

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Ergebnisse nach peripherer Intervention bei Patienten mit einem
Diabetes mellitus Typ 2

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Pia Frerichmann
aus Celle

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand	1
1.2 Ziele der Arbeit.....	3
1.3 Fragestellungen	3
2 Literaturdiskussion – die periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	4
2.1 Definition und Ätiologie	4
2.2 Epidemiologie und Prävalenz.....	4
2.3 Bedeutung für die Gesellschaft.....	5
2.4 Pathogenese	5
2.5 Risikofaktoren	6
2.6 Diabetes mellitus als Schwerpunktrisikofaktor	7
2.7 Komorbiditäten	9
2.8 Lokalisation der PAVK	9
2.9 Symptome und Einteilung der PAVK	10
2.10 Diagnostik der PAVK.....	12
2.11 Therapie der PAVK	13
2.11.1 Konservative Therapie	14
2.11.2 Endovaskuläre Therapie	15
2.12 Primäre Offenheitsrate	16
3 Methoden.....	18
3.1 Patientenkollektiv	18
3.2 Ermittlung der Risikofaktoren und der Vorerkrankungen	19

3.3	Ermittlung der Symptome und Einteilung in die Stadien	20
3.4	Ermittlung des Laborparameters	20
3.5	Erfassung der Lokalisation der Gefäßläsion	20
3.6	Erfassung der Interventionsmethode	21
3.7	Erfassung von Ereignissen	21
3.8	Angewandte Programme	21
3.9	Statistische Auswertung	22
3.9.1	Deskriptive Statistik	22
3.9.2	Ereigniszeitanalysen	23
3.9.3	Induktive Statistik	23
4	Ergebnisse	25
4.1	Patientenkollektiv	25
4.1.1	Geschlechter- und Altersverteilung	25
4.1.2	Risikofaktoren und Komorbiditäten	27
4.1.3	Klassifikation nach Fontaine	29
4.1.4	Langzeitblutzuckerwert	30
4.2	Interventionen	30
4.2.1	Lokalisation der Gefäßläsion	30
4.2.2	Interventionsmethoden	31
4.3	Ereignisse	32
4.3.1	Ereignisse nach der Lokalisation der Gefäßläsionen	33
4.4	Primäre Offenheitsrate	34
4.4.1	Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetiker	34
4.4.2	Diabetiker im Hinblick auf den Langzeitblutzuckerwert	35
4.4.3	Vergleich zwischen Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf die Klassifikation nach Fontaine	36
4.4.4	Diabetiker im Hinblick auf die Lokalisation der Gefäßläsion	38

4.4.5	Vergleich zwischen Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf die Lokalisation der behandelten Gefäßläsionen	39
4.5	Cox-Regression	42
4.5.1	Diabetiker	44
5	Diskussion	47
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	47
5.2	Limitation der Studie	50
5.3	Diskussion der Fragestellungen.....	51
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick auf zukünftige Forschungen.....	60
6	Zusammenfassung	63
6.1	Wissenschaftlicher Hintergrund	63
6.2	Methodik.....	63
6.3	Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerung.....	64
7	Literaturverzeichnis	66
8	Danksagung	74
9	Curriculum vitae	75

Abkürzungsverzeichnis

PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
Blade-PTA	PTA mittels Scoring-Ballon
DEB-PTA	PTA mittels DEB-Ballon
POBA	klassische Ballonangioplastie
Stent-PTA	PTA mit Stenteinsatz
BMI	Body-Mass-Index
KHK	Koronare Herzkrankheit
CAVK	cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
ESC	European Society of Cardiology
EASD	European Association for the Study of Diabetes
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
IC	Intermittent Claudicatio
CLI	Critical Limb Ischemia
ABI	Ankle-Brachial-Index
TBI	Toe-Brachial-Index
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der PAVK nach Fontaine-Stadien (Mod. nach (10))	11
Tabelle 2: Geschlechter- und Altersverteilung.....	25
Tabelle 3: Risikofaktoren und Komorbiditäten.....	27
Tabelle 4: Body-Mass-Index (Mittelwert).....	28
Tabelle 5: Klassifikation nach Fontaine	29
Tabelle 6: Interventionsmethoden	32
Tabelle 7: Ereignisse	33
Tabelle 8: Ereignisse je nach Gefäßläsion	33
Tabelle 9: Offenheitsrate Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker.....	34
Tabelle 10: Offenheitsrate bei Diabetikern: Langzeitblutzuckerwert	35
Tabelle 11: Offenheitsrate Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker: Klassifikation nach Fontaine	37
Tabelle 12: Offenheitsrate bei Diabetikern: Lokalisation der Gefäßläsion.....	38
Tabelle 13: Offenheitsrate Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker: Lokalisation der Gefäßläsion	40
Tabelle 14: Cox-Regression	43
Tabelle 15: Cox-Regression bei Diabetikern	45

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studiendesign.....	19
Abbildung 2: Altersgruppen	26
Abbildung 3: Lokalisation der Gefäßläsion	30
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve: Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker	35
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve bei Diabetikern: Langzeitblutzuckerwert.....	36
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve: Stabile Stadien	37
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Kritische Extremitätenischämie	38
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve bei Diabetikern: Lokalisation der Gefäßläsion	39
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Aortoiliakale Gefäßläsionen.....	41
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Femoropopliteale Gefäßläsionen	41
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Infrapopliteale Gefäßläsionen.....	42

1 Einleitung

1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund und aktueller Forschungsstand

Weltweit lassen sich steigende Prävalenz- und Inzidenzraten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) beobachten. Die Prävalenz der Allgemeinbevölkerung liegt bei 3 bis 10% und in Altersgruppen höheren Alters steigt sie sogar auf 15 bis 20% an. Im Jahre 2010 wurde die Anzahl der Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit weltweit auf über 202 Millionen geschätzt (1). Für Deutschland liegen laut Deutscher Gesellschaft für Angiologie die Zahlen bei 4,5 Millionen Patienten (2).

Die PAVK ist mit einer hohen kardiovaskulären Letalität verbunden (3). Auch bei ausbleibender Symptomatik der Patienten ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse weiterhin sehr hoch (4; 5). Die PAVK wird häufig unterdiagnostiziert und hinsichtlich ihrer hohen Mortalität unterschätzt (6). Haben Patienten darüber hinaus in mindestens einer weiteren Gefäßregion eine Durchblutungsstörung, erhöht sich die kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von 3 Jahren fast um den Faktor 4 (7; 8).

Wesentlich beeinträchtigt werden die Patienten mit Symptombeginn durch die gesteigerte periphere Sauerstoffausschöpfung und eine Minderperfusion der distalen Gefäße (9). Die Lebensqualität der Patienten wird aufgrund der Schmerzen und dem „unterbrochenen Hinken“ als Leitsymptom, die eine PAVK mit sich bringt, häufig maßgeblich beeinträchtigt (3; 10). In vier Stadien wird die PAVK in Deutschland anhand der Symptomatik eingeteilt, wobei Stadium III und IV der sogenannten „kritischen Extremitätenischämie“ zugeordnet sind, bei denen ein Ruheschmerz oder sogar schon Gewebeverluste vorliegen (11; 10).

Betrachtet man die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren für eine PAVK sticht neben dem Nikotinabusus vor allem der Diabetes mellitus Typ 2 hervor. Der Diabetes mellitus Typ 2 und seine damit einhergehenden Hyperglykämien erhöhen das Risiko für atherosklerotische Gefäßerkrankungen. Durch die Veränderungen des arteriellen Aufbaus und ihrer Funktion im Krankheitsverlaufs des Diabetes mellitus verdoppelt sich bei Diabetikern die Wahrscheinlichkeit an einer PAVK zu erkranken nahezu. In der Altersgruppe über 50 Jahren leiden etwa 29% der Patienten mit einem Diabetes mellitus an einer PAVK (1; 12). Bei einer Erhöhung des Langzeitblutzuckerwertes HbA1c um 1% erhöht sich das Risiko für eine manifeste PAVK um 28% (13; 10). Die

PAVK-Patienten mit einem Diabetes mellitus sind aufgrund ihrer sensiblen peripheren Neuropathie, einer zu 70% vorhandenen Komorbidität der Diabetiker, zunächst oftmals asymptomatisch und überspringen daher diagnostisch häufig die stabilen Stadien der PAVK. Somit werden sie erst später im Stadium der kritischen Extremitätenischämie mit Gewebedefekten klinisch auffällig (14; 15).

Therapeutisch wird zur Verbesserung der Funktionalität und der Lebensqualität unter Berücksichtigung der niedrigen Invasivität die endovaskuläre Therapie an Stelle der offen-chirurgischen Behandlung, zunehmend bevorzugt (16). Allerdings ist der Langzeiterfolg der endovaskulären Therapie hinsichtlich der möglichen Entwicklung von Restenosen und Reokklusionen eingeschränkt. Die primäre Offenheitsrate nach einem Jahr beträgt je nach Lokalisation der Gefäßläsion 86% bis 70%. Für die Entwicklung eines Rezidivs werden verschiedene Einflussfaktoren erforscht. Als Risikofaktor gelten unter anderem das klinische Stadium, die femoropoplitealen und infrapoplitealen Gefäßläsionen, die Läsionslänge und die Komplexität der Intervention (17).

