

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



Geschlechtsspezifische Unterschiede in Manifestation und Verlauf der arteriellen Verschlusskrankheit

Dissertation

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

vorgelegt

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

von Sandra Volkmann
geboren am 25.02.1981 in Eisleben

Betreuer: Prof. Dr. med. H. Podhaisky

Gutachter:

1. Herr Prof. Dr. med. habil. H. Podhaisky (Halle)
2. Herr Prof. Dr. med. habil. J. Holtz (Halle)
3. Herr Prof. Dr. med. habil. H.-G. Olbrich (Göttingen)

verteidigt am 20.12.2006

urn:nbn:de:gbv:3-000011238

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000011238>]

Referat

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die umfassende geschlechtsabhängige retrospektive Analyse des speziellen angiologischen Patientengutes einer Universitätsklinik (n = 673). Eingeschlossen wurden alle innerhalb von sechs Jahren mit der Diagnose PAVK stationär behandelten Patienten. Untersucht wurden 461 Männer und 212 Frauen (Durchschnittsalter $64,7 \pm 10,1$ versus $70,1 \pm 11,2$ Jahre, $p < 0,001$). Die Manifestation der PAVK erfolgte bei Frauen um 5 bis 10 Jahre verzögert. PAVK - Stadien nach FONTAINE und hämodynamischer Schweregrad zeigten in der Verteilung keine Geschlechtsunterschiede. Weibliche Gefäßpatienten wiesen erhöhte Prävalenzen symptomatischer PAVK - Verläufe in Anwesenheit eines Diabetes mellitus auf. Frauen manifestierten vorwiegend distale PAVK - Läsionen, bei Männern überwogen proximale Lokalisationen mit Beckenbeteiligung. Bei Frauen zeigte sich ein signifikantes Überwiegen des Risikofaktors Diabetes mellitus, sowie höhere CRP - Spiegel und Fibrinogen - Messwerte. Frauen hatten tendenziell häufiger Fettstoffwechselstörungen. Bei prämenopausalen Frauen war die arterielle Hypertonie unterrepräsentiert, im sechsten Lebensjahrzehnt fand sich eine Trendumkehr. Frauen wiesen tendenziell vermehrt zerebrovaskuläre Ereignisse auf, Männer zeigten überwiegend koronare Komorbidität. Patienten mit stattgehabten kardiovaskulären und/oder zerebrovaskulären Ereignissen hatten signifikant höhere Homocysteinmittelwerte als Patienten mit isolierter PAVK. Die therapeutische Versorgung der PAVK ließ keine signifikanten geschlechtsbezogenen Unterschiede erkennen. Allerdings wurden Frauen tendenziell weniger häufig invasiven Therapiemaßnahmen zugeführt. Es zeigte sich eine spezielle Risikokonstellation und PAVK - Manifestation bei weiblichen Gefäßpatienten. Insbesondere Diabetikerinnen mit PAVK wurden als Hochrisikopatientengruppe herausgestellt. Unter Berücksichtigung des Geschlechtes ergeben sich Besonderheiten bezüglich des klinischen Vorgehens bei Patientinnen mit PAVK.

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung und Zielstellung	1
1.1 PAVK: Markererkrankung der generalisierten Atherosklerose	1
1.2 Aktuelle Datenlage zur PAVK bei weiblichen Gefäßpatienten	1
1.3 Wissenschaftliche Fragestellung	2
2. Patientengut und Methoden	3
2.1 Patientengut	3
2.2 Methoden	3
2.2.1 Datenerfassung	3
2.2.2 Anamnese und klinisch - angiologische Untersuchung	6
2.2.3 Angiologische Funktionsdiagnostik	7
2.2.4 Laborparameter	8
2.2.5 Ergänzende Untersuchungen	9
2.2.6 Methoden der statistischen Auswertung	9
3. Ergebnisteil	11
3.1 Alters - und Geschlechtsverteilung im Patientengut	11
3.2 Konstellationen atherogener Risikofaktoren bei PAVK - Patienten im Geschlechtsvergleich	12
3.2.1 Klassische atherogene Risikofaktorenprofile	12
3.2.2 Vaskuläre Risikoindikatoren: Homocystein, C-reaktives Protein	17
3.2.3 Analyse der Laborparameter	18
3.3 Vergleich der PAVK - Manifestation bei Männern und Frauen	20
3.3.1 Klinischer Schweregrad (Stadien nach FONTAINE)	20
3.3.2 Häodynamischer Schweregrad (ABPI)	21
3.3.3 Lokalisation	22
3.4 Atherosklerotische Komorbidität im untersuchten Patientengut	23
3.5 Analyse der therapeutischen Maßnahmen bei PAVK - Patienten	25
4. Diskussion	26
4.1 Bewertung des untersuchten Patientengutes	26
4.2 Interpretation der Ergebnisse im geschlechtsspezifischen Gruppenvergleich: Besonderheiten bei weiblichen PAVK - Patienten	27
4.2.1 Atherogene Risikofaktoren und Risikoindikatoren	27
4.2.2 Manifestation der Gefäßerkrankung	34

4.2.3	Atherosklerotische Komorbidität	35
4.2.4	Therapeutische Versorgung des PAVK-Patientengutes	35
4.3	Die PAVK bei Frauen - Konsequenzen für die angiologische Diagnostik, Therapie und Prävention	37
5.	Zusammenfassung	40
6.	Literaturverzeichnis	42
7.	Thesen	52

Abkürzungsverzeichnis

A.	-	Arteria
Aa.	-	Arteriae
ABPI	-	ankle-brachial-pressure-index = systolischer tibio-brachialer-Dopplerdruckindex
ACC	-	Arteria carotis communis
ASS	-	Acetylsalicylsäure
AT III	-	Antithrombin III
B	-	Becken-Lokalisationstyp
BMI	-	Body-Mass-Index
B-OS	-	Becken-Oberschenkel-Lokalisationstyp
B-OS-US	-	Becken-Oberschenkel-Unterschenkel-Lokalisationstyp
CrP	-	C-reaktives Protein
CW	-	continous wave
EKG	-	Elektrokardiogramm
HbA1c	-	glykosiliertes Hämoglobin
HDL	-	high-density-lipoprotein
IMD	-	Intima-Media-Dicke
i.S.	-	im Serum
i.v.	-	intravenös
l	-	Liter
LDL	-	low-density-lipoprotein
Lp(a)	-	Lipoprotein (a)
mg	-	Milligramm
mmol	-	Millimol
µmol	-	Mikromol
n	-	Anzahl
NIDDM	-	non-insulin-dependent-diabetes-mellitus
p	-	Signifikanzvariable
PAVK	-	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PAI-1	-	Plasminogenaktivator-Inhibitor 1
PTA	-	perkutane transluminale Angioplastie
PTT	-	partielle Thromboplastinzeit
OS	-	Oberschenkel-Lokalisationstyp
sek.	-	sekundär
sonogr.	-	sonographisch

Thr.-Aggr.-Hemmer - Thrombozytenaggregationshemmer
US - Unterschenkel-Lokalisationstyp

1. Einleitung und Zielstellung

1.1 PAVK: Markererkrankung der generalisierten Atherosklerose

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) als Manifestationsform der systemischen Atherosklerose hat eine zunehmende Bedeutung in der kardiovaskulären Medizin erlangt. Ihr Vorliegen wurde als Marker einer generalisierten Atherosklerose und als unabhängiger Risikoindikator für kardiovaskuläre und allgemeine Mortalität identifiziert (NEWMAN AB et al. 1999; JAGER A et al. 1999; STRANO A et al. 1993; VOGT MT, WOLFSON SK, KULLER LH 1992).

Die zunehmende altersassoziierte Prävalenz, Morbidität und Mortalität von koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulärer Insuffizienz und peripherer arterieller Verschlusskrankheit erfordern eine intensivierete Diagnostik, Therapie und Sekundärprävention. Durch atherothrombotisch und atheroembolisch bedingte Ereignisse und Komplikationen ergeben sich bei Patienten mit systemischer Atherosklerose bedeutsame Einschränkungen von Lebensqualität, Mobilität und Lebenserwartung. Die therapeutische, rehabilitative und pflegerische Betreuung dieser Patientengruppe erfordert gesundheitsökonomische und sozialpolitische Anstrengungen.

Für die Erkennung und Behandlung von Gefäßpatienten ist das Konzept der klassischen atherogenen Risikofaktoren sowie die Erweiterung durch kardiovaskuläre Risikoindikatoren und vaskuläre Marker von grundlegender Bedeutung. Die individuelle Risikostratifizierung bezüglich Progredienz, Generalisation und Komplikationen der systemischen Atherosklerose ist für die optimale Betreuung von Gefäßpatienten von großer Wichtigkeit.

1.2 Aktuelle Datenlage zur PAVK bei weiblichen Gefäßpatienten

Entsprechend der demographischen Entwicklung ist mit höherer Lebenserwartung die Bedeutung atherosklerotischer Erkrankungen und kardiovaskulärer Ereignisse bei Frauen zunehmend (GERHARD M, BAUM P, RABY KE 1995; BUTLER RN 1997; VOGT MT, WOLFSON SK, KULLER LH 1992).

Die Inzidenz der kardiovaskulär bedingten Todesfälle bei Frauen ist jährlich ansteigend (WENGER NK 2002). Frauen manifestieren atherosklerotische Erkrankungen in höherem Lebensalter und zeigen eine ausgeprägtere Komorbidität

als Männer. Dies erschwert die diagnostische Erfassbarkeit und therapeutische Maßnahmen bei Atherosklerose von Frauen (BRAUNWALD E et al. 2005).

Die Beachtung geschlechtsspezifischer Besonderheiten von pathogenetischen Faktoren, Manifestation, Komplikationen und Letalität der systemischen Atherosklerose ist in den letzten Jahren gestiegen. Aktuelle Studien belegen zahlreiche Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Atherosklerosepatienten. Hierbei sind Besonderheiten in der Genetik, der Plaquestruktur und der endothelialen Funktion durch die östrogenvermittelte Vasodilatation zu beachten. Ebenso zeigen sich Differenzen bezüglich der Konzentration hämostaseologischer Faktoren, eine Häufung von Plaqueeosionen bei Frauen, östrogenassoziierte Prozesse bei Inflammation und Thrombose. Die differenzierte Untersuchung dieser geschlechtsabhängigen Besonderheiten atherogener Prozesse ist Gegenstand der aktuellen Forschung (MENDELSON ME 2002; ZANGER D et al. 2000; DI TULLIO MR et al. 2000; WEKSLER B 2002).

Im Gegensatz zu den koronaren Manifestationen der Atherosklerose ist die PAVK noch immer unzureichend diagnostiziert und therapiert. Die Prävalenz der nicht erkannten PAVK wird mit 80% beziffert (McDERMOTT MM et al. 2000). Die Identifizierung spezifischer Risikokonstellationen, die Bewertung spezieller Risikoindikatoren sowie die Ableitung diagnostischer und therapeutischer Besonderheiten speziell für Frauen mit PAVK sind aktuelle Forschungsschwerpunkte der panvaskulären Medizin.

1.3 Wissenschaftliche Fragestellung

Zielstellung der vorgelegten Untersuchung war die Ermittlung von Geschlechtsdifferenzen in einem selektierten angiologischen Patientengut. Bei 673 stationären Gefäßpatienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit sollten im geschlechtsabhängigen Gruppenvergleich atherogene Risikofaktorenprofile und Krankheitsmerkmale evaluiert werden. Dabei interessierte auch die klinische Manifestation, Verlauf, Prognose, das Komplikationsrisiko und die Komorbidität. Aus diesen Ergebnissen sollten Konsequenzen für diagnostische, therapeutische und präventive Strategien bei weiblichen PAVK - Patienten abgeleitet werden. Hochrisikopatienten bedürfen einer intensiven Betreuung, um eine lokale Progression der Gefäßkrankheit sowie kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen mit hoher Mortalität zu verhindern.

2. Patientengut und Methoden

2.1 Patientengut

In die Untersuchung wurden 673 Gefäßpatienten, darunter 461 Männer und 212 Frauen, einbezogen. Das mittlere Alter der männlichen Patienten betrug 64,7 Jahre, das der weiblichen Patienten 70,1 Jahre.

Erfasst und vergleichend ausgewertet wurden anamnestische Daten, klinisch-angiologische und laborchemische Befunde von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten. Hierbei kamen stationär behandelte PAVK - Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin - Luther - Universität Halle - Wittenberg zur Auswertung. Der Erhebungszeitraum erstreckte sich vom 1. Januar 1997 bis zum 28. Februar 2003. Einschlusskriterium war die gesicherte Diagnose einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten in den Stadien I bis IV nach FONTAINE. Auch standen alle Ergebnisse der apparativen Gefäßdiagnostik unter Einschluss Doppler- und duplexsonographischer sowie kardiologischer Verfahren zur Verfügung. Untersuchungen zur Objektivierung der vaskulären und nichtvaskulären Komorbidität waren während des stationären Aufenthaltes durchgeführt worden.

2.2 Methoden

2.2.1 Datenerfassung

Der Arbeitsbereich Angiologie der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin - Luther - Universität Halle - Wittenberg umfasst eine angiologische Funktionsabteilung, Spezialambulanzen sowie eine Schwerpunktstation, die gemeinsam mit der Kardiologie betrieben wird. Die retrospektive Datenerhebung erfolgte aus stationären Patientenakten und Epikrisen. Bei wiederholten stationären Behandlungen eines Patienten wurden nur die Daten der Erstbehandlung in die Untersuchung eingeschlossen. Wesentlich war die Erhebung von atherogenem Risikofaktorenprofil, Lokalisation und Schweregrad der PAVK. Dem Generalisationsaspekt und Systemcharakter der Gefäßkrankheit Rechnung tragend, wurden die atherosklerotischen Organmanifestationen sowie Begleiterkrankungen berücksichtigt. Unter den evaluierten Laborparametern interessierten hämostaseologische Parameter, biochemische Marker des

metabolischen Syndroms und weitere atherogene Risikoindikatoren. In Tabelle 1 sind die in der Datenmatrix erfassten Parameter und Befunde aufgeführt.

Tabelle 1

Primäre Datenmatrix für alle im PAVK - Patientengut erhobenen Parameter und Befunde

	Erhobene Daten, Parameter und Befunde
Anamnestische Daten	Patientenalter Atherogene Risikofaktoren: - Diabetes mellitus - Arterielle Hypertonie - chronischer Nikotinabusus - Adipositas Begleiterkrankungen und spezifische Therapie: - koronare Herzkrankheit - cerebrovaskuläre Atherosklerosemanifestation - chronische Niereninsuffizienz Medikamentenanamnese: - Antihypertensiva - orale Antikoagulantien - Thrombozytenaggregationshemmer - orale Antidiabetika - Lipidsenker
Klinische Befunde	Körpergröße Körpergewicht
Ergebnisse angiologischer Untersuchungen	ABPI (Ankle-Brachial-Pressure-Index) IMD (sonogr. Intima-Media-Dicke der ACC)
Angiologische Diagnose	Lokalisationstyp der PAVK PAVK - Stadium nach FONTAINE
Laborchemische Parameter	hämostaseologische Parameter: - Hämatokrit - Thrombozytenzahl - Quick - Wert - PTT - Fibrinogen - AT III - Lipoprotein(a) - PAI-1 Marker des metabolischen Syndroms i.S.: - HbA1c - Gesamtcholesterin - Triglyceride - LDL - Cholesterin - HDL - Cholesterin - Harnsäure Atherogene Risikomarker i.S.: - Homocystein - C - reaktives Protein Retentionsparameter i.S.: - Kreatinin - Harnstoff

2.2.2 Anamnese und angiologische Untersuchung

Zielstellung der angiologischen Abklärung war die Beurteilung von Lokalisation, FONTAINE - Stadium und hämodynamischem Schweregrad der PAVK. Weiterhin interessierten Befunde zur Einschätzung von Pathogenese, Generalisation und Komorbidität der Gefäßerkrankung.

Neben der Erhebung der allgemeinen Anamnese und personenbezogener Daten, wie Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht, interessierten alle relevanten Informationen zur PAVK. So wurden die Länge der schmerzfreien Gehstrecke mit limitierender Seite erfragt. Des Weiteren wurden die spezifischen Therapiemaßnahmen der PAVK neben der allgemeinen Medikamentenanamnese erhoben. Als Risikofaktoren fanden Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, chronischer Nikotinabusus, Fettstoffwechselstörungen und Hyperurikämie Berücksichtigung. Auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankung und chronischen Niereninsuffizienz wurde vorrangig geachtet.

Wesentlich bei der klinisch - angiologischen Untersuchung waren die Befunde der seitenvergleichenden Puls palpation und Arterienauskultation. Weiterhin wurden die Extremitäten bezüglich trophischer Störungen, Wunden, Infektionszeichen oder Narben beurteilt. Zur Bewertung der hämodynamischen Kompensationsverhältnisse wurde die Lagerungsprobe nach RATSCHOW im Seitenvergleich eingesetzt. Die Klassifizierung nach FONTAINE - Stadien erfolgte entsprechend den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2001).

