiche sowie geeigneter nichtinvasiver diagnostischer Methoden zur Effizienzkontrolle der Prävention.

### Dr. med. Bettina-Maria Taute, geb. Krech

Geburtsdatum und -ort: 05. April 1958, Halle/S.  
Familienstand: Verheiratet, 2 Kinder  
Nationalität /Staatsangehörigkeit: Deutsch, Bundesrepublik Deutschland

### Schulische Ausbildung

1964 – 1972 Polytechnische Oberschule Halle-Büschdorf  
1972 – 1976 Erweiterte Oberschule „August Hermann-Francke“ in Halle/Saale  
1976 Abitur

### Beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang

1976 – 1977 Krankenpflegepraktikum: Abteilung und Lehrstuhl für Urologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
1977 – 1983 Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
1982 Erlangung des akademischen Grades Diplommediziner (Sehr gut)  
1983 Staatsexamen und Approbation als Arzt  
1983 – 1989 Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der I. Medizinischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
10/1986 – 3/1987 Forschungsaufenthalt am Institut für Angewandte Biophysik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
1989 Facharztanerkennung für Innere Medizin  
1990 Promotion zum Dr. med. (Summa cum laude)  
1990 – 1992 Wissenschaftlicher Assistent/Facharzt für Innere Medizin an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg: Tätigkeitsschwerpunkte: Angiologie und Kardiologie  
Seit 1993 Wissenschaftlicher Assistent/Facharzt für Innere Medizin im Arbeitsbereich Angiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
1995 Schwerpunktsanerkennung für Internistische Angiologie  
seit 1996 Oberärztin an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
2000 European Fellow in Medical Angiology

## **Eidesstattliche Erklärung**

---

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Habilitationsleistung selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen angefertigt habe.

Gleichzeitig erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Habilitationsverfahren anhängig ist bzw. jemals anhängig gewesen ist.

Halle/S., 21. September 2004

Dr. med. Bettina-Maria Taute

## **Danksagung**

---

Mein besonderer und herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. H. Podhaisky, dem Leiter des Schwerpunktes Angiologie an der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für seine großzügige und wohlwollende Förderung meiner klinisch-wissenschaftlichen Forschungstätigkeit. Gleichzeitig danke ich ihm, als meinem akademischen und klinischen Lehrer, für seine wertvollen fachlichen Anregungen und für eine umfassende internistisch-angiologische Ausbildung.

Herrn Prof. Dr. med. habil. K. Werdan, dem Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, danke ich für seine Befürwortung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Projekte, die ich im Rahmen meiner klinischen Tätigkeit durchführen konnte.

Für seine umfassende Betreuung bei mathematisch-statistischen Fragestellungen danke ich insbesondere meinem Mann, Herrn Dipl.-Mathematiker Ralf Taute.

Danken möchte ich auch Frau Dr. rer. nat. Ch. Lautenschläger, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Dir.: Prof. Dr. rer. nat. habil. J. Haerting), für ihre kompetente Beratung bei ausgewählten statistischen Problemen.

Frau Dr. rer. nat. Ch. Gläser, Institut für Humangenetik und Medizinische Biologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Dir.: Prof. Dr. rer. nat., Dr. med. habil. I. Hansmann), danke ich für die effiziente Zusammenarbeit bei den gemeinsamen Studien zur Genetik kardiovaskulärer Erkrankungen.

Für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Beratung bei den Untersuchungen zum Homozystein danke ich Frau Dr. rer. nat. S. Heins, Forschungslabor der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Dir.: Prof. Dr. med. habil. G. Horneff).

Schließlich gilt mein Dank dem angiologisch/interventionell-radiologisch/gefäßchirurgischen Team zur Diagnostik und Therapie vaskulärer Erkrankungen am Universitätsklinikum Halle. Diese interdisziplinäre Kooperation bildete die Grundlage für die Durchführung der klinischen Studien und für eine optimale Versorgung der Gefäßkranken.