Hinsichtlich des Diabetes mellitus führen vor allem die infrapoplitealen Gefäßläsionen, welche bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern signifikant häufiger auftreten (18), zu einer eingeschränkten Langzeitoffenheitsrate. Der Diabetes mellitus verursacht im Krankheitsverlauf kleinlumiger betroffener Gefäße einen größeren Schaden als in den größeren Gefäßen (19; 18). Die kleineren infrapoplitealen Gefäße sind meist schwerwiegender und stärker kalzifiziert als die aortoiliakalen und femoropoplitealen Gefäßläsionen. Es resultiert eine weniger wirksame interventionelle Behandlung mit folglich eingeschränkter Langzeitoffenheitsrate (20; 21). Liegt bei den Diabetikern überdies eine schlechte Stoffwechsellage vor, kann dies ebenfalls zu schlechteren klinischen Ergebnissen nach peripherer Intervention führen (22).

Insgesamt sind jedoch die Einflussfaktoren auf die primäre Offenheitsrate der Beingefäße noch nicht hinreichend erforscht. Vor allem im Hinblick auf die Risikofaktoren wie den Diabetes mellitus zeigen sich in verschiedenen Studien uneinheitliche Ergebnisse (14), sodass sich diese Forschungsarbeit auf die Ergebnisse nach peripherer Intervention bei Diabetikern konzentriert.

1.2 Ziele der Arbeit

Zentrales Ziel meiner Forschungsarbeit „Ergebnisse nach peripherer Intervention bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2“ ist das bessere empirische Verständnis der PAVK und deren interventionelle Behandlung bei Diabetikern als Hochrisikopatienten. Mit der Forschung möchte ich direkte Einflüsse auf die primäre Offenheitsrate der intervenierten Beingefäße herausfiltern und einen wissenschaftlichen Beitrag zur optimalen Versorgung der Diabetiker mit einer PAVK leisten. Fokussiert werden soll sich dabei auf die verschieden lokalisierten Gefäßläsionen wie der aortoiliakalen, der femoropoplitealen und der infrapoplitealen Region und die klinische Stadieneinteilung nach Fontaine. Darüber hinaus wird auch der Einfluss der Risikofaktoren und der Komorbiditäten auf die Langzeitoffenheitsrate der Gefäße untersucht. Weiterhin soll bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 der Einfluss einer schlechten Stoffwechsellage mithilfe des Langzeitblutzuckerwertes HbA1c betrachtet werden. Hieraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1.3 Fragestellungen

Welchen Einfluss hat der Diabetes mellitus Typ 2 auf die Langzeitergebnisse nach peripherer Intervention?

(1) Inwieweit stellen Geschlecht und Alter Einflussfaktoren im Hinblick auf die Langzeitoffenheitsrate der Gefäße bei Patienten mit Diabetes mellitus dar?

(2) Welchen Einfluss haben die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten bei Diabetikern auf die Langzeitoffenheitsrate der Gefäße?

(3) Inwiefern haben Diabetiker mit einem normwertigen Langzeitblutzuckerwert gegenüber Patienten mit einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus bessere Langzeitergebnisse?

(4) Inwiefern stellen die verschiedenen Stadien nach Fontaine bei Diabetikern einen Einflussfaktor auf die Langzeitoffenheitsrate der Beingefäße dar?

(5) Wie werden die Langzeitoffenheitsraten von der Lokalisation der Gefäßläsion beeinflusst?

2 Literaturdiskussion – die periphere arterielle Verschlusskrankheit

2.1 Definition und Ätiologie

Die PAVK bezeichnet eine „Einschränkung der Durchblutung der extremitätenversorgenden Arterien und der Aorta“ und betrifft zu über 90% die untere Extremität (23; 24). Die Durchblutungseinschränkungen zeigen sich in Form von Verengungen (Stenosen) oder Verschlüssen (Okklusionen) (10).

Für die chronische PAVK ist in 95% der Fälle eine fortgeschrittene Atherosklerose ursächlich (25). Die PAVK wird zudem als „Marker-Erkrankung einer fortgeschrittenen Arteriosklerose des Gefäßbaums“ betrachtet (26). Zu den selteneren Ursachen der graduellen oder kompletten Durchblutungsstörung zählen Gefäßvaskulitiden, periphere Embolisationen, Kompressionssyndrome oder traumatische Gefäßverletzungen (23).

2.2 Epidemiologie und Prävalenz

Bei der PAVK lässt sich ein weltweiter Anstieg beobachten. Im Jahre 2010 wurde die Anzahl der Patienten mit einer PAVK in der Studie von Fowkes et al. weltweit auf 202 Millionen geschätzt (1). Auch in Deutschland sind derzeit etwa eine Million der gesetzlichen Krankenversicherten an einer PAVK erkrankt, wie der morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich der gesetzlichen Krankenversicherungen zeigt (3).

Besonders aufschlussreich für die gestiegene Verbreitung der PAVK ist eine Studie von Fowkes et al., die weltweit Patienten im Zeitraum von 2000 bis 2010 mit Fokus auf Prävalenz und Risikofaktoren betrachtet. Die Prävalenz der PAVK liegt in dieser Studie für die Allgemeinbevölkerung bei 3 bis 10 % (1). Generell hängt die Prävalenz vor allem von dem Alter und dem allgemeinen kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten ab (5). Daher lässt sich der Prävalenzanstieg in der Fowkes et al. Studie sowohl durch die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung als auch durch die Zunahme kardiovaskulärer Risikofaktoren wie des Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie erklären. In der Altersgruppe über 70 Jahre stieg die Prävalenz auf 15 bis 20 % an (1). In den jüngeren Altersgruppen erkrankten zudem insgesamt mehr Männer an der PAVK, wohingegen ab dem Alter von 60 Jahren kaum noch geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen (27).

2.3 Bedeutung für die Gesellschaft

Die PAVK ist mit einer hohen kardiovaskulären Letalität verbunden und zählt neben der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu den bedeutendsten Manifestationen der Atherosklerose (3).

Eine Durchblutungsstörung durch eine periphere Atherosklerose in mindestens einer weiteren Gefäßregion erhöht dabei die kardiovaskuläre Mortalität innerhalb von 3 Jahren fast um den Faktor 4 (7; 8). Die Mehrheit der PAVK-Patienten präsentiert sich allerdings klinisch asymptomatisch, sodass ein kontinuierliches Screening von Risikopatienten wie Diabetikern und Rauchern auf das Vorliegen einer PAVK indiziert ist, da auch bei fehlender Symptomatik das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse weiterhin sehr hoch ist (4; 5).

2.4 Pathogenese

Für die Entstehung der PAVK ist zu 95% die Atherosklerose, umgangssprachlich auch Arterienverkalkung genannt, ursächlich (25).

Die Atherosklerose ist eine inflammatorische und systemische Erkrankung des Arteriensystems. Sie kann in verschiedenen Gefäßregionen auftreten, wie zum Beispiel in den Herz-, Gehirn-, Nieren- und Beingefäßen (28). Nach der Definition der WHO von 1957 ist die Atherosklerose eine „variable Kombination von Intimaveränderungen der Arterien, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit der Veränderung der Arterienmedia“ (29). Ableiten lässt sich die Erkrankung etymologisch aus den Wörtern „Atherom“ und „Sklerose“. Atherom bezeichnet die Ansammlung von Lipiden innerhalb der Intima, während die Sklerose die Verhärtung der Gefäße bezeichnet und zudem zur Einschränkung der Gefäßfunktion führt (30).

Zum näheren Verständnis der verschiedenen Pathogenese Abläufe in den Arterien ist das Wissen über den Gefäßwandaufbau von wesentlicher Bedeutung. In einer normalen Arterie besteht die Gefäßwand aus drei Schichten: der Intima, der Media und der Adventitia. Die innere Schicht ist die Intima und ist mit einer einschichtigen Lage aus Endothelzellen ausgekleidet. Die Media macht mit 90% den größten Anteil der Schichten aus und besteht aus glatten Muskelzellen zur Regulierung der Weite

des Gefäßlumens. Die äußerste Schicht, die Adventitia, besteht aus einem Geflecht aus Kollagen- und elastischen Fasern (31).

Die Abläufe der Pathogenese beruhen auf verschiedenen Schritten. Zunächst kommt es durch verschiedene Stressfaktoren, wie zum Beispiel die Hypertonie, die Hyperlipidämie, verschiedene Toxine und sonstige hämodynamische Faktoren zu chronischen endothelialen Verletzungen. Im Verlauf zeigt sich eine endotheliale Dysfunktion, welche sich durch eine erhöhte Permeabilität der Intima und eine gesteigerte Haftung von Leukozyten, Thrombozyten und Monozyten in der innersten Gefäßwandschicht äußert. Durch die chronische Hyperlipidämie lagern sich Lipide in der Intima ab und sorgen damit für die Ausschüttung von verschiedenen Gewebshormonen und Wachstumsfaktoren. Es kommt zur Einwanderung von Monozyten und glatten Muskelzellen. Die Monozyten differenzieren sich zu Riesenfresszellen, den Makrophagen, und umhüllen mit den glatten Muskelzellen einzelne Lipidmoleküle. Die „Lipid beladenen Makrophagen“ werden als Schaumzellen bezeichnet und bilden aneinander gereiht im Gefäß sogenannte Fettstreifen. Durch die weitere Ausschüttung von verschiedenen Gewebshormonen und Abwehrzellen kommt es zu einer chronischen Entzündungsreaktion in der Gefäßwand. Der nekrotische Kern aus Cholesterinkristallen wird von einer fibrösen Kappe aus glatten Muskelzellen und extrazellulärer Matrix umschlossen und als Atherom bezeichnet (32; 30).