Tabelle 2

Klinische Stadieneinteilung der PAVK nach FONTAINE unter Berücksichtigung des komplizierten Stadium II

Stadium	Symptome und Befunde
Stadium I	Beschwerdefreiheit bei objektiv nachgewiesener arterieller Verschlusskrankheit
Stadium II	Claudicatio intermittens
Stadium IIa	maximale schmerzfreie Gehstrecke > 200 m
Stadium IIb	maximale schmerzfreie Gehstrecke < 200 m
Stadium III	ischämischer Ruheschmerz
Stadium IV	Nekrose/Gangrän
kompliziertes Stad.II	durch Traumata entstandene akrale Läsionen bei guter hämodynamischer Kompensation

2.2.3 Angiologische Funktionsdiagnostik

Die definitive angiologische Abklärung erfolgte entsprechend den Leitlinien zur Stufendiagnostik der PAVK der Deutschen Gesellschaft für Angiologie (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2001). Abbildung 1 veranschaulicht den Untersuchungsablauf mit den jeweils eingesetzten Verfahren. Die invasive Diagnostik wurde nur präinterventionell und präoperativ veranlasst.

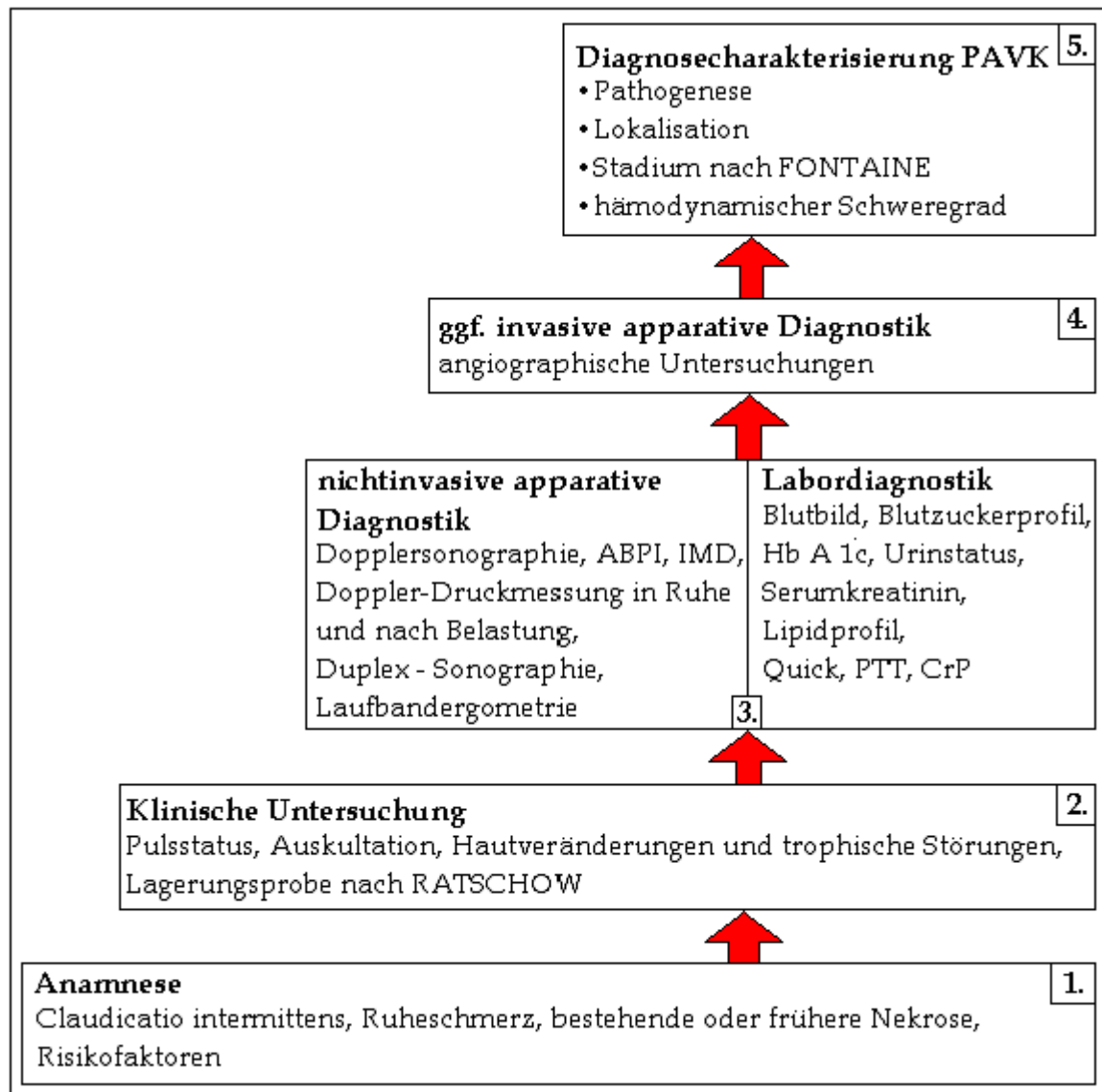


Abb. 1 Synopsis zur PAVK – Stufendiagnostik

Zur nichtinvasiv - apparativen Lokalisations- und Funktionsdiagnostik wurde die bidirektionale CW - Doppler - Sonographie im peripheren Stromgebiet eingesetzt. Diese Methodik umfasste die Ableitung und Bewertung der Doppler - Pulskurven an den standardisierten Ableitstellen beidseits (A. femoralis, A. poplitea, A. tibialis

posterior, A. dorsalis pedis). Eine systolische Doppler - Druckmessung erfolgte an der A. tibialis posterior und A. tibialis anterior sowie indikationsadaptiert an der A. peronea. Zusätzlich zu den Absolutwerten wurde nach 15 minütiger Ruhepause am liegenden Patienten der tibio - brachiale - Dopplerdruckquotient (englisch: ABPI = Ankle - Brachial - Pressure -Index) ermittelt. Dazu wurden jeweils beidseitig die systolischen Drücke der Aa. tibiales posteriores et anteriores und der Aa. brachiales mittels CW - Doppler - Sonographie analog der Riva - Rocci -Methode gemessen. Somit konnte der ABPI als Quotient „höchster Knöcheldruck“ / „höchster Oberarmdruck“ berechnet werden.

Mittels standardisierter Laufbandergometrie konnten anamnestische Angaben zum Schweregrad der PAVK nach FONTAINE objektiviert werden. Hierbei belastete man die Patienten bei einer Bandgeschwindigkeit von 3,0 km/h und einer 10 % - Steigung bis zum Einsetzen des Ischämieschmerzes.

Die Lokalisierung der Atherosklerose im Bereich der unteren Extremitäten erfolgte durch Doppler-Pulskurven-Analyse. Man differenzierte die Lokalisationstypen der PAVK in Becken - Typ (B), Oberschenkel - Typ (OS), Unterschenkel - Typ (US), Becken - Oberschenkel - Typ (B - OS), Becken - Oberschenkel - Unterschenkel - Typ (B - OS - US) und Oberschenkel - Unterschenkel - Typ (OS - US). Außerdem erfolgte die sonographische Messung der maximalen Intima - Media - Dicke der A. carotis communis (IMD) unter standardisierten Bedingungen am hochauflösenden B - Bild.

2.2.4 Laborparameter

Es wurden biochemische Marker des metabolischen Syndroms und Laborparameter des Fettstoffwechsels wie Gesamtcholesterin, LDL - und HDL - Cholesterin, Trilyceride, Lp(a), HbA1c und Harnsäure erfaßt. Weiterhin gingen als wichtige hämostaseologische Parameter Hämatokrit, Thrombozytenzahl, Fibrinogen, PAI-1, AT III, Quick und PTT in die Untersuchungen ein. Homocystein und C-reaktives Protein fanden als neuere Risikoindikatoren ebenfalls Berücksichtigung.

Tabelle 3 zeigt die Referenzwerte der erhobenen Laborparameter.

Tabelle 3

Laborparameter mit Angaben ihrer Referenzbereiche.

Laborparameter	Laborchemische Referenzbereiche		Material
	Männer	Frauen	
Hämatokrit	0,42 - 0,52	0,37 - 0,47	EDTA - Blut
Thrombozytenzahl	150 - 400 Gpt/l	150 - 400 Gpt/l	EDTA - Blut
Quick	70 - 120 %	70 - 120 %	Citrat - Blut
PTT	< 36 sec	< 36 sec	Citrat - Blut
AT III	80 – 120 %	80 – 120 %	Citrat-Plasma
PAI	< 3,5 U/ml	< 3,5 U/ml	Citrat - Plasma
Fibrinogen	1,8 - 3,5 g/l	1,8 - 3,5 g/l	Citrat - Blut
C - reaktives Protein	< 5 mg/l	< 5 mg/l	Serum
Lipoprotein (a)	< 0,200 g/l	< 0,200 g/l	Serum
HbA1c bei D.m.	< 6 %	< 6 %	EDTA - Blut
Cholesterin	< 5,2 mmol/l	< 5,2 mmol/l	Serum
Triglyceride	< 2,3 mmol/l	< 2,3 mmol/l	Serum
LDL	< 3,9 mmol/l	< 3,9 mmol/l	Serum
HDL	> 0,9 mmol/l	> 1,1 mmol/l	Serum
Kreatinin	< 102 µmol/l	< 88 µmol/l	Serum
Harnstoff	5,3 - 8,9 mmol/l	3,6 - 8,0 mmol/l	Serum
Harnsäure	200 - 420 µmol/l	140 - 340 µmol/l	Serum
Homocystein	< 9,0 µmol/l	< 9,0 µmol/l	Serum

2.2.5 Ergänzende Untersuchungen

Zur Erfassung von Übergewichtigkeit und Adipositas wurde der Body - Mass - Index (BMI) als Quotient „Gewicht in kg“ / „(Körpergröße in m)²“ ermittelt. Ein BMI von ≤ 24 galt als normgewichtig. Body - Mass - Indices von 25 - 29 wurden als Übergewichtigkeit, im Bereich von 30 - 34 als Adipositas und ≥ 35 als Adipositas per magna klassifiziert.

Zur weiterführenden kardiovaskulären Diagnostik kamen indikationsadaptiert Röntgenuntersuchungen des Thorax, Standard - 12 - Kanal - EKG, Fahrradergometrie, Echokardiographie sowie angiographische und koronarangiographische Untersuchungen zur Anwendung.

2.2.6 Methoden der statistischen Auswertung

Die Datenerfassung wurde in einer Datenmatrix für SPSS 11.0 in deutscher Version und ergänzend in Excel 2000 vorgenommen. Die anschließende deskriptive Parameteranalyse wurde mit Mittelwert und Standardabweichung ausgeführt. Mit

Hilfe eines one - way ANOVA-Tests wurden alle numerischen Parameter analysiert. Kategoriale Variablen wurden anhand von Kontingenztafeln und der Pearson's Chi - Quadrat - Analyse berechnet. Analog erfolgte der Einsatz der LEVENE - Varianzgleichheitsanalyse. Statistische Untersuchungen hinsichtlich des Vergleiches von unabhängigen Stichproben erfolgten durch Mittelwertvergleiche im T - Test des SPSS - Statistiksprogramms.

Als statistisch signifikant galten p-Werte $< 0,05$. Werte von $p < 0,001$ wurden als hochsignifikant bewertet.

3. Ergebnisteil

3.1 Alters - und Geschlechtsverteilung im Patientengut

Das untersuchte Patientengut umfasste 673 PAVK - Patienten. Es wurden Befunde von 461 Männern und 212 Frauen ausgewertet.

Das Durchschnittsalter betrug für Frauen $70,1 \pm 11,2$ Jahre und für Männer $64,7 \pm 10,1$ Jahre ($p < 0,001$, $n = 673$). In Tabelle 4 ist die Altersverteilung beider Geschlechter für das untersuchte Patientenkollektiv dargestellt.

Tabelle 4

Alters - und Geschlechtsverteilung im Patientengut;
absolute Häufigkeiten, (relative Häufigkeit in %)

Altersklasse	Geschlecht		Gesamt
	männlich	weiblich	
30 - 39 Lebensjahre	1 (0,2%)	2 (0,9%)	3 (0,4%)
40 - 49 Lebensjahre	38 (8,2%)	14 (6,6%)	52 (7,7%)
50 - 59 Lebensjahre	98 (21,3%)	18 (8,5%)	116 (17,2%)
60 - 69 Lebensjahre	159 (34,5%)	51 (24,1%)	210 (31,2%)
70 - 79 Lebensjahre	142 (30,8%)	88 (41,5%)	230 (34,2%)
80 - 89 Lebensjahre	23 (5,0%)	35 (16,5%)	58 (8,6%)
90 - 99 Lebensjahre	0	4 (1,9%)	4 (0,6%)
Gesamt	461 (100,0%)	212 (100,0%)	673 (100,0%)

Die untersuchten Frauen waren durchschnittlich älter als männliche PAVK - Patienten. Abbildung 2 zeigt die geschlechtabhängige Häufigkeitsverteilung für die einzelnen Altersklassen. Hier lässt sich eine Normalverteilung über die Altersklassen für beide Geschlechter erkennen. Der Häufigkeitsgipfel für Frauen lag bei 70-79 Jahren, der für Männer bei 60-69 Jahren. Dieser Befund war hochsignifikant.

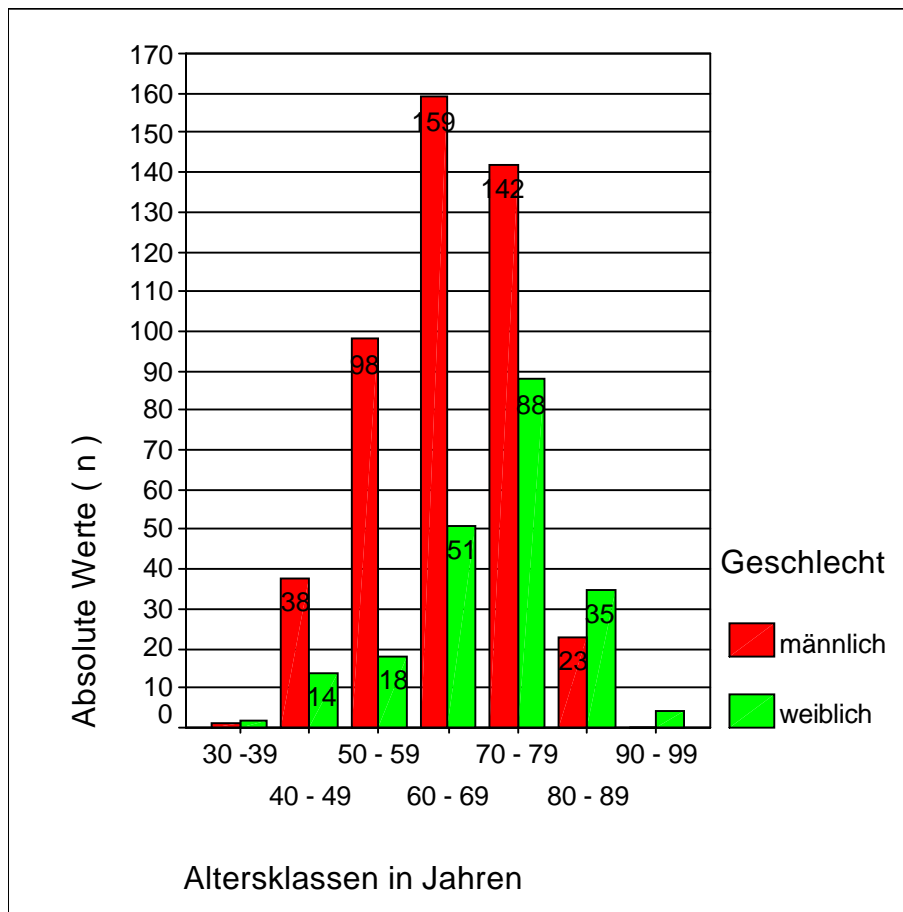


Abb. 2 Geschlechtsabhängige Häufigkeitsverteilung der Altersklassen im untersuchten Patientenkollektiv ($n < 0,005$, $n = 673$)

3.2 Konstellationen atherogener Risikofaktoren bei PAVK - Patienten im Geschlechtsvergleich

3.2.1 Klassische atherogene Risikofaktoren

Bei der Analyse der atherogenen Risikofaktorenprofile ergab sich bei weiblichen Gefäßpatienten eine hohe Prävalenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämie. Demgegenüber fiel bei männlichen Patienten eine häufigere Präsenz von chronischem Nikotinabusus auf. Die geschlechtsabhängigen Gruppenvergleiche für die atherogenen Risikofaktoren sind in Tabelle 5 aufgeführt. Abbildung 3 zeigt eine erhöhte Prävalenz von arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus in höheren Altersklassen. Die Prävalenz von Nikotinabusus nahm hingegen mit zunehmendem Alter ab.