Das Atherom zieht eine Einengung oder einen Verschluss der Bein Gefäße nach sich, sodass sich distal des Gefäßes eine Minderperfusion und eine gesteigerte periphere Sauerstoffausschöpfung zeigt. Im stabilen Stadium der PAVK kommt es unter körperlicher Anstrengung durch den vermehrten Sauerstoffbedarf zur Ischämie, welche zu Belastungsschmerzen führt. Im dekompenzierten Stadium genügt die maximale Sauerstoffversorgung nicht mehr für den Ruhebedarf, sodass bereits in Ruhe Schmerzen auftreten (Ruheschmerz) (9). Kompensiert werden die chronischen Durchblutungsstörungen zum Teil durch Kollateralsysteme, die sich über die Zeit mehr oder weniger ausreichend entwickelt haben (11).

2.5 Risikofaktoren

Bevor der Diabetes mellitus als Schwerpunktrisikofaktor dieser Dissertation betrachtet wird (Kapitel 2.6), werden nun im Folgenden die weiteren klassischen arteriosklerotischen Risikofaktoren der PAVK dargestellt.

Insbesondere der Nikotinabusus korreliert hoch mit einer PAVK (10), da das Nikotintoxin die Entstehung der Atherosklerose durch endotheliale Verletzungen begünstigt. Die Hälfte aller Erkrankungsfälle können auf das Rauchen zurückgeführt werden, wobei starke Raucher ein erheblich höheres Risiko haben, eine PAVK zu entwickeln als leichte Raucher. Zudem haben auch ehemalige nikotinabhängige Patienten ein anhaltend höheres Risiko an einer PAVK zu erkranken als Personen ohne vorangegangenen Nikotinabusus (33). Gleichzeitig präsentieren sich Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern nahezu ein Jahrzehnt früher symptomatisch (17).

Des Weiteren sind die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie assoziierte Risikofaktoren (10). Bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie verdoppelt sich das Risiko für die Entstehung einer PAVK. Ein erhöhtes Risiko besteht zudem auch bei Patienten mit einem erhöhten Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin, einem erniedrigten HDL-Cholesterin sowie einer Erhöhung der Triglyzeride und Lipoproteine (10). Die familiäre Hypercholesterinämie erhöht außerdem das Risiko für die PAVK auf das Fünf- bis Zehnfache im Vergleich zu Patienten ohne eine Hypercholesterinämie (34).

Durch die Anerkennung der Nationalen Diabetes-Strategie durch den Deutschen Bundestag im Jahre 2020 wird die Adipositas als schwere Krankheit anerkannt und tritt daher als Risikofaktor ebenfalls besonders in den Vordergrund (35). Die Daten der „Atherosclerosis Risk in Communities“ (ARIC) Studie zeigten, dass der Body-Mass-Index, der Taillenumfang und das Taillen-Hüft-Verhältnis mit der PAVK einen signifikanten Zusammenhang aufweisen und positiv miteinander assoziiert sind (36).

Neben diesen genannten Risikofaktoren steigt mit dem Alter das Risiko an einer PAVK zu erkranken. Das männliche Geschlecht lässt sich darüber hinaus, vor allem in den jüngeren Altersgruppen, als Risikofaktor erwähnen. Mit zunehmendem Alter lassen sich jedoch kaum noch geschlechtsspezifische Unterschiede darstellen (17). Frauen zeigen einer Studie von Diehm et al. zufolge ab einem Alter von über 75 Jahren sogar eine höhere Inzidenz für eine PAVK (4).

2.6 Diabetes mellitus als Schwerpunktrisikofaktor

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronisch progrediente heterogene Störung des Stoffwechsels. Charakteristisch für die Erkrankung ist eine gestörte Insulinresistenz

mit relativem Insulinmangel, welches zum Leitbefund, der chronischen Hyperglykämie, führt (37). Glykiertes Hämoglobin, abgekürzt HbA1c, ist ein Parameter zur Therapiekontrolle des Diabetes, welcher den mittleren Blutzuckerspiegel der letzten 6 bis 8 Wochen widerspiegelt (38). Dieser wird umgangssprachlich auch als Langzeitblutzuckerwert bezeichnet. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft empfiehlt für Diabetes mellitus Typ 2 Patienten zur Prävention von Folgeerkrankungen einen HbA1c-Zielkorridor von 6,5% bis 7,5% (39).

Der diabetische Stoffwechsel führt im Krankheitsverlauf zu Veränderungen des arteriellen Aufbaus und ihrer Funktion (12). Die Bildung der Atherosklerose wird durch Hyperglykämien maßgeblich beeinflusst.

Zum einen kommt es durch die Hyperglykämien zur Ansammlung von Endprodukten der Glykosylierung. Durch Glykation dieser und bevorzugter Oxidation von LDL kommt es zu einer höheren Aufnahme von Lipiden durch die Makrophagen, wodurch mehr Schaumzellen und folglich mehr Atherome gebildet werden (13). Zum anderen tragen die Hyperglykämie und die Insulinresistenz zum Verlust der normalen NO-Homöostase bei. Stickstoffmonoxid (NO) ist ein wichtiger Modulator der Endothelzellfunktion. Durch den Verlust der Homöostase kommt es zur Dysfunktion der Endothelzellen, welches die Entstehung der Atherosklerose zudem verstärkt (12). Weitere proatherogene Faktoren sind neben der Veränderung der Blutzellen und der hämostatischen Faktoren auch der Anstieg von Gefäßentzündungen (12). Insgesamt sind die diabetischen Arterien vermindert elastisch und vermehrt verhärtet und die Atherosklerose erstreckt sich häufig diffus über die peripheren Arterien des Herzens, Gehirns oder der Extremitäten (40).

Abgesehen davon weisen zudem etwa 10% der Diabetiker, darunter vor allem Langzeitdiabetiker, eine Mediasklerose auf (10). Sie wird als Mönckeberg-Mediasklerose bezeichnet. Im Gegensatz zu der Atherosklerose kommt es hierbei zur Kalzifizierung der Media (40).

Die Prävalenz eines Diabetes mellitus und der damit einhergehenden Hyperglykämie erhöht das Risiko für atherosklerotische Gefäßerkrankungen. Die Wahrscheinlichkeit an einer PAVK zu erkranken, verdoppelt sich bei Diabetikern nahezu und steigt zudem durch das Alter, die Diabetesdauer und dem Vorhandensein einer peripheren Neuropathie. Etwa 29% der Patienten in der Altersgruppe über 50 Jahren mit einem

Diabetes mellitus leiden zudem auch an einer PAVK (1; 12). Klinisch zeigt sich darüber hinaus, dass eine HbA1c-Erhöhung um 1% das Risiko für eine manifeste PAVK um 28% erhöht (13) (10).

Diabetiker sind häufiger männlich und leiden aufgrund des metabolischen Syndroms häufig zudem an einer arteriellen Hypertonie und an einer Adipositas (41). Darüber hinaus tritt bei 40 bis 70% der Diabetiker nach 20-jähriger Krankheitsdauer eine bedeutende Polyneuropathie auf (15). Weitere häufig aufgetretenen Komorbiditäten bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern sind die KHK und die chronische Herzinsuffizienz (41). Als makrovaskuläre Erkrankung tritt neben der KHK auch die cerebrale arterielle Verschlusskrankheit bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sowohl häufiger als auch früher auf (42). Bei Diabetikern kommt es außerdem mit einer 2,5 bis 3,5-fach höheren Inzidenz zu einem Apoplex als bei Personen ohne Diabetes mellitus Erkrankung (43; 44).

2.7 Komorbiditäten

Die PAVK ist ein Indikator für atherosklerotische Veränderungen an herz- und hirnversorgenden Arterien. Die KHK und die cerebrale arterielle Verschlusskrankheit (CAVK) basieren wie die PAVK auf der Atherosklerose und zählen zu den bedeutendsten Komorbiditäten (15). Etwa 60 bis 70% der Patienten mit einer PAVK leiden ebenfalls an einer Veränderung der herzversorgenden Gefäße. Patienten mit einer KHK weisen zu 10 bis 15% zusätzlich eine PAVK auf (45). Durch eine belastungsinduzierten Angina pectoris oder Dyspnoe wird die PAVK diagnostisch bei einem Gehstreckentest auf dem Laufband allerdings leicht übersehen (23). Die Koinzidenz zwischen der PAVK und der CAVK ist hingegen schwächer als die Koinzidenz mit einer KHK. Etwa die Hälfte aller PAVK Patienten leidet an Atherosklerose der Carotidgefäße und lediglich 5% hatte ein Schlaganfall in der Anamnese (17). Ferner stellt das Bauchaortenaneurysma eine weitere bedeutende Koinzidenz der PAVK dar. Von großer Bedeutung für die Entwicklung eines Bauchaortenaneurysma ist dabei der Nikotinabusus als einer der Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose (46).

2.8 Lokalisation der PAVK

Die PAVK betrifft vorwiegend mit einem Prozentsatz von über 90% die untere Extremität (25; 24).

Die PAVK kann hier verschiedene Gefäße der unteren Extremität betreffen, sodass die verschiedenen Arterienläsionen von der „TransAtlantic Inter-Society Consensus“ (TASC) Gruppe im Jahre 2000 klassifiziert wurden. Dabei lassen sich angelehnt an die Anatomie drei Achsen differenziert, die aortoiliakale, die femoropopliteale und die infrapopliteale Region (47). Die aortoiliakale Achse wird auch als Beckentyp bezeichnet und besteht aus den folgenden Gefäßen: Aorta abdominalis, Arteria iliaca communis, Arteria iliaca externa und Arteria iliaca interna. Die Arteria femoralis als Oberschenkeltyp und die Arteria poplitea als Poplitealtyp werden zur femoropoplitealen Läsion zusammengefasst. Zu der infrapoplitealen beziehungsweise cruropedalen Region gehören die Unterschenkelgefäße wie die Arteria tibialis anterior, Arteria tibialis posterior und die Fuß- und Digitalarterien (48).

Bei Patienten mit PAVK ist zu 35% die aortoiliakale Achse, zu 50% die femoropopliteale Achse und in lediglich 15% die infrapopliteale Achse betroffen (24).

In Bezug auf die Risikogruppen manifestieren sich die atherosklerotischen Läsionen jedoch an unterschiedlichen Stellen. In eine Studie von Van der Feen et al. zeigt sich, dass Patienten ohne einen Diabetes mellitus im Vergleich signifikant häufiger von Gefäßläsionen in der Oberschenkelregion betroffen waren (18). Gerade Raucher und Hypertoniker neigen eher zu Stenosen oder Okklusionen der aortoiliakalen und femoropoplitealen Strombahn (11). Im Krankheitsverlauf zeigen sich allerdings sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern in den femoropoplitealen als auch in den aortoiliakalen Gefäßläsionen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der primären Offenheitsrate (19).

Im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern weisen Diabetiker allerdings signifikant mehr Läsionen in den Unterschenkelarterien auf, es handelt sich dabei um nahezu 50% aller Gefäßläsionen bei Patienten mit Diabetes mellitus (18; 24). Der Diabetes mellitus verursacht dabei in den Unterschenkelarterien größere Schäden im Krankheitsverlauf als in den größeren Gefäßen (19; 18).

2.9 Symptome und Einteilung der PAVK

Leitsymptom der PAVK ist eine Claudicatio intermittens. Es handelt sich dabei um belastungsabhängige Schmerzen oder Krämpfe in dem Gesäß, den Oberschenkeln oder der Waden aufgrund von Durchblutungseinschränkungen entsprechender Arterien (12). Es werden zunächst jene Muskelregionen schmerzhaft, die vom

betroffenen Gefäß direkt versorgt werden, sodass eine Gesäßclaudicatio ein typisches Zeichen für ein Strombahnhindernis der aortoiliakalen Gefäße ist. Bei femoropoplitealen Stenosen oder Verschlüssen kommt es üblicherweise zur Wadenclaudicatio (26). Die Schmerzen oder Krämpfe sind beim Gehen reproduzierbar und sorgen für eine eingeschränkte Mobilität. Aufgrund der noch ausreichenden Durchblutung im Ruhezustand, nehmen die Beschwerden in Ruhe wieder ab, sodass ein „unterbrochenes Hinken“ entsteht. Die PAVK wird aufgrund dieses Leitsymptoms auch als „Schaufensterkrankheit“ bezeichnet (10). Ein Großteil der Patienten weist jedoch keine oder atypische Symptome auf, lediglich bei 30% treten typische Symptome wie Gesäß- oder Wadenclaudicatio auf (5).

Zur Einteilung der Stadien in Deutschland ist die Einteilung anhand der Symptomatik nach Fontaine gebräuchlich (siehe Tabelle 1) (10). In das Stadium I werden die asymptomatischen Patienten eingeordnet. Das Stadium II teilt sich in Abhängigkeit von der leistbaren Gehstrecke (mehr oder weniger als 200 Meter) in das Stadium IIa oder IIb. Sobald durch die Durchblutungseinschränkung darüber hinaus ein Ruheschmerz vorliegt, handelt es sich um Stadium III. Zum Stadium IV gehören schließlich Patienten mit einem Ulkus oder Gangrän.

Stadium	Klinisches Bild
Stadium I	asymptomatisch
Stadium IIa	Gehstrecke > 200m
Stadium IIb	Gehstrecke < 200m
Stadium III	ischämischer Ruheschmerz
Stadium IV	Ulkus, Gangrän

Tabelle 1: Klassifikation der PAVK nach Fontaine-Stadien (Mod. nach (10))

Darüber hinaus wird das Stadium II nach Fontaine als stabile PAVK mit Claudicatio intermittens (Intermittent Claudication, IC) klassifiziert. Eine sogenannte „kritischen Extremitätenischämie“ (Critical Limb Ischemia, CLI) mit Ruheschmerz oder Gewebeverlusten liegt im Stadium III und IV vor (11).

PAVK-Patienten mit einem Diabetes mellitus überspringen diagnostisch häufig die stabilen Stadien der PAVK und werden dadurch erst später im Stadium der kritischen

Extremitätenischämie mit Gewebedefekten klinisch auffällig. Es leiden ungefähr 70% von ihnen an einer sensiblen peripheren Neuropathie, wodurch sie den ischämischen Muskelschmerz nicht wahrnehmen und somit zunächst oftmals asymptomatisch sind und entsprechend medizinisch unterbehandelt werden (14; 15). Dementsprechend zeigt sich in der Studie von Jude et al., dass 56,9 % der Diabetiker und lediglich 23,1 % der Nicht-Diabetiker sich in einem kritischen Stadium der Extremitätenischämie befinden (19).

2.10 Diagnostik der PAVK

Die diagnostische Vorgehensweise bei dem Verdacht einer PAVK durchläuft verschiedene therapeutische Eskalationsstufen. Die erste Stufe stellt die Basisdiagnostik dar. Gefolgt wird diese von der angiologischen Diagnostik zur Sicherung der Diagnose und Stellung der Therapieindikation. Die radiologische Diagnostik dient als ergänzende Diagnostik zur spezifischeren Therapieplanung (25).

Die Basisdiagnostik umfasst zunächst die ausführliche Anamnese, die körperliche Untersuchung und die Messung des Ankle-Brachial-Index (ABI). Bei der Anamnese wird der Patient vor allem bezüglich seiner Risikofaktoren und Komorbiditäten befragt. Die anamnestische Ermittlung der maximalen Gehstrecke gibt zudem Informationen darüber, ob Schmerzen beim Laufen als Folge einer Durchblutungsstörung auftreten, was zur ersten Einteilung der Stadien nach Fontaine dient. Bei der körperlichen Untersuchung ist die Inspektion der Füße und Interdigitalräume auf Läsionen bei Diabetikern von besonderer Bedeutung, da Wunden durch die diabetische Polyneuropathie häufig schlecht heilen und lange Zeit unbemerkt bleiben. Die Haut der unteren Extremität wird weiterhin im Seitenvergleich auf Farbe und Temperatur untersucht. Die Palpation des Pulses findet ebenfalls im Seitenvergleich statt und wird als tastbar, abgeschwächt oder nicht tastbar vermerkt. Die Auskultation möglicher Strömungsgeräusche über der Aorta, den Becken- und Oberschenkelarterien liefert Hinweise auf Stenosen in diesen Bereichen (25; 26). Die Bestimmung des Ankle-Brachial-Index (ABI, Knöchel-Arm-Index) ist eine nicht-invasive dopplersonographische Messung der arteriellen Verschlussdrücke und ist ein weiterer geeigneter Test zum Nachweis einer PAVK. Nicht verwertbar sind die Ergebnisse der ABI-Messung allerdings bei der zuvor beschriebenen Mönckeberg-Mediasklerose. Die Unterschenkelgefäße sind bei einer Mediasklerose nicht kompressibel, sodass der periphere Blutdruck falsch gemessen wird und der ABI daher fälschlicherweise zu

hohe Werte aufweist. Als Alternative steht dafür die Bestimmung des Toe-Brachial-Index (TBI, Zehen-Brachial-Index) als nicht-invasive dopplersonographische Messung der arteriellen Verschlussdrücke zur Verfügung (10; 25).

Im Anschluss folgt zur Sicherung der Diagnose die angiologische Diagnostik. Die farbcodierte Duplexsonographie ermöglicht zuerst eine morphologische und funktionelle Diagnostik. Dadurch gelingt es Stenosen oder Okklusionen zu lokalisieren, die Gefäßwand zu beurteilen und die Länge und den Kompensationsgrad der Durchblutungsstörung zu ermitteln (11). Es folgt zur abschließenden Stadieneinteilung nach Fontaine zwischen Stadium IIa und IIb die Durchführung der Laufbandergometrie zur Ermittlung der maximalen Gehstrecke. Zur weiteren angiologischen Diagnostik gehört die cw-Dopplersonographie, die Oszillographie sowie die im Stadium IV angewandte transkutane O₂-Partialdruckmessung. Diese angiologische Diagnostik reicht oft bereits zur Therapieplanung aus. Allerdings kann die ergänzende radiologische Diagnostik zur konkreten Therapieplanung hilfreich sein. Zur Schnittbildgebung stehen die computertomographische Angiographie (CTA) sowie der Magnetresonanztomographie (MRA) zur Verfügung.

2.11 Therapie der PAVK

Therapieziele der PAVK sind vor allem „die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und die Verbesserung der Beinperfusion“ (25). Da die Lebensqualität durch Schmerzen maßgeblich beeinträchtigt ist, ist die Schmerzlinderung ein zentrales Therapieziel der konservativen, endovaskulären und offen-chirurgischen Behandlung (3).

Um diese Ziele zu erreichen, wurde von Norgren und seinen Kollegen im Jahre 2007 ein therapeutischer Algorithmus zur Behandlung der PAVK entwickelt. Nach diesem Algorithmus werden zunächst alle PAVK Patienten einer konsequenten Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren unterzogen und erhalten eine Thrombozytenaggregationshemmung (17).