Tabelle 5

Prozentuale Häufigkeiten klassischer atherogener Risikofaktoren bei männlichen und weiblichen PAVK - Patienten, n = 673

atherogene Risikofaktoren	Geschlecht		Signifikanz
	männlich	weiblich	
Arterielle Hypertonie	73,5%	78,3%	p = 0,175
Chronischer Nikotinabusus	58,1%	29,7%	p < 0,001
Übergewichtigkeit	66,6%	66,0%	p = 0,33
Diabetes mellitus	42,1%	53,3%	p = 0,007
Hypercholesterinämie	90,9%	93,9%	p = 0,162
Hypertriglyceridämie	54,6%	60,0%	p = 0,386
Dyslipoproteinämie (pathologischer LDL/HDL- Quotient)	26,7%	33,3%	p = 0,364

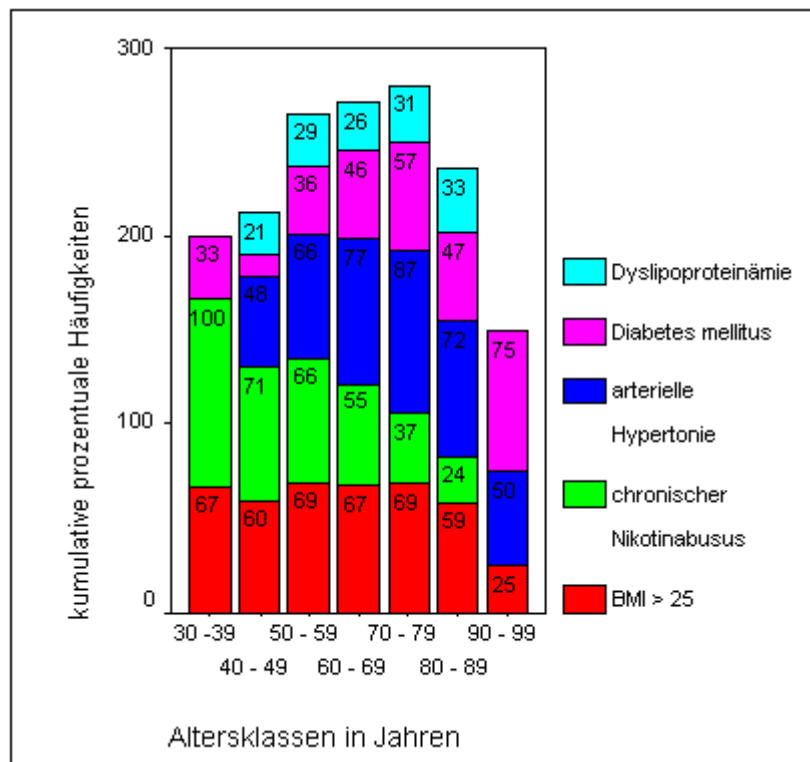


Abb. 3 Prävalenz klassischer atherogener Risikofaktoren im PAVK - Krankengut (n = 673)

Bei insgesamt 46 % der untersuchten Patienten bestand der Risikofaktor Diabetes mellitus. In den Abbildungen 4 und 5 ist der signifikante Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit eines Diabetes mellitus ersichtlich ($p = 0,007$, $n = 673$). Weiterhin fiel die Überrepräsentation von sekundär insulinpflichtigen diabetischen Frauen auf. Dies sind 32,6 % der weiblichen Studienteilnehmer ($p < 0,001$, $n = 673$). Typ - I Diabetiker waren im Patientengut nicht vertreten.

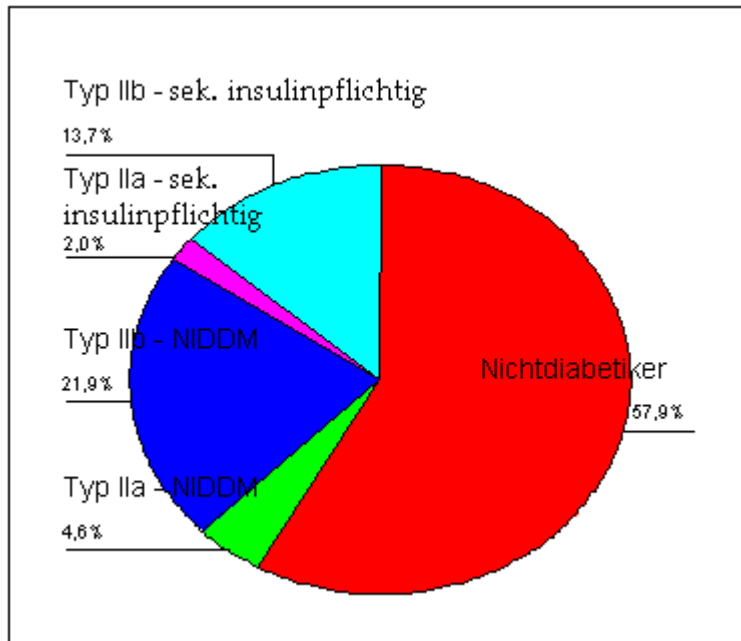


Abb. 4 Diabetes mellitus bei männlichen PAVK - Patienten ($n = 461$)

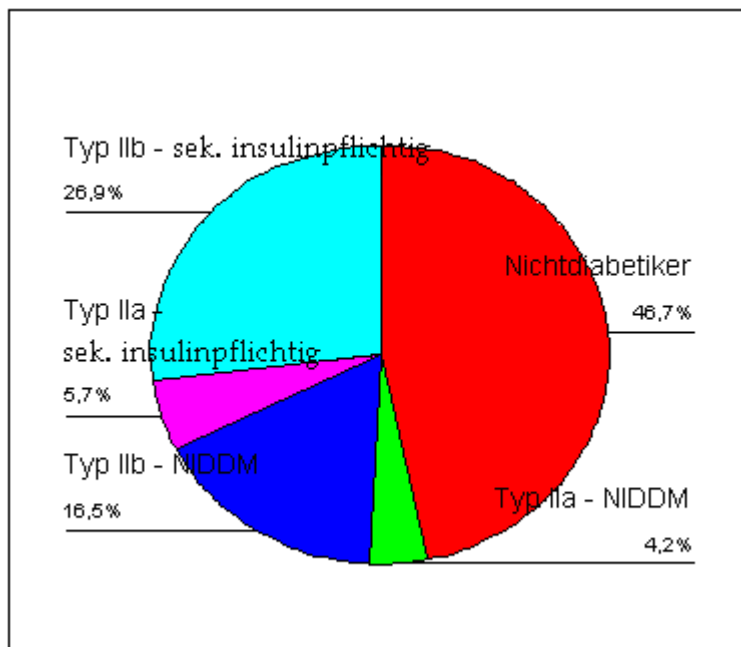


Abb. 5 Diabetes mellitus bei weiblichen PAVK - Patienten ($n = 212$)

Eine arterielle Hypertonie war bei beiden Geschlechtern gleichermaßen häufig ausgeprägt. Bemerkenswert ist, dass bis zum 49. Lebensjahr deutlich weniger Frauen an einer Bluthochdruckerkrankung litten als gleichaltrige Männer. In den folgenden zwei Dekaden war diese Differenz ausgeglichen. Im 60. - 69. Lebensjahr fanden sich signifikant mehr weibliche als männliche Hypertoniker ($p = 0,009$, $n = 673$). Abbildung 6 zeigt die geschlechts- und altersabhängige Prävalenz der arteriellen Hypertonie.

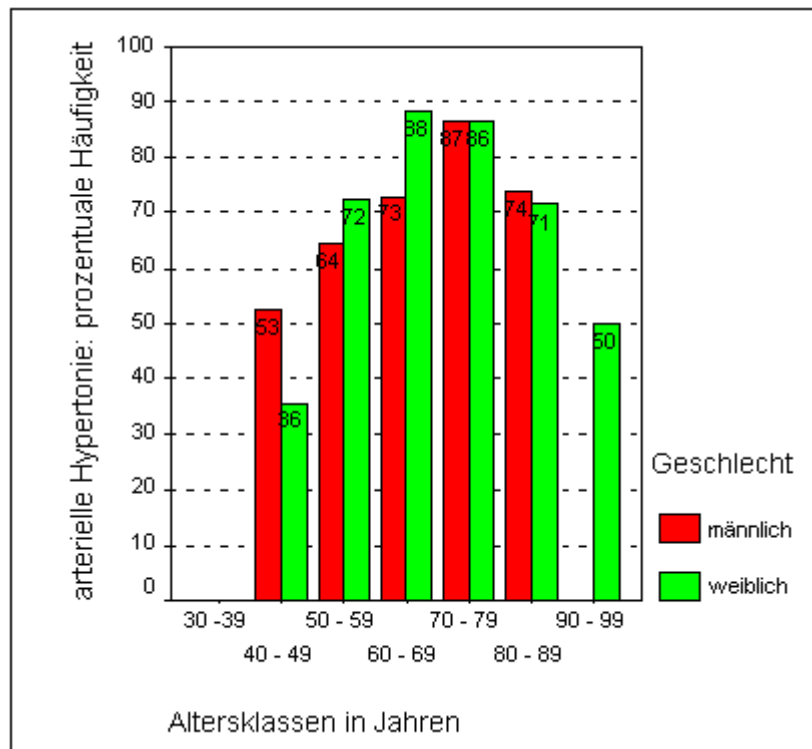


Abb. 6 Prävalenz der arteriellen Hypertonie, geschlechts- und altersklassenabhängige prozentuale Darstellung ($n = 673$)

Ein regelmäßiger Nikotingebrauch wurde bei 58,1 % der männlichen und 29,7 % der weiblichen Patienten im Untersuchungskollektiv ermittelt. Der Unterschied ist hochsignifikant ($p < 0,001$, $n = 673$).

Bezüglich des Risikofaktors Übergewichtigkeit und Adipositas konnten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede festgestellt werden. Es war eine hohe Prävalenz von Übergewichtigkeit ($BMI > 25$) im untersuchten Patientengut auffällig. Dies ist in Abbildung 7 dargestellt.

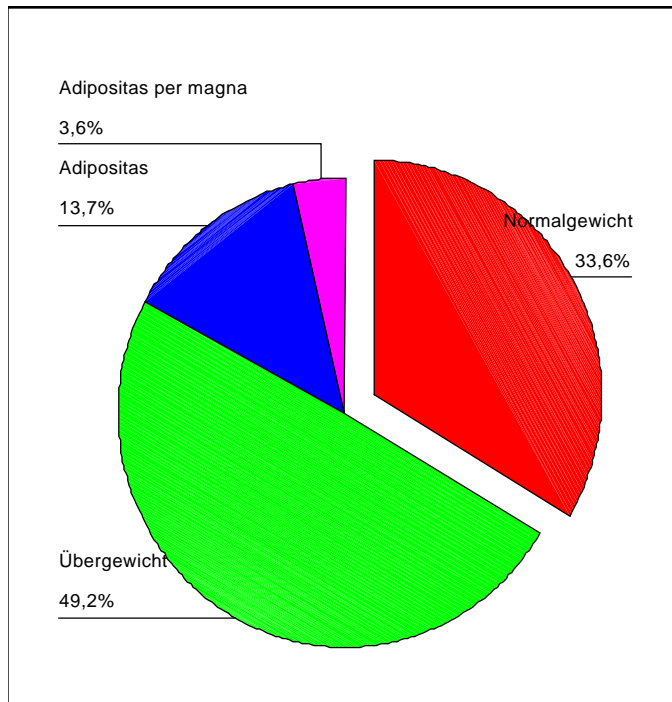


Abb. 7 Häufigkeit von Übergewicht und Adipositas im PAVK - Patientengut
(n = 673)

Im untersuchten Patientengut fand sich eine hohe Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen. Beim Vergleich beider Geschlechter erschien die prozentuale Häufigkeit von Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie und Dyslipoproteinämie im Durchschnitt bei Frauen geringfügig höher als bei männlichen Patienten ($p > 0,05$, $n = 420$). Die Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen ist in Abbildung 8 dargestellt.

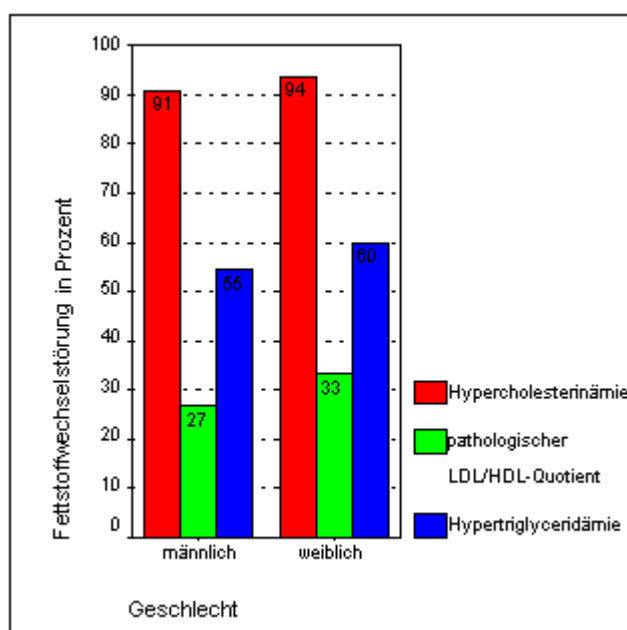


Abb. 8 Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen in Prozent bei Männern und Frauen (n = 420)

Bezüglich der HDL - Cholesterin - Konzentration zeigten sich keine geschlechtsabhängigen Unterschiede im Mittelwertvergleich. Ebenso blieb die geschlechtsabhängige Vergleichsanalyse des Quotienten „LDL - Cholesterin/HDL - Cholesterin“ ohne signifikanten Unterschied. Abbildung 9 zeigt eine altersabhängige Boxplot - Darstellung der HDL - Cholesterin - Messwerte.

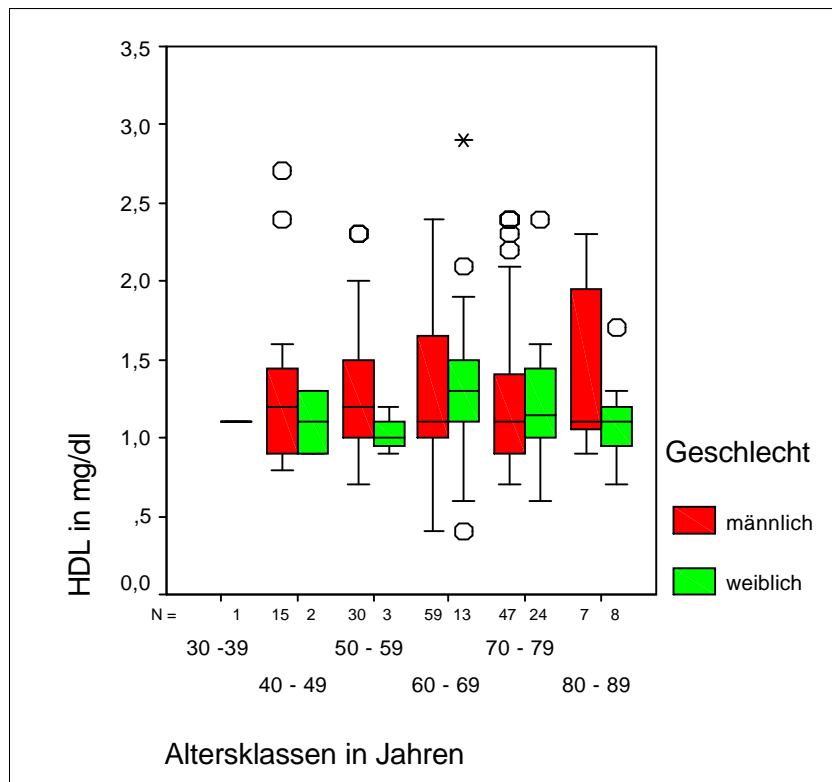


Abb. 9 HDL - Cholesterin i.S.: Geschlechtsabhängige Boxplotdarstellung für verschiedene Altersgruppen, $p > 0,05$ ($n = 208$)

3.2.2 Vaskuläre Risikoindikatoren: Homocystein, C - reaktives Protein

Bezüglich des Risikoindikators Homocystein i.S. fanden sich nach Ausschluss einer Niereninsuffizienz pathologisch erhöhte Mittelwerte für Männer ($15,1 \mu\text{mol/l} \pm 6,6 \mu\text{mol/l}$) und Frauen ($20,1 \mu\text{mol/l} \pm 23,5 \mu\text{mol/l}$) ($n = 113$, $p > 0,05$) sowie im Gesamtkollektiv ($16,5 \mu\text{mol/l} \pm 13,9 \mu\text{mol/l}$). PAVK - Patienten, bei denen bereits kardio - und/oder zerebrovaskuläre Ereignisse aufgetreten waren, wiesen signifikant höhere Homocysteinmittelwerte ($31,7 \mu\text{mol/l} \pm 8,79 \mu\text{mol/l}$) auf als Patienten mit isolierter PAVK ($14,2 \mu\text{mol/l} \pm 5,6 \mu\text{mol/l}$) ($p = 0,018$, $n = 113$).

Es zeigten sich im Gesamtkollektiv tendenziell höhere Homocysteinspiegel bei Frauen. Dieser Anstieg erreichte in der Altersklasse 60 - 69 Jahre das Signifikanzniveau ($p = 0,011$).

In allen Alterklassen fanden sich bei beiden Geschlechtern im Mittel erhöhte CrP - Werte ($18,4 \pm 5,2$ mg/l). Frauen ($24,6$ mg/l) zeigten durchschnittlich höhere CrP - Messwerte als Männer ($15,6$ mg/l), dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,038$, $n = 484$). Abbildung 10 zeigt eine vom PAVK - Stadium nach FONTAINE abhängige Darstellung der CrP - Mittelwerte für beide Geschlechter. Die aufgezeigten Geschlechtsdifferenzen erreichten im Stadium I nach FONTAINE das Signifikanzniveau ($p = 0,026$, $n = 68$).

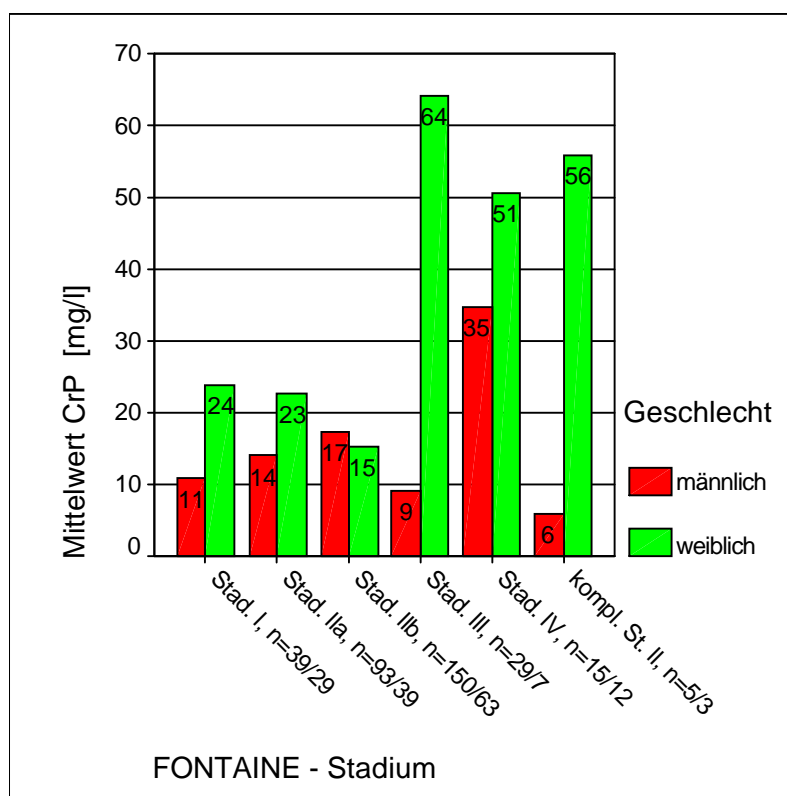


Abb. 10 Mittelwerte des C - reaktives Protein bei männlichen und weiblichen PAVK - Patienten in verschiedenen klinischen FONTAINE - Stadien ($n = 484$)

3.2.3 Analyse der Laborparameter

Bei der Auswertung der erhobenen Laborparameter konnten signifikante geschlechtsabhängige Unterschiede für die Mittelwerte von Hämatokrit, Fibrinogen-, CrP-, Kreatinin- und Harnsäure- Konzentrationen festgestellt werden. Pathologische

Befunde fanden sich für PTT, Fibrinogen, CrP, PAI-1, Lipoprotein (a), HbA1c, Cholesterin, Triglyceride, LDL, Kreatinin, Harnsäure und Homocystein bei beiden Geschlechtern. Bei Frauen bestanden zusätzlich grenzwertig erhöhte Harnstoff - Spiegel. Für Antithrombin III fanden sich normale Durchschnittswerte ohne signifikante Geschlechtsdifferenzen. Tabelle 6 zeigt geschlechtsabhängig die Mittelwerte aller Laborparameter.

Tabelle 6 Mittelwertvergleiche erhobener Laborparameter zwischen männlichen und weiblichen PAVK - Patienten

Laborparameter	Maßeinheit	n	Mittelwert und Standardabweichung		p
			männlich	weiblich	
Hämatokrit		516	0,42 ± 0,06	0,41 ± 0,06	0,032
Thrombozyten	Gpt/l	481	290 ± 130	303 ± 92	n.s.
Quick	%	412	88,8 ± 25,8	84,1 ± 29,9	n.s.
PTT	sec	165	38,3 ± 1,43	40,5 ± 24,8	n.s.
Fibrinogen	g/l	131	4,5 ± 2,0	5,3 ± 2,0	0,038
C - reaktives Protein	mg/l	484	15,6 ± 34,4	24,6 ± 48,3	0,038
AT III	%	22	86,6 ± 9,0	85,9 ± 24,7	n.s.
PAI-1	U/ml	12	4,0 ± 3,0	3,9 ± 0,8	n.s.
Lipoprotein (a)	g/l	22	0,48 ± 0,54	0,64 ± 0,4	n.s.
Hb A 1c bei D.m.	%	39	7,08 ± 1,01	7,82 ± 1,61	n.s.
Cholesterin	mmol/l	321	6,25 ± 1,36	6,93 ± 4,9	n.s.
Triglyceride	mmol/l	308	2,92 ± 1,9	2,83 ± 1,46	n.s.
LDL	mmol/l	220	4,97 ± 3,66	5,6 ± 3,05	n.s.
HDL	mmol/l	209	1,3 ± 0,5	1,23 ± 0,44	n.s.
Kreatinin	µmol/l	573	127,3 ± 119,1	102,8 ± 69,4	0,002
Harnstoff	mmol/l	455	8,7 ± 5,1	8,6 ± 4,8	n.s.
Harnsäure	µmol/l	230	424 ± 118	392 ± 98	0,038
Homocystein	µmol/l	138	15,1 ± 6,6	20,1 ± 23,5	n.s.

Abbildung 11 demonstriert einen signifikanten Geschlechtsunterschied der Fibrinogen - Messwerte ($p = 0,038$, $n = 131$) im Patientenkollektiv mittels einer Regressionsdarstellung.

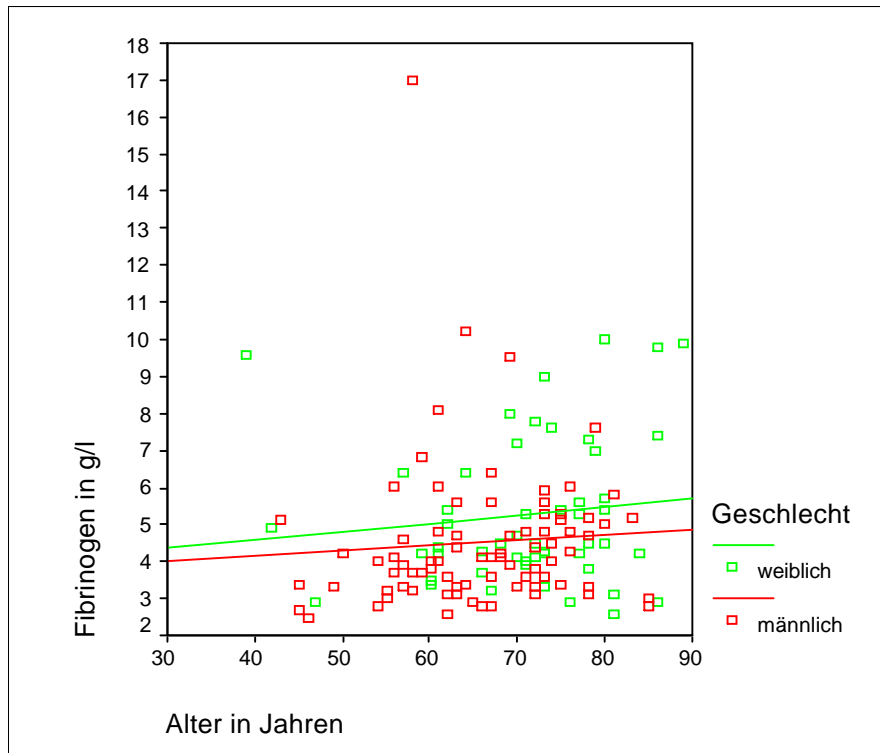


Abb. 11 Fibrinogenkonzentration im Citratblut: Ergebnisse einer altersabhängigen Regressionsanalyse, $p = 0,038$, $n = 131$

3.3 Vergleich der PAVK - Manifestation bei Männern und Frauen

3.3.1 Klinischer Schweregrad (Stadien nach FONTAINE)

Im Patientenkollektiv kamen alle FONTAINE - Stadien der PAVK vor. Ein Häufigkeitsgipfel fand sich für beide Geschlechter im Stadium II b. Abbildung 12 zeigt die Stadienverteilung für beide Geschlechter. Die geschlechtsabhängigen Gruppenvergleiche ergaben keine signifikanten Unterschiede. Auffallend ist die relativ geringe Prävalenz der FONTAINE - Stadien III, IV und des komplizierten Stadiums II.

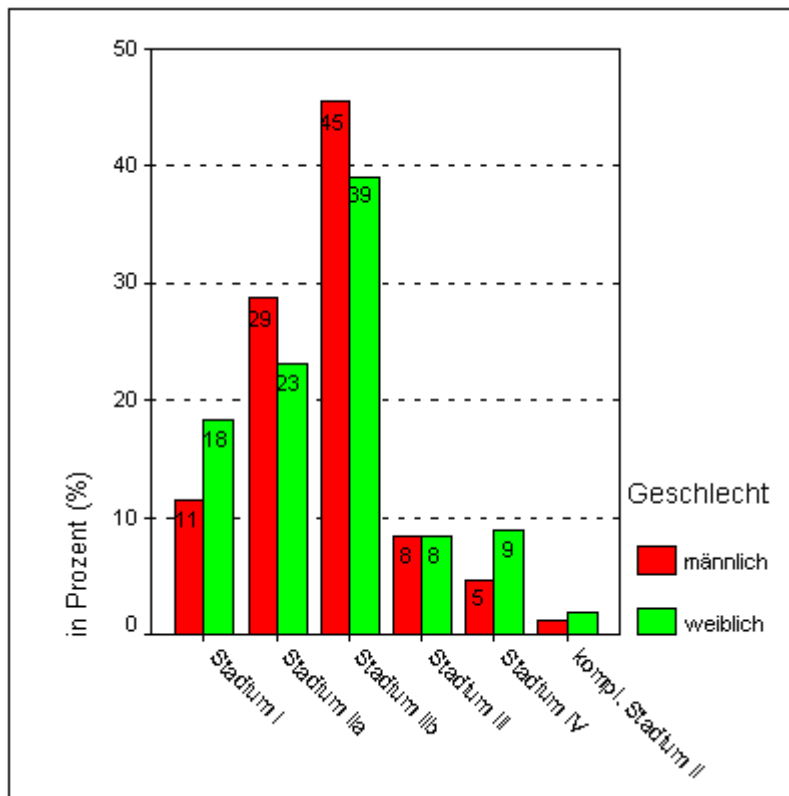


Abb. 12 Prozentuale Häufigkeiten der klinischen PAVK - Stadien nach FONTAINE für Männer und Frauen ($p > 0,05$, $n = 673$)

3.3.2 Hämodynamischer Schweregrad (ABPI = Knöchel-Arm-Druck-Index)

Abbildung 13 zeigt erniedrigte ABPI - Werte für fortgeschrittenere FONTAINE - Stadien. Es fanden sich in höheren Altersklassen tendenziell niedrigere ABPI - Werte. Die ABPI - Mittelwerte betragen $0,55 \pm 0,2$ im Gesamtkollektiv ($n = 342$), $0,56 \pm 0,2$ für Männer ($n = 232$) und $0,54 \pm 0,19$ für Frauen ($n = 110$). Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede bestanden nicht.

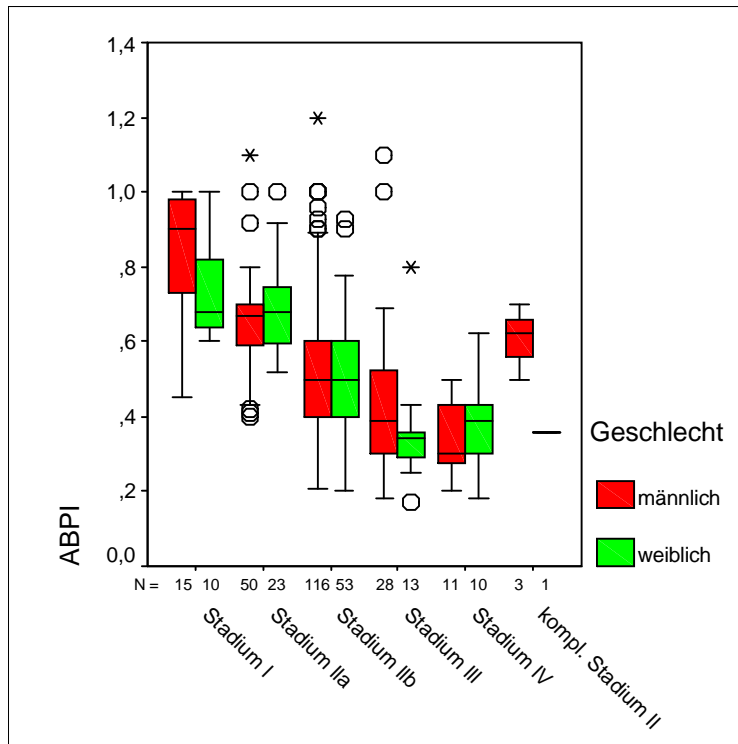


Abb. 13 Boxplotdarstellung: Verhalten der systolischen Knöchel-Arm-Druckindices in den verschiedenen FONTAINE - Stadien bei männlichen und weiblichen PAVK - Patienten ($p > 0,05$, $n = 342$)

3.3.3 Lokalisation

Bezüglich der PAVK - Lokalisationstypen an der unteren Extremität ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern ($p = 0,001$). So fanden sich bei den weiblichen Patienten vorrangig Stenosen und Verschlüsse der Unterschenkelarterien und kombinierte Oberschenkel - Unterschenkel - Obliterationstypen (insgesamt 55 %). Bei Männern überwogen Fälle mit Beckenbeteiligung der PAVK (54 %). Abbildung 14 veranschaulicht das Überwiegen einer proximalen Verschlußlokalisation bei Männern, im Gegensatz dazu die vorwiegend distale Atherosklerosemanifestation bei Frauen.

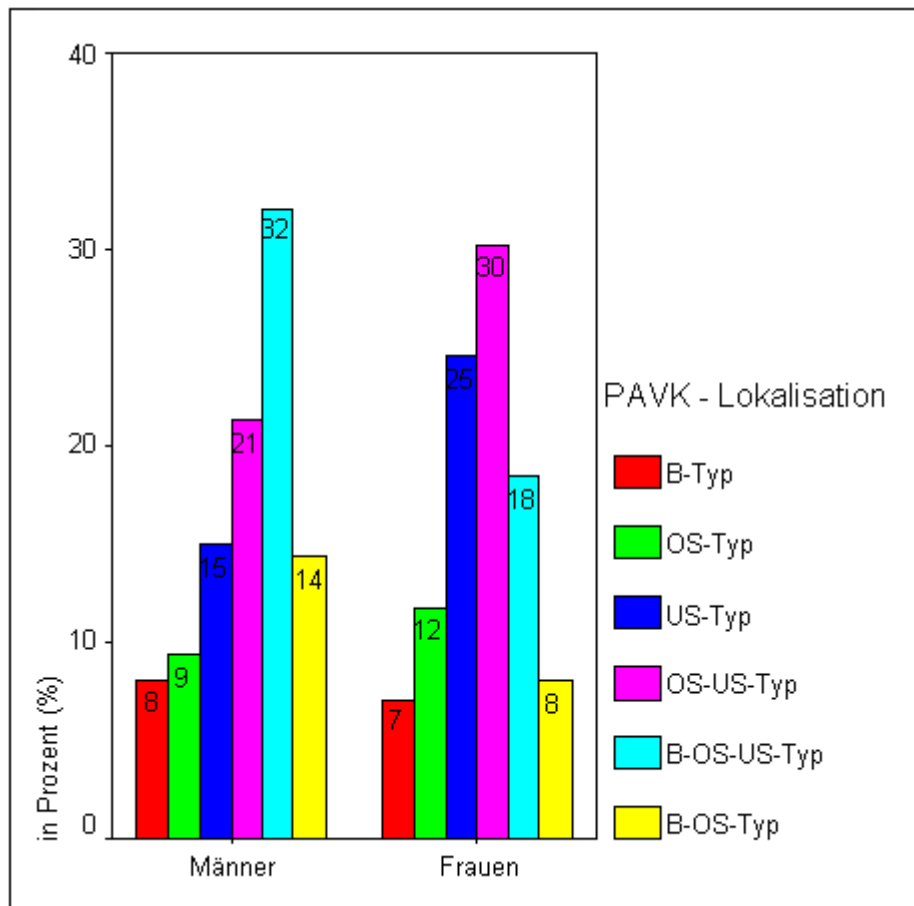


Abb. 14 PAVK - Lokalisationstypen: Relative Häufigkeiten in Prozent für Männer und Frauen ($p = 0,001$, $n = 673$)

3.4 Atherosklerotische Komorbidität im untersuchten Patientengut

Es zeigte sich eine hohe Prävalenz von koronarer Herzkrankheit und zerebrovaskulären Manifestationen bei älteren Gefäßpatienten beiderlei Geschlechts. Bei Männern fand sich häufiger eine KHK. Dieser Befund erreichte bei Patienten im 7. Lebensjahrzehnt das Signifikanzniveau ($p = 0,007$). Für Frauen nach dem 70. Lebensjahr fanden sich im Vergleich zu männlichen PAVK - Patienten, tendenziell erhöhte Prävalenzen zerebrovaskulärer Ereignisse ($n = 673$, $p > 0,05$). In den Abbildungen 15 und 16 sind diese Befunde veranschaulicht.