Im stabilen Stadium der PAVK ohne Einschränkungen im Alltag finden regelmäßige Kontrollen statt. Haben Patienten jedoch eine stabile PAVK mit subjektiver Minderung der Lebensqualität ist eine Therapie der Claudicatio intermittens indiziert. Dies erfolgt zunächst konservativ durch überwachtes Gehtraining und gegebenenfalls mittels einer medikamentösen Therapie, um die Lebensqualität und Gehstrecke zu verbessern (vgl. Kapitel 2.11.1). Eine Indikation zur endovaskulären oder offen-chirurgischen Therapie

wird in diesem Stadium nur gestellt, wenn es sich um eine proximale Stenose der Beckenstrombahn handelt und alle konservativen Methoden erfolglos waren (17; 25). Im Stadium der kritischen Extremitätenischämie wird eine zeitnahe Revaskularisation empfohlen (vgl. Kapitel 2.11.2), um den Gewebeverlust so gering wie möglich zu halten und eine Major-Amputation der Extremität zu vermeiden (17; 25). Bei iliakalen Läsionen kleiner 5 cm und femoropoplitealen Läsionen kleiner 25 cm wird die endovaskuläre Therapie bevorzugt (45). Eine Alternative stellt die offen-chirurgische Therapie dar, die vor allem bei langstreckigen oder komplexen Verschlüssen angewandt wird (3).

In allen Leitlinien wird zudem hervorgehoben, dass eine interdisziplinäre Therapieabstimmung unter Berücksichtigung des Patientenwunsches den höchsten Stellenwert hat. Die Behandlung erfolgt daher „strikt symptomorientiert zur Verbesserung der Funktionalität und Lebensqualität“ (3).

2.11.1 Konservative Therapie

Die konservative Therapie zielt primär auf die Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren ab. Dazu zählt die konsequente Nikotinkarenz, die Einstellung des LDL-Cholesterins mittels Lipidsenkender Therapie, die Blutdruckeinstellung vorzugsweise mit ACE-Hemmern sowie die Blutzuckereinstellung (26).

Eine verbesserte Blutzuckereinstellung sorgt dabei für eine Progressionshemmung der PAVK. Die Annäherung des HbA1c-Wertes auf die Normwerte zeigte jedoch keine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, sodass nach der aktuellen Leitlinie der ESC und der EASD aus dem Jahre 2013 für jeden Patienten individualisierte Therapieziele für HbA1c unter Berücksichtigung von Alter, Komorbidität, Hypoglykämierisiko und Patientenpräferenz empfohlen wird, um schwerwiegende Folgekomplikationen zu vermeiden (10). Tendenziell wird dabei bei Diabetikern ein Langzeitblutzuckerwert von 6,5% bis 7,5% angestrebt. Bei älteren Patienten mit Gefäßerkrankungen genügt hingegen ein HbA1c-Wert von 7% bis 8% (42).

Des Weiteren werden mit Hilfe der 2002 entwickelten Disease-Management-Programme chronisch Erkrankte beim Umgang mit ihrer Erkrankung unterstützt. Ziel ist dabei unter anderem die langfristige Behandlung für Diabetes mellitus Typ 2 Patienten zu verbessern und das Fortschreiten ihrer Erkrankung zu bremsen. Es

finden regelmäßige Arzttermine mit Beratungsgesprächen und Untersuchungen statt. Darüber hinaus soll durch gezielte Schulungen das Hintergrundwissen der Patienten verbessert und so Folgeschäden oder Komplikationen der chronischen Erkrankung vermieden werden (49).

Ein weiterer Teil der konservativen Therapie ist die regelmäßige Durchführung von Gehtraining zur Ausbildung von Umgehungskreisläufen, den Kollateralen.

2.11.2 Endovaskuläre Therapie

Abhängig von den Komorbiditäten des Patienten und der Morphologie der Stenosen und Okklusionen stehen neben der konservativen Therapie die endovaskuläre und offen-chirurgische Behandlung zur Verfügung (25). Allerdings wird aufgrund der niedrigeren Invasivität die endovaskuläre Therapie zunehmend bevorzugt (16).

Bei der endovaskulären Therapie, der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA), wird perkutan ein Katheter in das Lumen einer Arterie eingeführt. Ballons oder Stents werden über den Katheter zur Gefäßläsion vorgeschoben, so dass die Läsionen dilatiert oder rekanalisiert werden können. Die erste durchzuführende Methode ist die klassische Ballonangioplastie, die „plain old balloon angioplasty“ (POBA). Das Gefäß wird dabei mit einem nicht beschichteten Ballon, einem „pressure only balloon“ aufgedehnt (26). Weiterentwickelt wurde die klassische PTA durch die Stentimplantation, die vor allem bei nicht zufriedenstellendem Ergebnis zum Einsatz kommt (50). Im Gegensatz zur klassischen Ballonangioplastie wird durch die Stents eine elastische Rückbildung der Stenose verhindert (51). Zur weiteren Verbesserung der primären Offenheitsrate wurde zudem ein Stent und ein Ballon entwickelt, der mit antiproliferativen Wirkstoffen wie Paclitaxel beschichtet ist, der „Drug-eluting Stent“ (DES) und der „Drug-coated Balloon“ (DCB) (26). Paclitaxel ist ein Zytostatikum, es stoppt das Zellwachstum und damit auch die Narbenbildung der Gefäße nach einer Gefäßdilataion. Zudem hat es eine langanhaltende Wirkung, sodass die einmalige Freisetzung des Medikaments ausreichend ist (51). Um das Gefäßtrauma zu reduzieren, wurde außerdem die Blade-Angioplastie mit Scoring-Ballon-Technologie entwickelt. Der Scoring-Ballon trägt im Gegensatz zu den klassischen Ballons rundum angeordnete stumpfe Drähte und wird vor allem bei stark verkalkten Läsionen eingesetzt. Während der Ballondilatation kerben diese Drähte die Stenosen an mehreren Stellen ein. Dadurch wird der Gewinn an Lumen verbessert und das Gefäßtrauma soll insgesamt reduziert werden (52).

2.12 Primäre Offenheitsrate

Der Langzeiterfolg der endovaskulären Interventionen ist aufgrund der möglichen Entwicklung von Restenosen und Reokklusionen eingeschränkt.

Unter anderem sorgt die endovaskuläre Therapie allein für die Entstehung von Restenosen und Reokklusionen. Durch die mechanische Gefäßverletzung kommt es zur Gefäßdilatation, welche verschiedene biologische Prozesse in Gang setzt (51). Dabei handelt es sich um eine sofortige Verkleinerung des Gefäßlumens durch ein Gefäßrückstellmechanismus („Elastic Recoil“), einen Umbauprozess der Gefäßwand mit Abnahme der Gefäßfläche („negatives Remodelling“) und eine überschießende Gefäßwandneubildung („neointimale Hyperplasie“) (53; 54). Die Anwendung von Stents löst das Problem der biologischen Antwort nicht. Sie können darüber hinaus stimulierend auf die neointimale Hyperplasie wirken, wodurch In-Stent-Restenosen entstehen können (51). Allerdings wird hierbei durch den Einsatz von medikamentenbeschichteten Stents und Ballons die primäre Offenheitsrate, vor allem der femoropoplitealen Gefäße, verbessert (16).

Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass Stents in den Iliakalarterien im Vergleich zur alleinigen PTA effektiv und sicher sind (55). Bei Läsionen der Beckengefäße kommt es durch die primäre Stentimplantation zu einer besseren Langzeitprognose. In der femoropoplitealen Achse wird das Stenting primär als Bailout Option eingesetzt, wenn durch die alleinige PTA bei Dissektion oder Recoil kein ausreichend guter Fluss im Gefäß erzielt werden kann (25).

Postinterventionell zeigt sich in der Studie von Jiang et al. bei aortoiliakalen Gefäßläsionen eine primäre Offenheitsrate von 82,1% bzw. 74,8% nach fünf bzw. zehn Jahre (56). In Norgrens Zusammenschrift von 2007 zeigte sich eine primäre Offenheitsrate aortoiliakaler Gefäße von 86% ein Jahr nach Intervention, 82% drei Jahre nach Intervention sowie 71% fünf Jahre postinterventionell. Dem Gegenüber liegt die Einjahres-Offenheitsrate bei Gefäßen mit femoropoplitealen Läsionen bei 77% (17). Nach Stent-PTA zeigt sich in der femoropoplitealen Gefäßachse eine primäre Offenheitsrate von 79,1% und 57,9% ein und zwei Jahre nach Intervention (57). Für die Interventionen infrapoplitealer Gefäßläsionen zeigen sich primäre Einjahres-Offenheitsraten von 57,1% für POBA und 65,7% für Stent-PTA (58).

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines Rezidivs gelten in der Literatur das klinische Stadium, das weibliche Geschlecht, die Läsionslänge, femoropopliteale bzw. infrapopliteale Gefäße und die Komplexität der Intervention (17). Weiterhin wurde der aktive Nikotinabusus als einer der unabhängigen Risikofaktoren für den Verlust der primären Offenheitsrate ermittelt (56). Darüber hinaus weisen aktive Raucher eine höhere Rate an Komplikationen nach PTA auf (34).

Der Einfluss des Diabetes mellitus Typ 2 auf die Ergebnisse nach peripherer Intervention ist allerdings noch nicht hinreichend gut erforscht und zeigt in verschiedenen Studien uneinheitliche Ergebnisse (14). Bekannt ist, dass der Diabetes mellitus neben der Atherosklerose auch die neointimale Hyperplasie beschleunigt. Letztere wird als der einschränkendste Faktor für die Langzeitoffenheitsrate bei Diabetikern betrachtet, sodass es bei ihnen folglich häufiger zu Restenosen kommt (59; 17). Weisen Diabetiker eine schlechte Stoffwechsellage auf, kann diese zu schlechteren klinischen Ergebnissen nach peripherer Intervention führen. Nach der Studie von Singh et al. kann durch eine intensivierete Glukosekontrolle vor der Intervention die primäre Offenheitsrate verbessert werden (22).