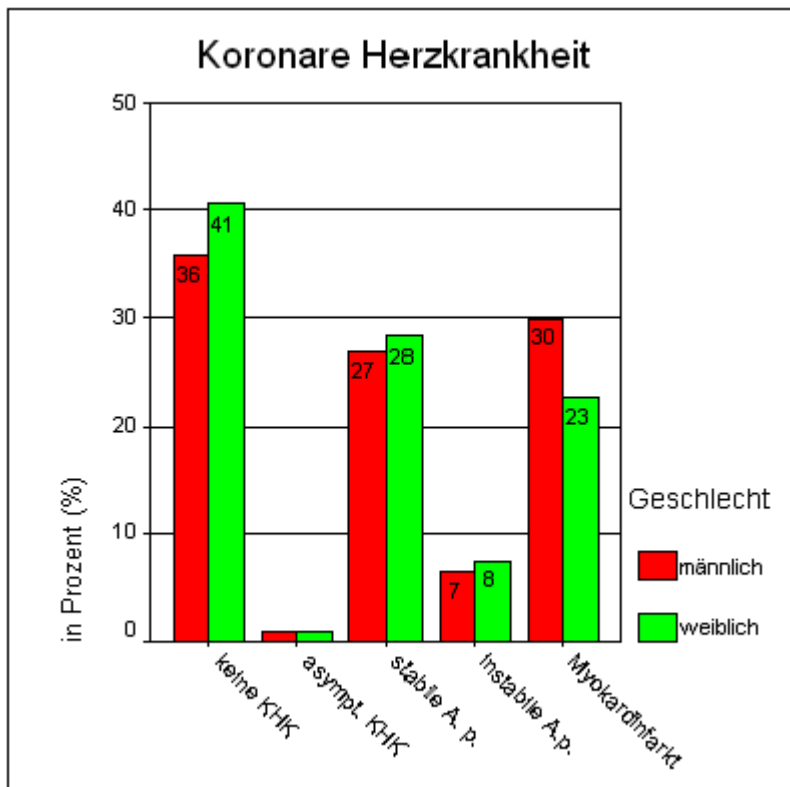


Abb.15 Prozentuale Häufigkeit von KHK-Manifestationen bei PAVK - Patienten beiderlei Geschlechts (n = 673)

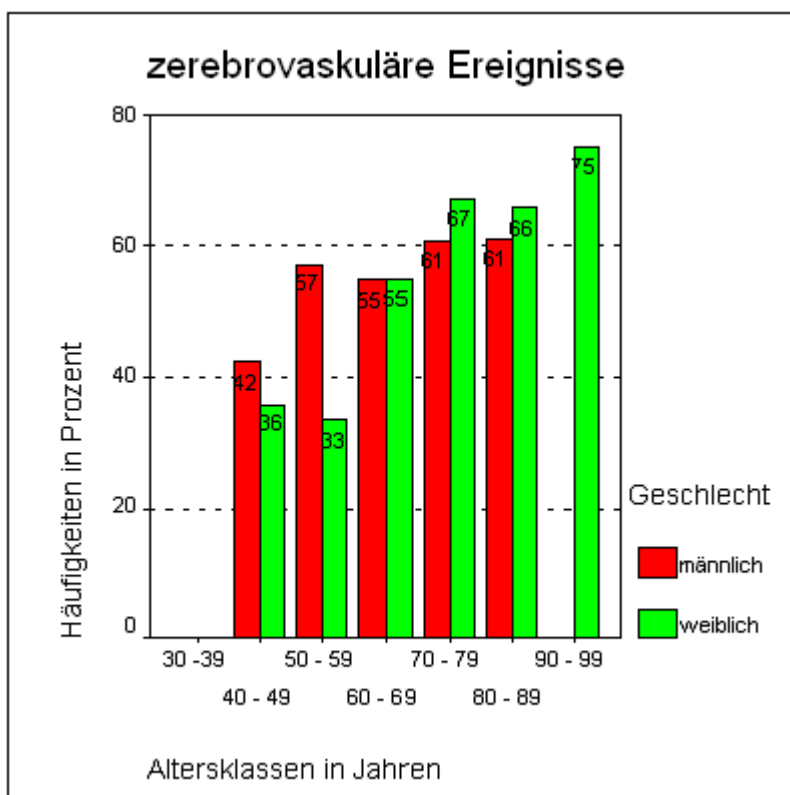


Abb. 16 Prozentuale Häufigkeit zerebrovaskulärer Ereignisse (TIA, PRIND, Insult) bei PAVK - Patienten, alters- und geschlechtabhängig dargestellt (n = 673)

3.5 Analyse der therapeutischen Maßnahmen bei PAVK - Patienten

Abbildung 17 veranschaulicht eine zunehmende Invasivität der Therapiemaßnahmen in höhergradigen PAVK - Stadien. Maßgeblich war hierbei die individuell schwerwiegendste Therapiemaßnahme. Die Modifikation atherosklerotischer Risikofaktoren, des Diabetes mellitus, der arteriellen Hypertonie, einer Adipositas und Dyslipoproteinämie war Basis des therapeutischen Konzeptes in allen Stadien der PAVK. Invasive interventionelle und operative Therapieverfahren wurden individuell indikationsadaptiert im Sinne eines Stufentherapiekonzeptes eingesetzt.

Bezüglich der Indikationsstellung und Anwendung therapeutischer Verfahren fanden sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im untersuchten Patientengut.

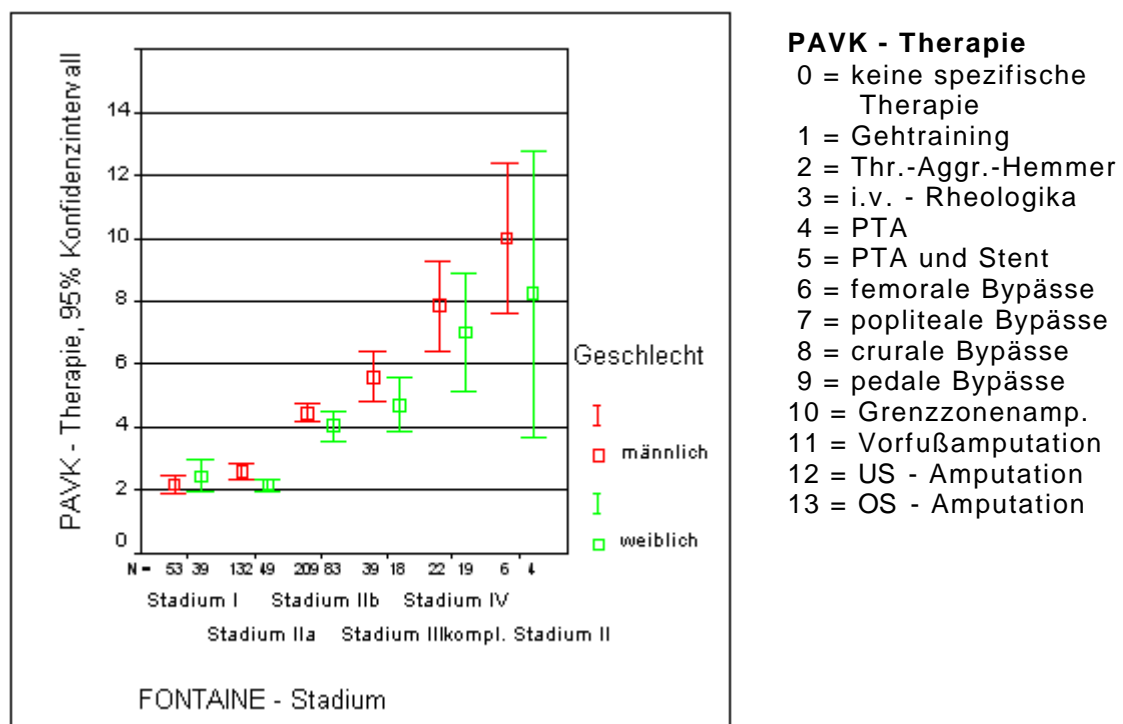


Abb. 17 Stadienabhängige Intensität und Invasivität der PAVK - Therapie bei Männern und Frauen (Mittelwert und Konfidenzintervall 95 %) (n = 673)

4. Diskussion

4.1 Bewertung des untersuchten Patientengutes

In die vorliegenden Untersuchungen wurden alle in einem Zeitraum von 6 Jahren stationär behandelten Patienten mit einer atherosklerotisch bedingten PAVK eingeschlossen. Dabei fand das gesamte Spektrum klinischer PAVK - Stadien Berücksichtigung. In die Auswertung gingen atherogene Risikofaktoren, Marker der Atherosklerosemanifestationen, sogenannte Risikoindikatoren und die therapeutische Versorgung bei beiden Geschlechtern ein. Angesichts der relativ großen Patientenzahl mit homogener Altersverteilung, die zur Auswertung kam, ergibt sich eine hohe Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse für ein stationäres angiologisches Patientengut. Bei Vergleichen mit anderen Studien sind Stichprobenumfang, differierende PAVK - Stadien, unterschiedliche Populationsmerkmale und das spezielle Studiendesign zu berücksichtigen.

Die beobachtete Häufigkeitsverteilung der Altersklassen entsprach einer Normalverteilung. Bestätigt werden konnte in Übereinstimmung mit GERHARD M, BAUM P und RABY KE (1995) eine signifikante Differenz in der Altersverteilung zwischen Männern und Frauen (FECHNER L et al. 1998). Ursächlich für die spätere Manifestation der PAVK bei Frauen erscheinen die östrogene Vasoprotektion bis zur Menopause (HIRSCH AT et al. 2001) und differierende Risikofaktorenprofile wesentlich (STOFFERS HE et al. 1996; KRÖGER K et al. 1999).

Die relative Unterrepräsentation von Frauen im Untersuchungskollektiv ist typisch für ein PAVK - Patientengut (OKA RK et al. 2003; GARDNER AW 2002; KRÖGER K et al. 1999). Neben der späteren klinischen Manifestation der peripheren atherosklerotischen Gefäßerkrankung bei Frauen muss mit einer höheren Prävalenz symptomfreier, symptomarmer und atypischer Krankheitsverläufe weiblicher PAVK - Patienten gerechnet werden (McDERMOTT MM et al. 2003; VOGT MT et al. 1993; NEWMAN AB et al. 1993). Ungeachtet dessen besteht nach HIGGINS JP und HIGGINS JA (2002) unter Einbeziehung älterer Gefäßpatienten eine vergleichbare Gesamtprävalenz der PAVK bei beiden Geschlechtern. Die bisher weitverbreitete Überbewertung des Risikofaktors „männliches Geschlecht“ trägt der tatsächlichen atherogenen Gefährdung weiblicher Patienten nicht hinreichend Rechnung. Künftig sollten auch weibliche Gefäßpatienten altersunabhängig in präventivmedizinische Konzepte und entsprechende Studien gleichermaßen eingeschlossen werden. Die

Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede ist von erheblicher klinischer Relevanz.

4.2 Interpretation der Ergebnisse im geschlechtsspezifischen Gruppenvergleich, Besonderheiten bei weiblichen PAVK -Patienten

4.2.1 Atherogene Risikofaktoren und Risikoindikatoren

Für die Risikofaktoren der PAVK fanden sich bei Männern und Frauen hohe Prävalenzen im untersuchten selektierten Patientengut. Es bestanden zwischen beiden Geschlechtern differierende Häufigkeitsverteilungen der Risikofaktoren.

Ein Diabetes mellitus Typ II lag signifikant häufiger bei Frauen vor. Die TASC - Working - Group ermittelte, dass bei männlichen PAVK - Patienten mit Diabetes mellitus eine Claudicatio intermittens 3,4 mal häufiger und bei weiblichen 5,7 mal häufiger als bei nichtdiabetischen PAVK - Patienten auftrat (TASC WORKING GROUP 2000). In Übereinstimmung mit Ergebnissen von JUDE EB et al. (2001) zeigten sich in der Diabetes - Subgruppe geschlechtsunabhängig erhöhte Komplikationsraten. Dies betraf vor allem Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten (JUDE et al. 2001). Die Prädilektion einer distalen Verschlusslokalisation bei manifestem Diabetes mellitus konnte im untersuchten Patientengut bestätigt werden. Distale Lokalisationstypen und Risikofaktoren des metabolischen Syndroms sind insbesondere bei Frauen nach der Menopause anzutreffen. Sie sind mit einer erhöhten Prävalenz von zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert (PODHAISKY H, HÄNSGEN K, TAUTE BM 2003). Im Vergleich zu männlichen Patienten konnte ein erhöhter Anteil der sekundären Insulinpflichtigkeit bei weiblichen Gefäßpatienten ermittelt werden. Dies spricht für einen schwereren Verlauf der diabetischen Stoffwechselstörung bei Frauen im untersuchten Patientengut.

Der Diabetes mellitus ist als Hauptrisikofaktor für Manifestation, Progression und Komplikationsträchtigkeit der PAVK zu bewerten (GRUNDY SM et al. 2000). Deshalb ist seine frühzeitige Erkennung und konsequente Behandlung von wesentlicher Bedeutung für den Verlauf der atherosklerotischen Gefäßerkrankung. Die eigenen Ergebnisse bestätigen die besondere Gefährdung weiblicher diabetischer Gefäßpatienten, die als Hochrisikoklientel zu klassifizieren sind. Einer aussagekräftigen Gefäßdiagnostik, konsequenten Therapie und nachhaltigen Sekundärprävention ist große Bedeutung beizumessen.

Im unserem PAVK - Kollektiv waren deutlich mehr Männer (58 %) als Frauen (< 30 %) mit dem Risikofaktor chronischer Nikotinabusus belastet. Dies entspricht den Befunden früherer Studien (KANNEL WB, McGEE DL 1985).

In neueren Populationsstudien (KIRKLAND S, GREAVES L, DEVICHAND P 2004) ist eine Trendumkehr durch steigende Prävalenzen vor allem jüngerer Raucherinnen zu beobachten. Nach TSIARA S, ELISAF M und MIKHAILLIDIS D (2003) fördert chronischer Nikotinabusus die aggravierende Wirkung weiterer Risikofaktoren der PAVK. Vasoprotektive Effekte von Östrogenen, Statinen und Antioxidantien werden aufgehoben, die Aktivität von Gefäßwandwachstumsfaktoren und -adhäsionsmolekülen wird gesteigert. Epidemiologische Studien haben das Zigarettenrauchen neben dem Diabetes mellitus als wichtigsten Risikofaktor für eine PAVK identifiziert (HAIRE-JOSHU D, GLASGOW RE, TIBBS TL 1999). Die Wirksamkeit der Nikotinabstinenz bei asymptomatischer PAVK ist belegt: Bereits nach einem Jahr Nikotinabstinenz sinkt das Risiko für das Auftreten einer Claudicatio intermittens auf das eines Nichtrauchers (INGOLFFSON IÖ et al. 1994; MALARCHER AM et al. 2000).

Die konsequente Reduktion des Nikotinkonsums gehört zu den Maßnahmen der primären und sekundären Prävention. Insbesondere sollten Frauen mit PAVK über den Wert einer Nikotinabstinenz aufgeklärt werden.

Die arterielle Hypertonie ist ein häufiger, allerdings oftmals noch unzureichend therapierter Risikofaktor der systemischen Atherosklerose. Im untersuchten Patientengut lag die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei 80 %! Es fand sich ein deutlicher Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Häufigkeit des arteriellen Hypertonus bei Patienten unter 50 Jahren. Die vergleichsweise verminderte Prävalenz bei prämenopausalen Frauen ist auffallend. In der Altersgruppe 50 bis 70 Jahre überwogen dann jedoch weibliche Hypertoniker. Ab dem 70. Lebensjahr fand sich eine vergleichbare Manifestationshäufigkeit bei Männern und Frauen. SAFAR ME und SMULYAN H (2004) postulierten, dass es bei postmenopausalen Frauen durch Verlust östrogenvermittelter Schutzmechanismen zu einem massivem Prävalenzanstieg des Risikofaktors arterielle Hypertonie kommt.

Darüber hinaus gibt es weitere geschlechtsspezifische Einflußfaktoren, die eine Entstehung der essentiellen arteriellen Hypertonie fördern. Frauen sind im Allgemeinen von gedrungenerer Statur und geringerer Körpergröße als Männer. Hieraus resultieren kürzere arterio - venöse Wegstrecken und Differenzen in der ventrikulo - vaskulären Pulswellenankopplung. Verkürzte

Herzaktionsperiodenzeiten bei Frauen werden mit diesem Befund in Zusammenhang gebracht (HOSODA S et al. 1994). Mit zunehmender postmenopausaler Elastizitätsminderung der Arterien verstärken sich Drucksteigerungen, die durch Pulswellenreflexions- und Additionseffekte zustande kommen. Weiterhin verursacht die relativ höhere Herzfrequenz bei Frauen eine kürzere Diastolendauer, welche eine verminderte Koronarperfusion zur Folge hat (SMULYAN H et al. 2001). Bei weiblichen PAVK - Patienten ist einer optimalen Blutdruckeinstellung und -kontrolle große Aufmerksamkeit zu schenken.