Im Hinblick auf die Lokalisation der Gefäßläsionen zeigen sich vor allem die infrapoplitealen Gefäßläsionen als problematisch, da diese meist stärker kalzifiziert und langstreckiger sind als Gefäßläsionen des Becken- bzw. Oberschenkeltyps. Es resultiert eine komplexere oft weniger wirksame Behandlung mit folglich eingeschränkter Langzeitoffenheitsrate (20; 21).

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 596 Patienten der Abteilung Angiologie der Universitätsmedizin Mainz wurden in dieser monozentrischen Beobachtungsstudie analysiert. Durchgeführt wurde diese als retrospektive Kohortenstudie. Die Gewinnung des Patientenkollektivs gliedert sich in drei methodische Schritte.

Im ersten Schritt wurden dafür Patienten herangezogen, die ab Januar 2014 bis Mai 2016 interventionell aufgrund einer chronischen PAVK in der Angiologie der Universitätsmedizin Mainz interventionell behandelt wurden. Akute Arterienverschlüsse wurden aus dem Patientenkollektiv ausgeschlossen. Diese Dissertation betrachtete ausschließlich die Risikofaktoren der Atherosklerose, die ursächlich für die chronischen Prozesse in den Arterien sind. Mithilfe des klinikinternen Informationssystems der Universitätsmedizin Mainz von der Firma SAP wurden die untersuchten Patienten mit Alter und Geschlecht chronologisch nach Untersuchungsdatum in einer selbsterstellten Patientendatenbank in Microsoft Excel zusammengetragen.

Daraufhin wurden alle PAVK Patienten über den betrachteten Zeitraum anhand des Diabetes mellitus Typ 2 in eine von der Krankheit betroffen („erkrankte Gruppe“) und eine nicht betroffene Gruppe („nicht erkrankte Gruppe“) eingeteilt. Durch Aktendurchsicht der zur Untersuchung gehörigen Arztbriefe im SAP wurde erfasst, ob der Patient an einem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt war. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1 wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt wurden in der Datenbank vom 24. Januar 2014 bis zum 03. Mai 2016 662 Patienten erfasst. Davon waren 256 Patienten an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt und 406 Patienten der nicht erkrankten Gruppe zugehörig.

In einem darauffolgenden dritten Schritt wurden für beide Gruppen auftretende Restenosen und Reokklusionen bis zum 11. April 2019 erfasst. Die Erfassung dieser fand während der Kontrolluntersuchungen in der Angiologie der Universitätsmedizin Mainz statt. Diese Arbeit berücksichtigte 53 Patienten nicht, bei denen als sogenannte „loss to follow-up Patienten“ keine regelmäßigen Kontrollen stattfanden. Weitere 13 Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, bei denen der genaue

Zeitpunkt des Ereignisses nicht erfasst werden konnte. Von den 256 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gehörten wiederum 231 Patienten am Ende der Beobachtungszeit zur erkrankten Gruppe. Von den 406 Patienten der nicht erkrankten Gruppe hingegen konnten 365 Patienten berücksichtigt werden. Insgesamt wurde daher eine Anzahl von 596 Patienten analysiert.

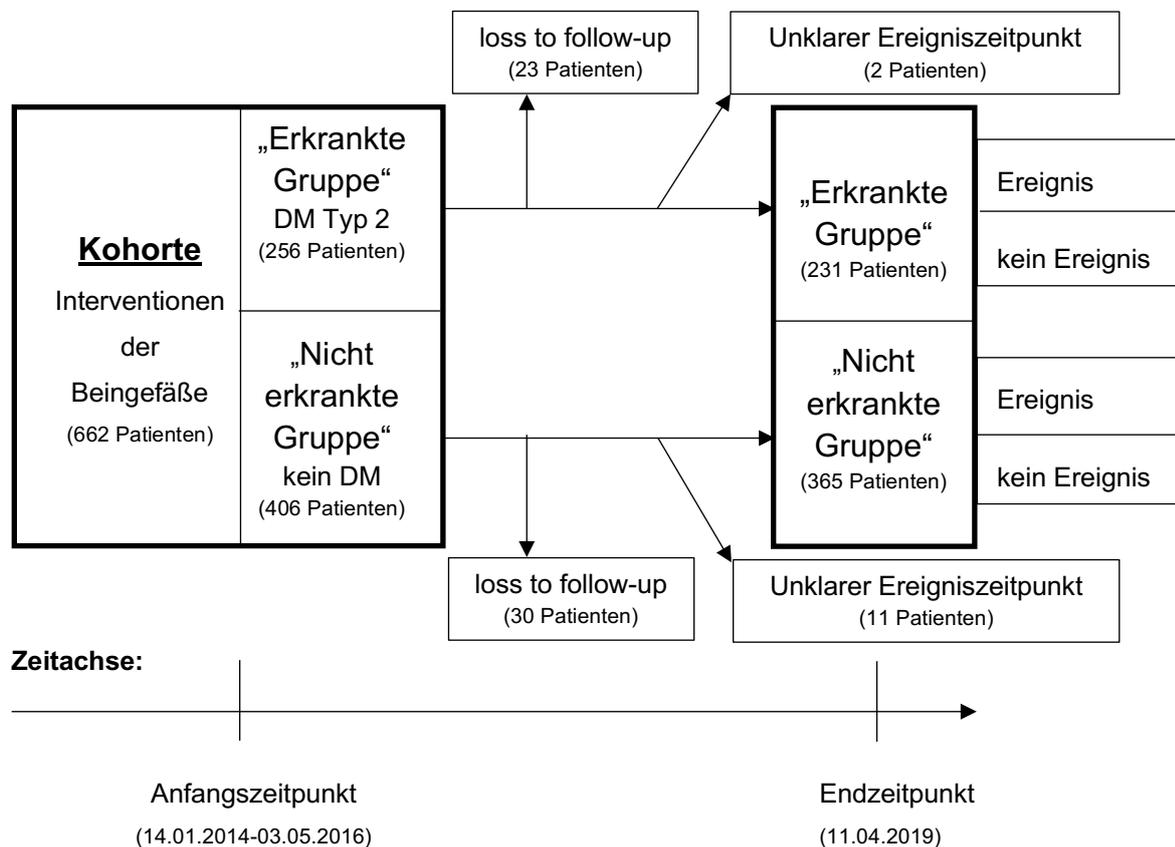


Abbildung 1: Studiendesign

3.2 Ermittlung der Risikofaktoren und der Vorerkrankungen

Der für diese Dissertation wichtigste Risikofaktor der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit war der Diabetes mellitus, welcher bereits durch die Einteilung in die erkrankte und nicht erkrankte Gruppe erfasst wurde.

Die weiteren klassischen arteriosklerotischen Risikofaktoren, die erhoben wurden, waren die arterielle Hypertonie, die Hyperlipidämie und der Status des Nikotinabusus. Ermittelt wurden die Erkrankungen bis zum Untersuchungsdatum aus der Diagnoseliste der Arztbriefe im klinikinternen Informationsprogramm.

Weiterhin wurden die Körpergröße und das Körpergewicht erfasst und der Body-Mass-Index mittels der Formel „ $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (in kg)}}{\text{Körpergröße}^2 \text{ (in m)}}$ “ berechnet.

Überdies wurden neben der PAVK weitere Folgeerkrankungen der Atherosklerose erfasst, wozu die KHK und die CAVK gehören. Diese Folgeerkrankungen wurden für jeden Patienten aus der Diagnoseliste der Arztbriefe aus dem SAP-Programm ermittelt und in die Datenbank aufgenommen, sofern diese bis zum jeweiligen Interventionsdatum diagnostiziert wurden.

3.3 Ermittlung der Symptome und Einteilung in die Stadien

Um die PAVK der Patienten in Stadien einzuteilen, wurde der klinische Status vor den Interventionen erhoben. Erfragt wurden anamnestisch die aktuellen Symptome. Bezogen wurde sich dabei auf die maximale Gehstrecke und den Schmerzstatus im Ruhezustand, diese Erfassung diente der Einteilung in die Stadium II und III nach Fontaine. Weiterhin wurden zur Einteilung in das Stadium IV nach Fontaine die Extremitäten, vor allem die Füße und die Zehenzwischenräume, auf Wunden oder Ulzerationen untersucht. Diese Informationen wurden aus den Arztbriefen über die Funktionsdiagnostik im SAP-Programm extrahiert.

In der Analyse wurde die Einteilung nach Rutherford nicht berücksichtigt, da für einen Großteil der Patienten entsprechende Kriterien wie die Laufbandergometrie zum Einordnen in die Stadien fehlten.

3.4 Ermittlung des Laborparameters

Bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 wurde aus den Laborwerten im klinikinternen Informationsprogramm der HbA1c-Wert als Langzeitblutzuckerwert in die Datenbank mitaufgenommen.

3.5 Erfassung der Lokalisation der Gefäßläsion

Es wurden in der retrospektiven Studie zusätzlich die erkrankte Gruppe und die nicht erkrankte Gruppe hinsichtlich der Gefäßläsion jeweils in weitere Untergruppen eingeteilt. Dies erfolgte durch die verschiedenen morphologischen Charakteristika der Gefäße in die aortoiliakale, die femoropopliteale und die infrapopliteale Untergruppe.

3.6 Erfassung der Interventionsmethode

Die verschiedenen arteriellen Interventionsmethoden wurden sowohl für die Fallgruppe als auch für die Kontrollgruppe erfasst. Zu den Interventionsmethoden gehören die Rekanalisation, die Angioplastie mittels Scoring-Ballon (Blade-PTA), mittels DEB-Ballon (DEB-PTA) und die klassische Ballonangioplastie (POBA) sowie die PTA mit Stenteinsatz (Stent-PTA).

3.7 Erfassung von Ereignissen

Bei Verdacht auf Ereignisse wie eine Restenose oder einer Reokklusion wurde der Befund während der Kontrolluntersuchungen mittels der Duplex Sonographie bestätigt. Postinterventionell wurden diese Ereignisse aus den angiologischen Untersuchungen über das klinikinterne Informationsprogramm erfasst und mit entsprechendem Datum in die selbsterstellte Excel-Tabelle eingepflegt.

Der Zeitraum zwischen der Intervention und dem Eintritt eines Ereignisses wurden mithilfe der Excel-Funktion „DATEIDIF“ berechnet. Die Dauer wurde dabei in Tagen angegeben.

3.8 Angewandte Programme

Mit dem klinikinternen Informationsprogramm SAP, von dem die Universitätsmedizin Mainz die Lizenz bezieht, wurden die relevanten Patientendaten für die quantitative Auswertung erfasst.

Als Grundlage für die Auswertung dieser Dissertation diente das Programm Microsoft Excel. Das Sammeln der Daten erfolgt durch das Erstellen einer eigenen Datenbank mit der Excel Version von 2019. Übertragen wurden die Daten der Excel-Tabelle in das Statistik Programm IBM „SPSS Statistics“ der Version 26.0 für MacOS. Mithilfe des SPSS-Programms erfolgten alle statistischen Analysen.

Die Textverarbeitung und die Erstellung von Tabellen erfolgten unter Verwendung des Microsoft Word Programms (Version von 2019). Die Literaturrecherche erfolgt in den Datenbanken PubMed und Google Scholar.

3.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Methoden der deskriptiven und induktiven Statistik.

3.9.1 Deskriptive Statistik

Unterschieden wurde zunächst zwischen der stetigen und der kategorialen Variable, sodass sich zwei statistische Analyseverfahren ergaben.

Zu den stetigen Variablen dieser Dissertation zählte der Body-Mass-Index und das Alter in Jahren. Zurückgegriffen wurden für die Analyse dieser Merkmale auf Lagemaße und Streuungsmaße. Für das Alter und den Body-Mass-Index wurden Mittelwert, Standardabweichung und Spannweite angegeben.

Die folgenden Merkmale wurden mit ihren Kategorien als kategoriale Variable analysiert:

- das Geschlecht mit der Kategorie „männlich“ oder „weiblich“
- die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 („erkrankt“ oder „nicht erkrankt“)
- der Langzeitblutzuckerwert HbA1c mit der Kategorie „Wert $\leq 6,5\%$ “ oder „Wert $>6,5\%$ “
- die Risikofaktoren arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie mit den dazugehörigen Kategorien „erkrankt“ oder „nicht erkrankt“ und der Risikofaktor Nikotinabusus mit den Kategorien „aktiver Nikotinabusus“, „kein Nikotinabusus“ oder „Ex-Nikotinabusus“
- die Vorerkrankungen Koronare Herzkrankheit und cerebrale arterielle Verschlusskrankheit („erkrankt“ oder „nicht erkrankt“)
- die Einteilung in die jeweiligen Stadien nach Fontaine (Stadium I - Stadium IV)
- die Lokalisation der Gefäßläsion mit den Kategorien „aortoiliakal“, „femoropopliteal“ oder „infrapopliteal“
- die Interventionsmethoden „Rekanalisation“, „Blade-PTA“, „DEB-PTA“, „POBA“ und „Stent-PTA“
- und die Erfassung des Ereignisses mit der Auswahl zwischen den Kategorien „kein Ereignis“ und „Ereignis“.

Analysiert wurden die Variablen sowohl mit univariaten Verfahren als auch mit bivariaten Methoden. Die Auswertung der Verteilung erfolgte mittels

Häufigkeitstabellen unter Angabe von relativen und absoluten Häufigkeiten. Zur Veranschaulichung wurden Balkendiagramme und Histogramme erstellt.

Um den Zusammenhang zweier Merkmale zu analysieren, wurde auf bivariate Analysemethoden zurückgegriffen. Dazu wurden Kontingenztafeln mit entsprechenden Balkendiagramme erzeugt.

3.9.2 Ereigniszeitanalysen

Zur Analyse der primären Offenheitsrate der Gefäße wurde die Überlebenszeitanalyse mittels der Kaplan-Meier-Methode genutzt. Die Überlebenszeit ist hier definiert als der Zeitraum zwischen dem Interventionstag als definiertem Anfangszeitpunkt und dem Endzeitpunkt, das Auftreten eines Ereignisses bzw. der 11. April 2019 als Ende der Beobachtungszeit. Zensiert wurden dabei die Daten von Patienten, bei denen bis zum Endzeitpunkt kein Ereignis eingetreten ist. Die Ereigniszeitdaten werden mittels der Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt. Ob es zwischen den Kaplan-Meier-Kurven einen signifikanten Zusammenhang gibt, wird mittels des Log-Rank-Tests überprüft.

Untersucht wurde zunächst der Diabetes mellitus als Einflussfaktor für ein auftretendes Ereignis (Kapitel 4.4.1). Im Folgenden wurde die primäre Offenheitsrate der Diabetiker im Hinblick auf den Langzeitblutzuckerwert (Kapitel 4.4.2), die Stadien nach Fontaine (Kapitel 4.4.3) und die Gefäßläsion (Kapitel 4.4.5) als Einflussfaktor für ein auftretendes Ereignis analysiert. Der Einfluss der Klassifikation nach Fontaine (Kapitel 4.4.4) und der Gefäßläsion (Kapitel 4.4.6) auf die primäre Offenheitsrate wurden in Bezug auf die Krankheit Diabetes mellitus separiert voneinander betrachtet.

3.9.3 Induktive Statistik

Auf der Basis der Kreuztabellen wurde mithilfe des Signifikanztest Chi-Quadrat-Test zwei nominal skalierte Variablen miteinander vergleichen. Durchgeführt wurde der Signifikanztest für die Zusammenhänge des Diabetes mellitus und den folgenden Variablen:

- dem Geschlecht
- der Altersgruppen
- allen Risikofaktoren und Komorbiditäten
- der Gewichtsklassifikationen
- dem klinischen Stadium nach Fontaine
- der Lokalisation der Gefäßläsionen

- dem Ereignis
- dem Ereignis nach der Lokalisation der Gefäßläsion.

Der Wilcoxon-Test wurde zur Untersuchung der Zusammenhänge des Alters bzw. des Body-Mass-Index in Bezug auf den Diabetes mellitus Typ 2 ausgewählt.

Zur besseren Vorhersage eines Ereignisses in dem gewählten Zeitraum wurde die Cox-Regression und der Hazard Ratio unter Berücksichtigung relevanter Einflussfaktoren genutzt. In dieser Dissertation wurden der Diabetes mellitus Typ 2, das Geschlecht, das Alter, die Risikofaktoren, die Komorbiditäten und die Gefäßläsionen als relevante Einflussfaktoren untersucht. Das Cox-Modell liefert eine Schätzung für die Größe des Einflusses auf die Offenheitsrate der Gefäße und erlaubt die Hazard Ratio, als relatives Risiko, zu bestimmen. Um zu erkennen, wie präzise diese Schätzung ist werden die 95%-Konfidenzintervalle angegeben. Der p-Wert zeigt an, ob es sich um einen signifikanten Einfluss handelt.

Im Anschluss wurde die Cox-Regression nur für die Diabetiker durchgeführt. Dabei wurden das Geschlecht, das Alter, die Risikofaktoren, die Komorbiditäten und die Gefäßläsionen als relevante Einflussfaktoren analysiert.

Die Intention der vorliegenden Analyse ist explorativ. Es erfolgt keine Adjustierung für multiples Testen. Die p-Werte sind daher deskriptiv zu interpretieren.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Geschlechter- und Altersverteilung

38,8% und damit 231 der 596 Patienten leiden an einem Diabetes mellitus Typ 2. Dementsprechend gehören in dem Patientenkollektiv dieser Dissertation 365 bzw. 61,2% nicht dieser Gruppe an.

	Gesamtanzahl (n=596)	Diabetiker (n=231)	Nicht-Diabetiker (n=365)	p-Wert
Männer	383 (64,3%)	161 (69,7%)	222 (60,8%)	0,028
Frauen	213 (35,7%)	70 (30,3%)	143 (39,2%)	
Alter	68,5 ±10,4	70,78 ±9,07	67,05 ±10,99	0,000471

Tabelle 2: Geschlechter- und Altersverteilung

Von den untersuchten 596 Patienten sind 213 weiblich, was 35,7% der Grundgesamtheit entspricht. 383 Patienten und damit 64,3% der Grundgesamtheit sind männlichen Geschlechts. Männer bilden mit 60,8% bzw. 69,7% jeweils die Mehrheit sowohl in der erkrankten als auch in der nicht erkrankten Kontrollgruppe (Tabelle 2).