Auch der Adipositas ist als Komponente des metabolischen Syndroms bei aktuell steigender Prävalenz besonderer Bedeutung beizumessen (SKERRETT PJ, SPELSBERG A, MANSON JE 2002; DAVIGLUS ML et al. 2004).

Durch die assoziierten Faktoren Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie, Hyperurikämie, arterielle Hypertonie und Bewegungsmangel werden bei übergewichtigen Patienten weitere atherogene Wirkungen vermittelt und verstärkt. Die bei PAVK - Patienten bekannte Prävalenz von übergewichtigen und adipösen Patienten fand sich im vorliegenden Patientengut bei Männern und Frauen gleichermaßen (MANSON JE et al. 2004; DIEHM C, KAREEM S, LAWALL H 2004). Zentrale Aufgabe der Primärprävention ist die konsequente Behandlung der Adipositas bereits bei Kindern und Jugendlichen durch Ernährungsberatung, moderaten Ausdauersport und altersentsprechende Aufklärung über das kardiovaskuläre Risiko (SHERRY B et al. 2004). Bei Erwachsenen steht die sekundärpräventive Lebensstiländerung mit dem Ziel der Gewichtsreduktion durch kontrolliertes regelmäßiges Ausdauertraining und antiatherogene Diätmaßnahmen im Vordergrund.

Die Bedeutung der Fettstoffwechselstörungen für die Entstehung einer PAVK wurde in zahlreichen Studien gesichert (GERHARD M, BAUM P, RABY KE et al. 1995). Fettstoffwechselstörungen, insbesondere Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, waren im untersuchten Patientenkollektiv mit Prävalenzen zwischen 55% und 94% bei beiden Geschlechtern häufig vertreten. Tendenziell wiesen Frauen bei allen untersuchten Fettstoffwechsel - Parametern höhere Werte als Männer auf. Bezüglich der HDL - Cholesterinspiegel im Serum ergaben sich im Patientenkollektiv keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. DAVIS CE et al. (1996) ermittelten im Rahmen einer Multicenter - Populationsstudie geschlechtsspezifische Unterschiede im Sinne von durchschnittlich höheren HDL -

Werten bei Frauen. Im Gegensatz hierzu stellten BARRETTO S et al. (2003) fest, dass gerade Frauen mit PAVK im Vergleich zu männlichen Patienten erniedrigte HDL - Serumspiegel aufwiesen. LaROSA JC (2002) beschrieb eine Altersabhängigkeit des Fettstoffwechsels der Frau. Jüngere Frauen wiesen im Vergleich zu gleichaltrigen Männern niedrigere LDL - und höhere HDL - Serumkonzentrationen auf. Mit zunehmendem Alter wurde die Geschlechtsdifferenz ausgeglichen (BRAUNWALD E et al. 2005). Als Ursachen für diese Befunde werden hormonelle Umstellungen und Lebensstiländerungen diskutiert. Molekulargenetische Untersuchungen des Low-Density-Lipoproteins (LDL) zeigten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Molekülgröße der einzelnen LDL-Partikel. Die bei Frauen vermehrt vorkommenden größeren LDL-Moleküle haben dabei eine geringere Atherogenität als die kleineren vorzugsweise bei Männern auftretenden LDL-Partikel. Dies ist nach NIKKILA M et al. (1996) eine mögliche Erklärung der erhöhten KHK-Prävalenz bei Männern. Eine effektive Fettstoffwechsellnormalisierung, z.B. durch Statine, führt zu einer signifikanten Risikoreduktion mit Verminderung der Inzidenz vaskulärer Ereignisse (KROGER K 2004). Die konsequente Senkung pathologisch erhöhter Fettstoffwechsellparameter unter Einhaltung sekundärpräventiver Zielbereiche (Gesamtcholesterol < 4,0 mmol/l, LDL - Cholesterol < 2,5 mmol/l) ist für Patienten mit PAVK erforderlich. Hierbei sollten diätetische Maßnahmen und körperliches Training eingesetzt werden und eine Gewichtsreduktion ist anzustreben, selbst wenn dies bei Frauen primär weniger aussichtsreich erscheinen sollte als bei Männern (SILASTE ML et al. 2000). Die aktuelle Datenlage zur vasoprotektiven Wirkung der Statine impliziert eine breite Anwendung bei PAVK - Patienten mit komplexer Risikofaktorenkonstellation und Komorbidität (DOWNS JR et al. 1998).

Die Hyperhomocysteinämie ist als vaskulärer Risikofaktor und -indikator sowohl arterieller als auch venöser thrombembolischer Ereignisse etabliert. (WUILLEMIN WA, SOLENTHALER M 1999; BLUM A et al. 2001; Homocystein Studies Collaboration 2002).

Als Referenzbereiche für Homocystein - Plasmaspiegel gelten Werte zwischen 5 bis 15 $\mu\text{mol/l}$ (CLARKE R et al. 1991). Als obere Normwertgrenze des Serumhomocysteinspiegels sind Werte von < 9 $\mu\text{mol/l}$ anzusehen. Hereditäre Homocysteinämien, chronische Vitamin B - und Folsäure - Mangelzustände oder eine chronische Niereninsuffizienz kommen als Ursachen für eine Hyperhomocysteinämie in Frage. Die Akzeleration der PAVK bei Rauchern mit Hyperhomocysteinämie wird durch eine nikotinbedingte Abnahme von Vitamin B6

und Folsäure im begründet (BERGMARK C et al. 1993). Bei Diabetikern und Hypertonikern kommt es im Krankheitsverlauf häufig zu einer eingeschränkten Nierenfunktion mit konsekutiv erhöhten Serumhomocysteinwerten (SOCHA MW et al. 1999; PERRY IJ 1999).

Im untersuchten Patientengut fanden sich überwiegend Patienten mit einer moderaten Hyperhomocysteinämie (> 15 bis $30 \mu\text{mol/l}$), wobei keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bestanden. Allerdings zeigten sich tendenziell in allen Altersklassen bei Frauen höhere Homocysteinwerte als bei Männern. Im untersuchten Patientengut wurden signifikant höhere Homocysteinwerte bei Patienten mit stattgehabten kardiovaskulären und/oder zerebrovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte beobachtet, nicht bei Patienten mit isolierter PAVK. Dieser Befund bestätigt Ergebnisse von TAUTE BM et. al (2004). Erhöhte Homocysteinspiegel gelten als Marker der Atherosklerosegeneralisation. Sie stellen einen prognostischen Indikator der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei PAVK - Patienten dar. Bezüglich der Risikokonstellation durch erhöhte Homocysteinwerte erscheinen weitere Studien bei PAVK - Patientinnen sinnvoll. Eine Substitution mit Vitamin B und Folsäure sollte zur kardiovaskulären Risikoreduktion erwogen werden (WUILLEMIN WA, SOLENTHALER M 1999).

Die Entzündungsparameter CrP und Fibrinogen waren im Gesamtkollektiv erhöht. Für CrP ergab sich in den vorliegenden Untersuchungen, wie bei RIDKER PM, STAMPFER MJ und RIFAI N (2001), eine Assoziation zum Schweregrad der PAVK. Diese positive Abhängigkeit resultiert nach LABARRERE CA (1999) aus einer mit zunehmendem Schweregrad ansteigenden Prävalenz ischämischer und diabetisch - neuropathischer Läsionen im Bereich der unteren Extremitäten. Im vorliegenden Untersuchungskollektiv wiesen Frauen signifikant höhere CrP - Werte als männliche Patienten auf. Gleiches wurde für das Fibrinogen als weiteres Akute-Phase-Protein festgestellt. Eine vergleichbare positive Korrelation zum Schweregrad der PAVK ist auch für Fibrinogen belegt (YANO K et al. 2001). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die erhöhte Diabetes - Prävalenz bei Frauen im untersuchten Patientengut sein. Neuropathische und ischämische Läsionen verursachen Entzündungsprozesse und damit einen Anstieg von CrP und Fibrinogen. KANNEL WB et al. konnten bereits 1990 einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, erhöhten Fibrinogen-Werten und einem assoziierten erhöhten kardiovaskulären Risiko zeigen. Spezifische Geschlechtsabhängigkeiten wurden nicht festgestellt. 2003 charakterisierte REINHART WH den Entzündungsparameter

Fibrinogen als Marker atherosklerotischer Erkrankungen. Eine pathogenetische Rolle als Mediator atherogener Prozesse wurde allerdings nicht angenommen. Die Bestimmung von CRP und Fibrinogen erscheint bei Frauen mit PAVK und Diabetes mellitus zur Ergänzung der individuellen kardiovaskulären Risikoprädiktion sinnvoll.

Erhöhte Serum - Kreatininwerte, Entzündungsparameter und ein erniedrigter ABPI sind in ihrer Kombination als Hinweis auf eine systemische Manifestation der PAVK zu bewerten (PODHAISKY H et al. 2003). Es fanden sich im vorliegenden Patientengut erhöhte Kreatininwerte bevorzugt bei Männern. Weiterhin zeigten sich gering erhöhte Harnstoffwerte ohne signifikanten Geschlechtsunterschied. Diese Befunde könnten für eine bereits bestehende mikro- und makroangiopathische Nierenschädigung bei den untersuchten Gefäßpatienten sprechen. O'HARE AM et al. beschrieben im Jahre 2004, dass eine verminderte Kreatinin - Clearance bei postmenopausalen Frauen einen unabhängigen Risikofaktor der PAVK darstellen könnte. Eine weitere Evaluierung der Retentionsparameter bei PAVK - Patienten erscheint sinnvoll.

Harnsäure ist Stoffwechselendprodukt des Abbaus von Purinen (KOOLMAN J, RÖHM KH 1994). Die Hyperurikämie bildet eine tragende Komponente des metabolischen Syndroms und ist somit ein wichtiger metabolischer Marker des Organismus (HEROLD G 1999). Im vorliegenden Patientengut fanden sich bei Männern durchschnittlich gering erhöhte Serumwerte. Wesentlich deutlicher zeichnete sich die Hyperurikämie bei weiblichen Gefäßpatienten ab. Dieser Befund ist im Kontext der aufgezeigten Risikofaktorenprofile im Patientengut zu bewerten und kann als Hinweis auf eine schwerwiegendere Ausprägung des metabolischen Syndroms angesehen werden. Ursachen erhöhter Harnsäurespiegel sind neben genetischer Disposition meist sekundärer Genese. Hier sind eine gesteigerte alimentäre Zufuhr von Purinen oder eine gestörte Ausscheidung, zum Beispiel im Rahmen einer Niereninsuffizienz, die häufigeren Ursachen (LOHR M, KEPPLER B 2000 (a)). Die konsequente Normalisierung der Stoffwechselsituation durch Diätmaßnahmen, Gewichtsreduktion sowie eine positive Beeinflussung potentiell nephropathischer Prozesse haben bei Frauen mit PAVK eine besondere Bedeutung. Dies schließt beispielweise die Optimierung von Blutdruck - und Blutzuckereinstellung ein.

Im vorliegenden Patientengut zeigten sich unter den hämostaseologischen Parameter im Mittel erhöhte PAI - 1 - Werte ohne Geschlechtsdifferenzen. Die Bedeutung des Plasminogenaktivator - Inhibitor - 1 als kardiovaskulärer Risikoindikator ist evident (JUHAN-VAGUE I et al. 1996, CORTELLARO M et al. 1993).

Antithrombin III ist ein physiologischer Gerinnungsinhibitor, welcher durch Bildung von Thrombin-Antithrombin-III-Komplexen die Thrombinaktivität reguliert (LOHR M, KEPLER B 2000 (b)). Die Durchschnittswerte lagen im untersuchten Patientenkollektiv für Männer und Frauen im unteren Normbereich. Geschlechtsdifferenzen bestanden nicht. Nach SIGNORELLI SS et al. 2001 besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen menopausaler Hormonersatztherapie mit Östradiol und Progestin und dem Anstieg von Antithrombin III sowie Reduktion der sonographisch gemessenen Intima-Media-Dicke der A. carotis communis. Die atherogenen Auswirkungen eines AT III - Mangels und die hieraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen bedürfen weiterer Abklärung durch klinische und experimentelle Studien.

Auch für Lipoprotein(a) zeigten sich im Untersuchungskollektiv erhöhte Werte. Geschlechtabhängige Unterschiede waren nicht festzustellen. In epidemiologischen Studien wurden erhöhte Lipoprotein(a)-Werte als unabhängiger atherogener und kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert. (CREMER P et al. 1997, KRONENBERG F et al. 1999). Therapeutische Möglichkeiten zur Senkung erhöhter Lipoprotein(a) Spiegel sind noch begrenzt. Positive Effekte im Sinne einer signifikanten Senkung des Lp(a) zeigten Nikotinsäure-Derivate und die Substitutionstherapie mit Östrogenen (KASSNER U, THOMAS HP, STEINHAGEN - THIESSEN E et al. 2000).

Das HbA1c als Marker der mittelfristigen Blutzuckerführung zeigte für Männer ($7,1\% \pm 1,0\%$) und Frauen ($7,8\% \pm 1,6\%$) mit Diabetes mellitus erhöhte Werte. Dies spricht für eine nicht optimale Blutzuckereinstellung der Diabetiker im untersuchten PAVK - Patientengut. Ein HbA1c - Zielwert von unter sieben Prozent gilt als Marker einer optimalen Blutzuckereinstellung (KASPER DL et al. 2005). Jede Senkung des HbA1c um 1% vermindert, der UKPDS - Studie zufolge, die durch Diabetes mellitus bedingten Todesfälle um 25% (UKPDS 1998). Vor diesem Hintergrund ist eine möglichst normoglykämische Stoffwechsellage bei Frauen mit PAVK als wichtiges Therapieziel anzusehen.

4.2.2 Manifestation der Gefäßerkrankung

Nach den gewählten Einschlusskriterien fanden alle FONTAINE - Stadien der PAVK in der vorliegenden Studie Berücksichtigung. Die meisten Patienten waren einem Stadium II nach FONTAINE zuzuordnen. Als Ursache hierfür erscheint der im Gegensatz zu Patienten im Stadium I auftretende Leidensdruck durch Claudicatio - Beschwerden. Höhergradig erkrankte Patienten sind aufgrund der primär gefäßchirurgischen Hospitalisierung in der internistisch - angiologischen Abteilung vergleichsweise seltener repräsentiert (RIEGER H, SCHOOP W 1999).

Erhöht war der Anteil weiblicher Gefäßpatienten (18% aller weiblicher Patienten) im Stadium I nach FONTAINE. Dies lässt sich mit den Ergebnissen von NEWMAN AB (2000) und STOFFERS HE et al. (1996) in Verbindung bringen, wonach bei Frauen vermehrt asymptomatische oder atypische Verläufen der PAVK auftraten.

Der crurobrachiale Druckindex ABPI ist Marker des hämodynamischen Schweregrades und Generalisationsrisikos der PAVK (DIEHM C et al. 2004; BRAUNWALD E et al. 2005). Nach BREVETTI G et al. (2003) gilt die ABPI - Erniedrigung als stringentester prognostischer Indikator der PAVK. Der Durchschnittswert des ABPI betrug im Gesamtpatientengut 0,55. Dies entspricht nach PARSI RA und PARSI E (2001) einer mittelschweren PAVK. Eine kritische Extremitätenischämie liegt bei einem $ABPI \leq 0,4$ vor. HIATT WR, HOAG S und HAMMAN RF (1995) fanden bei weiblichen diabetischen Gefäßpatienten im Vergleich zu Männern im Mittel niedrigere ABPI - Werte. Demgegenüber konnten McDERMOTT MM et al. (2003) keinen Geschlechtsunterschied hinsichtlich der Knöchel - Arm -Druckindices feststellen, wie dies auch im vorliegenden Krankengut der Fall war. Eine unterschiedliche Zusammensetzung der untersuchten Patientenkollektive erscheint ursächlich für die differierenden Ergebnisse.

Der ABPI - Mittelwert nahm in höheren PAVK - Stadien nach FONTAINE erwartungsgemäß ab. Weiterhin fällt eine deutliche Erniedrigung der ABPI - Werte in höheren Altersgruppen auf. Dies ist Ausdruck einer mit zunehmendem Alter lange bestehenden, progredient verlaufenden Atherosklerose.

Frauen wiesen im Untersuchungskollektiv häufiger eine distale Lokalisation der PAVK auf. Bei Männern dominierten proximale Manifestationen mit Beckenarterienbeteiligung oder kombinierte Obliterationstypen. Dieser Befund steht in Beziehung zur höheren Diabetesprävalenz gefäßkranker Frauen.

Mit fortschreitendem klinischen Schweregrad der PAVK kommt es zur Abnahme der Lebensqualität (HOLLER D, CLAES C, von der SCHULENBURG JM 2004). Es lässt sich eine unterschiedliche Wahrnehmung und Verarbeitung der Erkrankung bei Männern und Frauen beobachten. Frauen leiden stärker unter der eingeschränkten Gehfähigkeit, obwohl durch objektive Messverfahren (ABPI, standardisierte Gehstreckentests) oftmals eine bessere Funktionalität erwartet werden könnte. GARDNER AW (2002) vermutet, dass die allgemeine körperliche Kondition sowie die subjektive Einschätzung der eigenen Leistungsfähigkeit bei Frauen eine Rolle spielen könnte. Ein vermehrtes Auftreten von generalisierten Schmerzen und depressiven Episoden lässt auf eine differente psychische Verarbeitung der Erkrankung bei Frauen schließen (OKA RK et al. 2003). Nach LEGATO MJ (1997) begünstigen Depressionen wiederum als unabhängiger Risikofaktor das Auftreten von koronaren Ereignissen.

4.2.3 Atherosklerotische Komorbidität

Untersucht wurde die zerebrale und kardiovaskuläre Komorbidität der PAVK - Patienten. Es fand sich im untersuchten Patientengut bei beiden Geschlechtern eine erhöhte Prävalenz ischämischer Ereignisse. Tendenziell wiesen Männer häufiger eine koronare Herzkrankheit und einen Zustand nach Myokardinfarkt auf. Frauen waren stärker von zerebrovaskulären Ereignissen betroffen. Diese Befunde stehen im Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen (VOGT MT et al. 1993; McDERMOTT et al. 2003; DIEHM C et al. 2004). DI TULLIO MR et al. (2000) stellten fest, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern bereits bei deutlich kleineren aortalen atherosklerotischen Plaques zerebrovaskuläre thromboembolische Ereignisse auftraten. Diesem Befund ist im Rahmen der individuellen kardiovaskulären Risikostratifizierung und Prävention Rechnung zu tragen.

4.2.4 Therapeutische Versorgung des PAVK - Patientengutes

Erwartungsgemäß nahm mit dem Schweregrad der Erkrankung die Anwendung invasiver therapeutischer Verfahren zu. Der Nutzen einer konservativen Therapie, insbesondere die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern und Angiotensin-converting-enzyme - Inhibitoren ist für Patienten mit PAVK evident (ARONOW WS 2005).

Verschiedene Untersuchungen weisen auf Geschlechtsunterschiede in der Wirksamkeit von Antihypertensiva, zum Beispiel ACE - Hemmern, hin (O'DONNELL CJ et al. 1998; WING LMH et al. 2003). Bezüglich therapeutischer Maßnahmen

finden sich im untersuchten Patientengut keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Dennoch fanden invasive Therapiemaßnahmen bei Männern tendenziell häufiger Anwendung. Bei Männern wurde häufiger im Rahmen der PTA eine Stent - Implantation vorgenommen. Im FONTAINE - Stadium III erfolgte bei Männern tendenziell häufiger eine Bypass - Versorgung. Frauen wurden in diesem Stadium vorrangig durch PTA plus Stent - Implantationen therapiert. Auch femoro - crurale Bypässe wurden häufiger bei Männern mit chronisch - kritischer Extremitätenischämie implantiert. Diese Tendenz steht im Einklang mit Ergebnissen von GERHARD M, BAUM P und RABY KE (1995), die bei Frauen weniger gefäßchirurgische Interventionen als bei männlichen Patienten registrierten. FEINGLASS J et al. (1994) beobachteten geschlechtsabhängige Differenzen in Bezug auf die Behandlung der koronaren Herzerkrankung. Eine mögliche Ursache der tendenziell unterschiedlichen Therapiestrategien im untersuchten Patientenkollektiv ist in der differierenden Lokalisation der PAVK bei Männern und Frauen zu sehen. Auch könnte die häufiger atypische Symptomatik der PAVK bei Frauen mit konsekutiv verspäteter Diagnosestellung eine Rolle spielen. Aus der vergleichsweise weniger konsequenten und geringer invasiven Therapie der PAVK leiten NORMAN PE et al. (2000) schlechtere Ergebnisse und Prognosen für weibliche Gefäßpatienten ab. Eine weitere Erklärung für erhöhte Komplikationsraten bei Frauen nach perkutanen transluminalen Angioplastien (PTA) ist die, in Bezug auf die geringere Körpergröße, relative Überdosierung von Antikoagulantien, die vermehrt zu Blutungen führt (SLOVINA K 2005). Des Weiteren gehen Interventionen an kleinlumigeren Gefäßen bei Frauen häufiger mit Komplikationen einher. Dies muss bei der Auswahl der Schleusengröße während einer PTA berücksichtigt werden. Amputationen im Bereich der unteren Extremitäten wurden, bei Männern und Frauen gleichermaßen, als ultima ratio - Therapiemaßnahme in Einzelfällen durchgeführt. Indikationen, die zu einem solchen chirurgischen Eingriff führten, waren persistierende konservative Therapieresistenz, Progredienz ischämischer Gewebläsionen sowie das Fehlen eines funktionellen Benefits im Falle des Versuchs einer Gliedmaßenhaltung (ARONOW WS 2005). Amputationen bei Patienten im komplizierten Stadium II nach FONTAINE stellten eine absolute Ausnahmeintervention bei Vorliegen von vitaler Gefährdung und Multimorbidität nach Ausschöpfung der interventionellen und operativen Revaskularisierungsmöglichkeiten dar.

Die fachspezifische angiologische Diagnostik und Therapie muss den besonderen Aspekten der atherosklerotischen PAVK bei Frauen Rechnung tragen. Insbesondere ist die Indikation zur interventionellen und gefäßchirurgischen Therapie nach objektiven hämodynamischen Kriterien auszurichten.

4.3 Die PAVK bei Frauen - Konsequenzen für die angiologische Diagnostik, Therapie und Prävention

Die erhobenen Befunde verdeutlichen Besonderheiten der Atherosklerose bei Frauen. Frauen mit PAVK sind als kardiovaskuläre Hochrisikogruppe einzustufen. Hormonelle Einflüsse, das Risikofaktorenprofil, klinische Manifestation und Verlauf der atherosklerotischen Gefäßkrankheit müssen in der Diagnostik, Therapie und Prävention spezielle Beachtung finden.

Große Bedeutung kommt der Primärprävention und Frühdiagnostik zu.

Häufig atypische und asymptomatische Verläufe erschweren bei Frauen die rechtzeitige Erkennung der PAVK. Einer Claudicatio intermittens - Symptomatik kommt bei Frauen nur unzureichende diagnostische Sensitivität zu (MURABITO JM et al. 1997). Die klinische Untersuchung des peripheren Gefäßsystems durch Arterienauskultation, Pulspalpation und Lagerungsprobe nach RATSCHOW ist bei Frauen mit atherogenen Risikofaktoren im Hinblick auf hämodynamisch relevante Gefäßveränderungen sehr aussagefähig. Als nichtinvasive einfache apparative Untersuchung bietet sich die Bestimmung des ABPI mit Hilfe eines Dopplergerätes zur PAVK - Diagnostik an. Der crurobrachiale Dopplerdruckindex ABPI hat sich als zuverlässigstes Kriterium für die Beurteilung des hämodynamischen Schweregrades der PAVK erwiesen (BRAUNWALD E et al. 2005). Die ABPI - Bestimmung eignet sich auch besonders als PAVK - Screeninguntersuchung bei postmenopausalen Frauen. Zur Risikofaktoren-Modifikation gehören die optimale Einstellung der Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie. Ein gesunder Lebensstil mit Nikotinkarenz, Abbau von Übergewicht und regelmäßiger körperlicher Aktivität kann weiter zu einer Risikoreduktion beitragen.

Der manifeste Diabetes mellitus ist bei Frauen schwerwiegender Risikofaktor und Promotor der PAVK. Diabetische Patientinnen neigen zur akzelerierten Atherosklerose, ausgeprägter Generalisationstendenz und erhöhten Komplikationsraten. Bei postmenopausalen Frauen mit Diabetes mellitus ist stets ein intensiviertes kardiovaskuläres Screening und Risikofaktorenmanagement indiziert.

Ein wichtiges Kriterium der Risikostratifizierung von Gefäßpatienten ist die Beurteilung der Intima - Media - Dicke. Hierbei hat sich die sonographische Messung im Bereich der Arteria carotis communis (IMD) nach standardisierter Methode bewährt. Erhöhte IMD - Messwerte korrelieren mit dem kardio - und zerebrovaskulären Risiko und gelten als früher Marker der Atherosklerosegeneralisation. Die IMD - Messung kann zur Therapiekontrolle nach Anwendung antiatherogener Maßnahmen herangezogen werden. IMD - Messwerte ≥ 1 mm sind bei Männern im Alter von 40 bis 70 Jahren als pathologisch einzustufen. Für Frauen im Alter von 55 bis 70 Jahren gilt ebenfalls die 1 mm - Normwertgrenze. Bei 40 bis 54 jährigen Frauen sind bereits Messwerte über 0,85 mm pathologisch (TEMELKOVA - KURTSCHIEV T et al. 2001).

Es empfiehlt sich, bei allen PAVK - Patienten neben der lokalen Gefäßdiagnostik auch eine IMD - Messung an der A. carotis communis vorzunehmen. Diese Untersuchung ist insbesondere bei noch asymptomatischen Frauen mit kardiovaskulären Risikofaktoren in der Postmenopause indiziert.

Die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke durch ein regelmäßiges Gefäß - Training ist belegt. Dieser wichtige therapeutische Ansatzpunkt sollte bei Frauen keinesfalls vernachlässigt werden, zumal bei ihnen in Kenntnis der primär geringeren körperlichen Leistungsfähigkeit ausgesprochen positive Trainingseffekte zu erwarten sind (GARDNER AW 2002).

Der Nutzen einer Östrogen-Substitutionstherapie bei postmenopausalen Frauen zur Primärprävention einer Atherosklerose wurde in den vergangenen Jahren vielfach diskutiert. Gesichert ist, dass endogene weibliche Sexualhormone protektive Effekte auf das Gefäßsystem haben. Postmenopausal kommt es zu einem Absinken dieser Hormone im Serum (NGUYEN L et al. 2004). Mit dem Wegfall ihrer antiatherogenen Schutzmechanismen beobachtet man das Auftreten atherosklerotischer Plaques bis hin zum Vollbild einer generalisierten Atherosklerose. In einigen Studien wurde ein positiver Effekt der Substitutionstherapie von Östrogenen im Sinne der Primärprävention atherosklerotischer Gefäßerkrankungen beschrieben (HU F, GRODSTEIN F 2002; STAMPFER MJ et al. 1991). Ein sekundärpräventiver Nutzen der exogenen Zufuhr von Östrogenen ist nach Angaben von HULLEY S et al. (1998) nicht belegt. Aktuelle Studien widerlegen aber nicht nur den Nutzen einer exogenen Östrogentherapie. Sie beschreiben sogar negative Effekte im Sinne eines Anstieges des kardiovaskulären Risikos (ANDERSON GL et al. 2004; ROSSOUW JE et al. 2002).

Die aktuellen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen empfehlen keinerlei Hormontherapie in der Postmenopause.

5. Zusammenfassung

Die Prävalenz atherosklerotischer Erkrankungen sowie kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle bei Frauen steigt an. Bezüglich der PAVK und ihrer geschlechtsspezifischen Besonderheiten bei Screening, Diagnostik und Therapie ist die Datenlage noch verhältnismäßig unzureichend. Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der umfassenden retrospektiven Analyse eines speziellen angiologischen Patientengutes. Zielführend ist die verbesserte Wahrnehmung und ein modifiziertes klinisches Management von Frauen mit PAVK durch Darstellung spezifischer Merkmale in Pathogenese, Ausprägung und Verlauf der Gefäßerkrankung.

Das Patientengut umfasste 673 stationär behandelte Patienten mit PAVK. Es wurden 461 Männer und 212 Frauen untersucht. Das Durchschnittsalter betrug $70,1 \pm 11,2$ Jahre für Frauen und $64,7 \pm 10,1$ Jahre für Männer ($p < 0,001$). Die Analyse der klassischen atherogenen Risikofaktoren ergab eine spezielle Risikokonstellation der weiblichen Gefäßpatienten. Im Gesamtkollektiv war die arterielle Hypertonie bei beiden Geschlechtern gleichermaßen häufig vertreten. Die geringere Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei prämenopausalen Frauen war im Gegensatz hierzu auffallend. Übergewichtigkeit und Hyperlipoproteinämie waren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen häufig ausgeprägt. Frauen zeigten signifikant weniger häufig den Risikofaktor Nikotinabusus. Es fanden sich überwiegend Patienten mit einer moderaten Hyperhomocysteinämie (> 15 bis $30 \mu\text{mol/l}$), wobei keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bestanden. Es zeigten sich aber in allen Altersklassen bei Frauen tendenziell höhere Homocysteinwerte als bei Männern. PAVK - Patienten mit kardiovaskulären und/oder zerebrovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte wiesen signifikant höhere Homocysteinmittelwerte auf als Patienten mit isolierter PAVK. Erhöhte Homocysteinspiegel gelten als Marker der Atherosklerosegeneralisation und prognostischer Indikator kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität bei PAVK - Patienten. Es fanden sich signifikant mehr weibliche als männliche Patienten mit Diabetes mellitus. Es fiel eine Überrepräsentation von sekundär insulinpflichtigen diabetischen Frauen auf. Die Manifestation eines Diabetes mellitus hat insbesondere bei Frauen eine besondere Rolle als schwerwiegender Risikofaktor und Promotor der PAVK. Folglich stellen Frauen mit Diabetes mellitus eine Zielgruppe für intensiviertes Screening und Risikofaktorenmanagement dar. Erhöhte CRP - Werte zeigten einen Bezug zum

Stadium der PAVK nach FONTAINE. Frauen wiesen signifikant höhere Fibrinogenspiegel und CRP - Werte als männliche Patienten im gleichen PAVK - Stadium nach FONTAINE auf. Die erhöhte Diabetes - Prävalenz bei weiblichen PAVK - Patienten im untersuchten Patientengut und die resultierende Häufung neuropathisch und mikroembolisch bedingter Entzündungsprozesse erscheint ursächlich für diesen Befund.

Die PAVK - Manifestation erfolgte bei Frauen um 5 bis 10 Jahre verzögert. Bezüglich der PAVK - Stadien nach FONTAINE und des hämodynamischen Schweregrades ergaben sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Die Mehrzahl der Patienten litten an einer PAVK im Stadium II nach FONTAINE. Der erhöhte Anteil weiblicher Gefäßpatienten im Stadium I nach FONTAINE kann als Ausdruck der bekanntermaßen erhöhten Prävalenz asymptomatischer oder atypischer Verläufe bei Frauen angesehen werden. Bei Patienten mit distaler Lokalisation der PAVK fiel ein signifikant erhöhter Frauenanteil auf. Bei Männern dominierten proximale Manifestationen mit Beckenbeteiligung oder kombinierte Lokalisationstypen. Dieser Befund ist in Verbindung mit der erhöhten Zahl weiblicher Diabetikerinnen zu interpretieren. Tendenziell wiesen Männer ein vermehrtes Auftreten von koronarer Herzkrankheit mit einer besonderen Häufung stattgehabter Myokardinfarkte auf. Bei Frauen fanden sich tendenziell gehäuft zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte.

Bezüglich der therapeutischen Versorgung der PAVK ließen sich keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede ermitteln. Mit steigendem klinischen Schweregrad der Erkrankung nahm die Häufigkeit invasiver therapeutischer Verfahren bei Männern und Frauen erwartungsgemäß zu.

Zusammenfassend ergeben sich unter Berücksichtigung des Geschlechtes Besonderheiten bezüglich des Screenings, der Diagnostik und der Risikostratifizierung bei Patientinnen mit PAVK. Aus dieser spezifischen Risikokonstellation folgt ein spezieller Bedarf bei der sekundärpräventiven und therapeutischen Versorgung von Frauen mit PAVK. Patientinnen mit Diabetes mellitus bedürfen hierbei besonderer Beachtung.

6. Literaturverzeichnis

1. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291 (2004) 1701-1712
2. Aronow WS: Management of peripheral arterial disease. *Cardiol Rev.* 13 (2005) 61-68
3. Barrett-Connor E: Cardiovascular endocrinology 3: an epidemiologist looks at hormones and heart disease in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 88 (2003) 4031-4042
4. Barretto S, Ballmann KV, Rooke TW et al.: Early-onset peripheral arterial occlusive disease: clinical features and determinants of disease severity and location. *Vasc Med* 8 (2003) 95-100
5. Becker BF, Heindl B, Kupatt C, et al.: Endothelial function and hemostasis. *Z Kardiol* 3 2000 160-167
6. Bergmark C, Mansoor MA, Swedenborg J, et al.: Hyperhomocysteinemia in patients operated for lower extremity ischaemia below the age of 50: effect of smoking and extent of disease. *Eur J Vasc Surg* 7 (1993) 391-396
7. Blum A, Lupovitch S, Khazim K et al.: Homocysteine levels in patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Cardiol* 24 (2001) 463-466
8. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, et al.: Braunwald`s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, p. 1951-1958
9. 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
10. Butler RN: Population aging and health. *BMJ* 315 (1997) 1082-1084

11. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al.: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 324 (1991) 1149-1155
12. Cortellaro M, Cofrancesco E, Boschetti C, et al.: Increased fibrin turnover and high PAI-1 activity as predictors of ischemic events in atherosclerotic patients. A case-control study. The PLAT Group. *Arterioscler Thromb* 13 (1993) 1412-1417
13. Cremer P, Nagel D, Labrot B, et al.: Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men. *Atherosclerosis* 129 (1997) 221-230
14. Daviglius ML, Liu K, Yan LL et al.: Relation of body mass index in young adulthood and middle age to Medicare expenditures in older age. *JAMA* 292 (2004) 2743-2749
15. Davis CE, Williams DH, Oganov RG et al.: Sex difference in high density lipoprotein cholesterol in six countries. *Am J Epidemiol* 143 (1996) 1100-1106
16. Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der arteriellen Verschlusskrankheit der Becken-Beinarterien, Stand Juli 2001. *VASA* 2001; Suppl 57
17. Diehm C, Kareem S, Lawall H: Epidemiology of peripheral arterial disease. *VASA* 33 (2004) 183-189
18. 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
19. Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, et al.: Gender differences in the risk of ischemic stroke associated with aortic atheromas. *Stroke* 31 (2000) 2623-2627
20. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 279 (1998) 1615-1622

21. Fechner L, Große L, Podhaisky H et al.: Untersuchungen zur klinischen Manifestation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bei Diabetes mellitus. *Herz Kreisl* 30 (1998) 176-179
22. Feinglass J, McDermott MM, Foroohar M et al.: Gender differences in interventional management of peripheral vascular disease: evidence from a blood flow laboratory population. *Ann Vasc Surg* 8 (1994) 343-349
23. Gardner AW: Sex differences in claudication pain subjects with peripheral arterial disease. *Med Sci Sports Exerc.* 34 (2002) 1695-1698
24. Gerhard M, Baum P, Raby KE: Peripheral arterial-vascular disease in women: prevalence, prognosis, and treatment. *Cardiology* 86 (1995) 349-355
25. Grundy SM, Bazzare T, Cleeman J et al.: Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment. Writing Group I. *Circulation* 101 (2000) E3-E11
26. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL: Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 22 (1999) 1887-1898
27. Herold G: *Innere Medizin*. Gerd Herold, Köln, 1999, S. 568
28. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 91 (1995) 1472-1479
29. Higgins JP, Higgins JA: Peripheral arterial disease—Part I: Diagnosis, epidemiology and risk factors. *J Okla State Med Assoc* 95 (2002) 765-769
30. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D et al.: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 286 (2001) 1317-1324
31. Holler D, Claes C, von der Schulenburg JM: Treatment costs and quality of life of patients with peripheral arterial occlusive disease – the German perspective. *VASA* 33 (2004) 145-153

32. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 288 (2002) 2015-2022
33. Hosoda S, Yaginuma T, Sugawara M, et al.: *Recent Progress in Cardiovascular Mechanismus*, Harwood Academic Publishers, Newark, NJ, K, 1994, 115-128
34. Hu F, Grodstein F: Postmenopausal hormone therapy and the risk of cardiovascular disease: The epidemiologic evidence. *Am J Cardiol* 90 (2002) 26F-29F
35. Hulley S, Grady D, Bush T, et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280 (1998) 605-613
36. Ingolfsson IO, Sigurdsson G, Sigvaldason H et al.: A marked decline in the prevalence and incidence of intermittent claudication in Icelandic men 1968-1986: a strong relationship to smoking and serum cholesterol – The Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol* 47 (1994) 1237-1247
37. 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
38. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, et al.: Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 24 (2001) 1433-1437
39. Juhan-Vague I, Pyke SD, Alessi MC, et al.: Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. ECAT Study Group. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities. *Circulation* 94 (1996) 2057-2063

40. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PWF, et al.: Diabetesfibrinogen and the risk on cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 120 (1990) 672-676
41. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 33 (1985) 13-18
42. Kassner U, Thomas HP, Steinhagen-Thiessen E: Lipoprotein(a): Epidemiologie und therapeutische Ansätze. *Dtsch Med Wschr* 125 (2000) 1337-1343
43. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. The McGraw-Hill Companies, Berlin, 2005
44. Kirkland S, Greaves L, Devichand P: Gender Differences in Smoking and Self Reported Indicators of Health. *BMC Womens Health* 4 (2004) Suppl 1:S7
45. Koolman J, Röhm KH: *Taschenatlas der Biochemie*. Thieme, Stuttgart, New York, 1994, S. 180
46. Kroger K: Dyslipoproteinemia and peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 55 (2004) 135-138
47. Kröger K, Suckel A, Hirche H et al.: Different prevalence of asymptomatic atherosclerotic lesions in males and females. *Vasc Med* 4 (1999) 61-65
48. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, et al.: Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 100 (1999) 1154-1160
49. Labarrere CA: Relationship of fibrin deposition in microvasculature to outcomes in cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 14 (1999) 133-139
50. LaRosa JC: Lipids. In Douglas PS (ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 2002, pp 23-28

51. Legato MJ: Gender-specific physiology: How real it is? How important it is? *Int J Fertil Womens Med* 42 (1997) 19-29
52. Lohr M, Keppler B (a): *Innere Medizin*. 3. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, 2000, S. 497-499
53. Lohr M, Keppler B (b): *Innere Medizin*. 3. Aufl. Urban & Fischer, München, Jena, 2000, S. 180
54. Malarcher AM, Schulman J, Epstein LA, et al.: Methodological issues in estimating smoking-attributable mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 152 (2000) 573-584
55. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al.: Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 333 (1995) 677-685
56. McDermott MM, Fried L, Simonsick E et al.: Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning: the women's health and aging study. *Circulation* 101 (2000) 1007-1012
57. McDermott MM, Greenland P, Liu K et al.: Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatr Soc* 51 (2003) 222-228
58. Mendelsohn ME: Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 90 (2002) 3F-6F
59. Murabito JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, et al.: Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 96 (1997) 44-49
60. Newman AB: Peripheral arterial disease: insights from population studies of older adults. *J Am Geriatr Soc* 48 (2000) 1157-1162
61. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA et al.: Ankle-Arm Index as a Predictor of Cardiovascular Disease and Mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 19 (1999) 538 - 545

62. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA et al.: Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 88 (1993) 837-845
63. Nguyen L, Liles DR, Lin PH, et al.: Hormone replacement therapy and peripheral vascular disease in women. *Vasc Endovascular Surg* 38 (2004) 547-556
64. Nikkila M, Pitkajarvi T, Koivula T et al.: Women have a larger and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men. *Atherosclerosis* 119 (1996) 181-190
65. Norman PE, Semmens JB, Lawrence-Brown M et al.: The influence of gender on outcome following peripheral vascular surgery: a review. *Cardiovasc Surg* 8 (2000) 111-115
66. O'Donnel CJ, Lindpaintner K, Larson MG, et al.: Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 97 (1998) 1766-1772
67. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J et al.: Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol* 15 (2004) 1046-1051
68. Oka RK, Szuba A, Giacomini et al.: Gender differences in perception of PAD: a pilot study. *Vasc Med* 8 (2003) 89-94
69. Parsi RA, Parsi E: *Kardiologie Angiologie*. 1. Aufl. Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 2001, S.809
70. Perry IJ: Homocystein, hypertension and stroke. *J Hum Hyperten* 13 (1999) 289-293
71. Podhaisky M, Hänsgen K, Taute BM: Systemische Atherosklerose bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. *Perfusion* 16 (2003) 212-216

72. Reinhart WH: Fibrinogen – marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 8 (2003) 211-216
73. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C – reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285 (2001) 2481-2485
74. Rieger H, Schoop W: *Klinische Angiologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1999
75. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288 (2002) 321-333
76. Safar ME, Smulyan H: Hypertension in women. *Am J Hypertens* 17 (2004) 82-87
77. Sherry B, Mei Z, Scanlon KS et al.: Trends in state-specific prevalence of overweight and underweight in 2-through 4-year-old children from low-income families from 1989 through 2000. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158 (2004) 1116-1124
78. Silaste ML, Junes R, Rantala AO, et al.: Dietary and other non-pharmacological treatments in patients with drug-treated hypertension and control subjects. *J Intern Med* 247 (2000) 318-324
79. Skerrett PJ, Spelsberg A, Manson JE: Carbohydrate metabolism, obesity and diabetes mellitus. In Douglas PS (ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, (2002), pp. 39-70
80. Slovina K: *Vaskuläre Komplikationen an der Punktionsstelle bei perkutanen transluminalen arteriellen Eingriffen*. Med. Inaug.-Diss., Techn. Universität Dresden (2005)
81. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, et al.: Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol* 37 (2001) 1374-1380

82. Socha MW, Polakowska MJ, Socha-UrbaneK K, et al.: Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular disease. The association of hyperhomocysteinemia with diabetes mellitus and renal transplant recipients. *Ann Transplant* 4 (1999) 11-19
83. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al.: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from nurses` health study. *N Engl J Med* 325 (1991) 756-762
84. 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
85. Strano A, Novo S, Licata G et al.: Asymptomatic and symptomatic carotid and peripheral arterial disease in patients suffering from CHD. Factors affecting the progression of atherosclerosis. In: *Vascular Medicine*. Boccalon H, eds. *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1993, pp. 275 - 278
86. Taute BM, Taute R, Heins S, et al.: Hyperhomocysteinemia: marker of systemic atherosclerosis in peripheral arterial disease. *Int Angiol* 23 (2004) 35-40
87. Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter - Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 31 (2000) S1-S296
88. Temelkova - Kurktschiev T, Fischer S, Koehler C et al.: Intima - Media - Dicke bei Gesunden ohne Risikofaktoren für Atherosklerose. *Dtsch Med Wochenschr* 126 (2001) 193-197
89. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP: influence of smoking on predictors of vascular disease. *Angiol* 54 (2003) 507-530
90. UKPDS Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352 (1998) 837-853

91. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH et al.: Prevalence and correlates of lower extremity arterial disease in elderly women. *Am J Epidemiol* 137 (1993) 559-568
92. Vogt MT, Cauley JA, Newmann AB et al.: Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 270 (1993) 465-469
93. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol* 45 (1992) 529-542
94. Weksler B: Hemostasis and thrombosis. In Douglas PS (ed): *Cardiovascular Health and Disease in Women*. 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 2002, pp 157-177
95. Wenger NK: Coronary heart disease and women: magnitude of the problem. *Cardiol Rev* 10 (2002) 211-213
96. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al.: A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 348 (2003) 583-592
97. Wuillemin WA, Solenthaler M: Hyperhomocysteinämie: Risikofaktor für arterielle und venöse thrombotische Erkrankungen. *VASA* 28 (1999) 151-155
98. Zanger D, Yang BK, Ardans J, et al.: Divergent effects of hormone therapy on serum markers of inflammation in postmenopausal women with coronary artery disease on appropriate medical management. *J Am Coll Cardiol* 36 (2000) 1797-1802
99. Yano K, Grove JS, Chen R et al.: Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-American men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (2001) 1065-1070

Thesen

1. Die Häufigkeit atherosklerotischer Erkrankungen sowie kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle bei Frauen ist zunehmend.
2. Das diagnostische und therapeutische Management der systemischen Atherosklerose ist bei Frauen durch die Manifestation in höherem Lebensalter und ausgeprägtere Komorbidität erschwert.
3. Im Vergleich zur KHK ist die PAVK insbesondere bei Frauen immer noch unzureichend beachtet.
4. Zielstellung vorliegender Arbeit war die Analyse von Besonderheiten der Risikokonstellation, Manifestation und Therapie einer PAVK bei Frauen im angiologischen Patientengut.
5. In Kenntnis der besonderen Bedeutung von metabolischen Risikofaktoren zeigte sich bei Frauen eine signifikant höhere Typ-II-Diabetes-Prävalenz als bei gefäßkranken Männern (53% versus 42%).
6. Frauen wiesen seltener den Risikofaktor Nikotinabusus auf. Jüngeren Frauen, die unter hormoneller Kontrazeption rauchen, wird ein erhöhtes Gefäßrisiko zugeschrieben.
7. Frauen hatten als Komponente des metabolischen Syndroms tendenziell häufiger Fettstoffwechselstörungen als Männer.
8. Bei Frauen wurden signifikant höhere CRP - und Fibrinogen - Spiegel als bei Männern beobachtet.
9. Bis zum 49. Lebensjahr lag die Hypertonie-Prävalenz der Frauen unter der von männlichen PAVK - Patienten. Im 6. Lebensjahrzehnt fanden sich hingegen signifikant mehr weibliche als männliche Hypertoniker.
10. Eine atherosklerotisch bedingte PAVK manifestiert sich bei Frauen im Mittel 5 bis 10 Jahre später als bei Männern.

11. Bezüglich der Verteilung der PAVK - Stadien nach FONTAINE und des hämodynamischen Schweregrades (ABPI - Messwerte) ergaben sich im Gesamtkollektiv keine Geschlechtsunterschiede.
12. Die Geschlechtsdifferenzen der PAVK - Lokalisationstypen waren signifikant. Frauen waren vorwiegend von distal lokalisierten Gefäßveränderungen betroffen. Bei Männern überwogen proximale Manifestationen mit Beckenarterienbeteiligung.
13. Frauen wiesen tendenziell vermehrt zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte auf. Männer zeigten hingegen eine Prädilektion zur koronaren Komorbidität.
14. PAVK - Patienten mit kardiovaskulären und/oder zerebrovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte hatten signifikant höhere Homocysteinwerte als Patienten mit isolierter PAVK ohne vaskuläre Komorbidität.
15. Das therapeutische Vorgehen ließ keine signifikanten Geschlechtsunterschiede erkennen. Allerdings wurden bei Frauen tendenziell weniger häufig invasive Therapiemaßnahmen angewandt als bei Männern im gleichen FONTAINE - Stadium.
16. Zusammenfassend sind Frauen mit PAVK als besondere Zielgruppe für Prävention, Diagnostik und Therapie der systemischen Atherosklerose zu beachten. Insbesondere diabetische Frauen mit PAVK sind als Hochrisikopatientengruppe zu bewerten.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name Sandra Volkmann
Geburtsdatum und -ort 25.02.1981 in Eisleben
Anschrift August-Röckel-Ring 39
01796 Pirna / OT Graupa
Familienstand ledig

Schulbildung

1987 - 1991 POS „John Schehr“ in Eisleben
1991 - 1999 Martin-Luther-Gymnasium in Eisleben
Juni 1999 Abitur

Studium

1999 - 2005 Humanmedizin Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
2005 3. Staatsexamen: „Sehr gut“

Praktisches Jahr

Okt.04 - Sept.05 Städtisches Krankenhaus Martha - Maria Halle - Dölau
- Innere Medizin (Hämatoonkologie, Kardiologie)
- Pädiatrie
- Chirurgie (Allgemein-, Visceral- und Unfallchirurgie)

Berufaufbahn

seit Dezember 2005 Assistenzärztin, Klinik für Innere Medizin II, der Klinikum Pirna GmbH

Dissertation

seit 2003 Promotionsvorhaben im Arbeitsbereich Angiologie der Klinik für Innere Medizin III der MLU Halle-Wittenberg

Fortbildungen

2-Semester-Kursus Klinische Angiologie
Grund/Aufbaukurs Abdomensonographie Innere Medizin
Grundkurs Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik

Nebentätigkeiten

2002-2004 studentische Hilfskraft im BG-Klinikum Bergmannstrost Halle (Zentrale Rettungsstelle und Station Frührehabilitation)

Pirna, 16.05.2006

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und unter Verwendung der angegebenen Quellen angefertigt habe.

Ich habe nur diesen einen Antrag auf Eröffnung des Promotionsverfahrens eingereicht und keinen Antrag an einer anderen Universität oder Hochschule gestellt.

Pirna, 16.05.2006

Danksagung

Dem Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin - Luther - Universität Halle - Wittenberg, Herrn Prof. Dr. med. K. Werdan, danke ich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. med. H. Podhaisky (Universitätsklinik für Innere Medizin III, Leiter des Arbeitsbereiches Angiologie) gebührt mein aufrichtigster Dank für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und seine ständige Bereitschaft zu persönlicher Beratung, verständnisvoller Unterstützung und engagierter Förderung. Ebenso gilt Frau Oberärztin PD Dr. med. habil. B. M. Taute (Universitätsklinik für Innere Medizin III, Arbeitsbereich Angiologie) meine Dankbarkeit für die entgegengebrachte Unterstützung.

Weiterhin danke ich Herrn CA Dr. med. C. Axthelm (Klinikum Pirna GmbH) für die bereitwillige Durchsicht des Dissertationsskriptes und die zahlreichen konstruktiven Hinweise.

Meinen Eltern bin ich für die beständige Anteilnahme und Unterstützung sehr dankbar.

Für den geduldig geleisteten Rückhalt während der vergangenen Jahre und seine hilfreichen Hinweise danke ich meinem Lebensgefährten Dr. med. M. Schönmetzler ganz besonders.