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt mit einem p-Wert von 0,028 ($p < 0,05$) einen relevanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Diabetes mellitus. Männer und Frauen sind somit unterschiedlich häufig an dem Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt.

Der Altersdurchschnitt der Patienten liegt mit einer Standardabweichung von $\pm 10,4$ bei 68,5 Jahren. Die Spannweite zwischen dem ältesten und jüngsten Patienten beträgt dabei 56,4 Jahre. Untenstehend (Abbildung 2) ist die Altersverteilung der untersuchten Kohorte gruppenweise abgetragen. Es zeigt sich, dass in der Altersgruppe zwischen 60 und 80 Jahren mit 63,6% fast zwei Drittel der Patienten verortet sind. Immerhin 12,9 Prozent der Patienten sind zwischen 80 und 90 Jahren, insgesamt 6 Patienten über 90 Jahre alt, während sich hingegen 4,7 Prozent mit unter 50 Jahren in der untersten Altersgruppe befinden. Fast jeder fünfte Patient ist zwischen 50 und 60 Jahre alt.

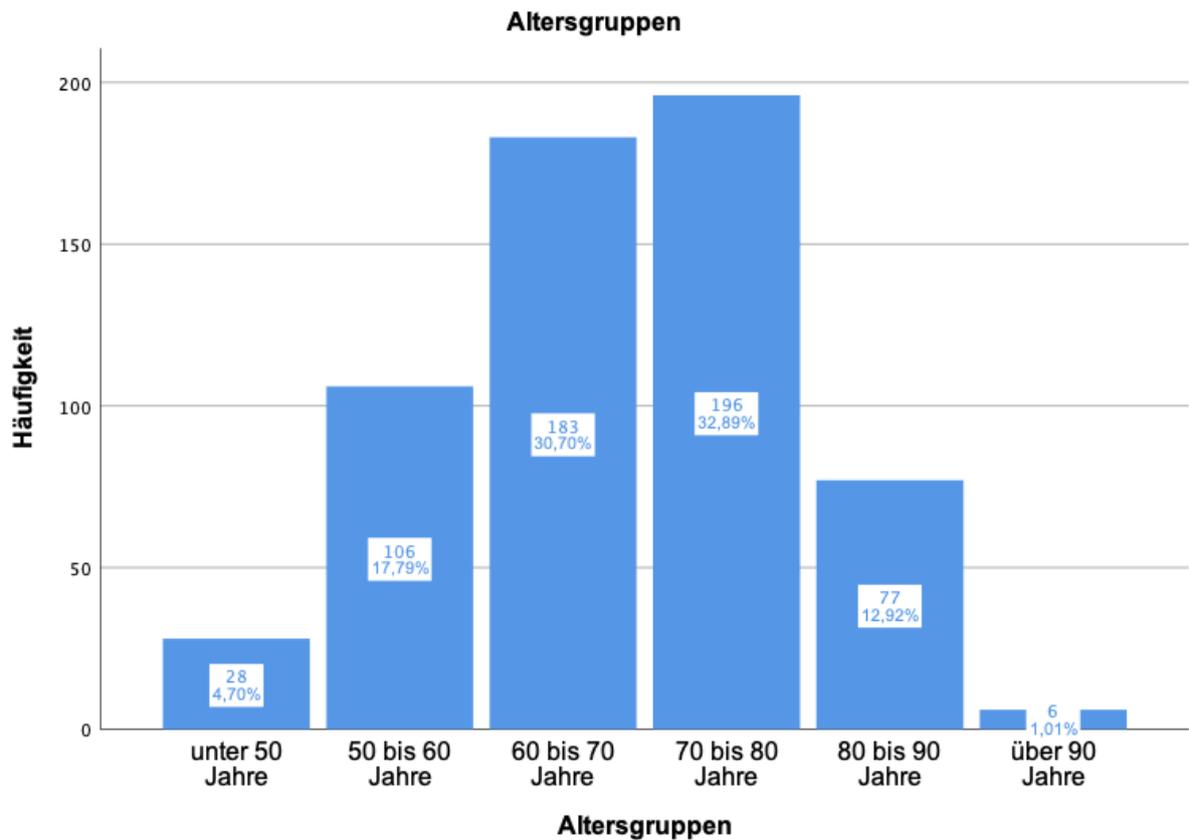


Abbildung 2: Altersgruppen

In Bezug auf die Diabeteserkrankung ist die prozentuale Verteilung in den Altersgruppen von 50 bis 70 Jahren mit nahezu 50 Prozent ähnlich. Im Alter über 70 Jahren befinden jedoch nahezu alle restlichen Diabetiker, wohingegen die Nicht-Diabetiker mit 43% in die Altersgruppen über 70 gehören und mit 7% unter 50 Jahre alt sind. Der p-Wert beträgt einen Wert von $< 0,0001$ und zeigt einen relevanten Zusammenhang der Altersgruppen mit der Diabeteserkrankung.

Auch der Altersdurchschnitt spiegelt diese Verteilung wieder (Tabelle 2). Die Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 sind bei der Spannweite von 48,7 bis 97,3 Jahren im Durchschnitt $70,78 \pm 9,07$ Jahre alt. Im Gegensatz dazu befindet sich der Altersdurchschnitt der Nicht-Diabetiker im Bereich zwischen 40,9 und 91,7 Jahren mit einer Standardabweichung von $\pm 10,99$ bei 67,05 Jahren. Hier ist mittels des Wilcoxon-Tests der relevante Zusammenhang zwischen dem Altersdurchschnitt und dem Diabetes mellitus mit einem p-Wert von 0,000471 gezeigt.

4.1.2 Risikofaktoren und Komorbiditäten

	Gesamtanzahl (n=596)	Diabetiker (n=231)	Nicht- Diabetiker (n=365)	p-Wert
Arterielle Hypertonie	515 (86,4%)	224 (97,0%)	291 (79,7%)	<0,0001
Aktiver Nikotinabusus	241 (40,4%)	60 (26,0%)	181 (49,6%)	<0,0001
Ex-Nikotinabusus	162 (27,2%)	77 (33,3%)	85 (23,3%)	
kein Nikotinabusus	193 (32,4%)	94 (40,7%)	99 (27,1%)	
Hyperlipidämie	428 (71,8%)	185 (80,1%)	243 (66,6%)	0,000354
Koronare Herzkrankheit	286 (48,0%)	152 (65,8%)	134 (36,7%)	<0,0001
Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit	152 (25,5%)	82 (35,5%)	70 (19,2%)	<0,0001

Tabelle 3: Risikofaktoren und Komorbiditäten

Es liegt bei 515 der 596 Patienten eine arterielle Hypertonie vor, insgesamt entsprechend bei 86,4% des Patientenkollektivs. Von allen Diabetikern sind 97,0% an der arteriellen Hypertonie erkrankt. Bei den Nicht-Diabetikern mit einer Anzahl von 291 nur 79,7%.

Mit Blick auf den Nikotinabusus lässt sich feststellen, dass 241 der insgesamt 596 Patienten in die Kategorie „aktiver Nikotinabusus“ fallen. 162 gehören als ehemalige Raucher der Kategorie „Ex-Nikotinabusus“ an. Die restlichen 32,4 % (n=193) gaben wiederum an, nie geraucht zu haben. Bei den Diabetikern betreiben 26,0% (n=60) aktiven und 33,3% (n=77) ehemaligen Nikotinabusus. Dahingehen sind nahezu die Hälfte aller Nicht-Diabetiker (n=181) aktiv Nikotinabhängig. Weitere 23,3% sind der Kategorie „Ex-Nikotinabusus“ zugehörig.

Für 428 der 596 Patienten ist eine Hyperlipidämie diagnostiziert. Somit sind 28,2% der Patienten nicht von dieser Krankheit betroffen. Zwei Drittel der Patienten ohne

Diabetes mellitus haben eine Fettstoffwechselstörung, wohingegen 80,1% der Diabetiker (n=185) daran erkrankt sind.

Es liegt bei 48% aller Patienten eine KHK vor (n=286). Bei den Diabetikern haben fast zwei Drittel (65,3%) diese Begleiterkrankung. Die Nicht-Diabetiker hingegen sind nur etwas über ein Drittel (36,7%) an der KHK erkrankt.

Von 596 Patienten besteht bei 152 Patienten eine CAVK. 74,5% also 444 Patienten sind von dieser Krankheit nicht betroffen. Über 80% aller Nicht-Diabetiker sind zudem nicht an der CAVK erkrankt. Bei Patienten mit Diabetes mellitus sind es 64,5%, die nicht von der CAVK betroffen sind.

	Gesamtanzahl (n=529)	Diabetiker (n=215)	Nicht-Diabetiker (n=314)	p-Wert
Body-Mass-Index	27,542	29,795	25,999	<0,0001

Tabelle 4: Body-Mass-Index (Mittelwert)

Für den Body-Mass-Index konnten 67 Patienten aufgrund fehlender Daten nicht berücksichtigt werden. Bei einer Anzahl von 529 Patienten beträgt der Mittelwert einen BMI von 27,542. Der geringste BMI beträgt 16,4, wohingegen der höchste BMI 58,6 beträgt.

Der Mittelwert des Body-Mass-Index beträgt bei Diabetikern 29,795 und bei Nicht-Diabetikern 25,999 (Tabelle 4). Der geringste BMI bei den Diabetikern ist 20,7, wohingegen er bei den Nicht-Diabetikern 16,4 beträgt. Der höchste BMI beträgt bei den Diabetikern 58,6 und bei den Nicht-Diabetikern 46,7. Der Wilcoxon-Test beträgt $p < 0,0001$ und damit liegt ein sehr relevanter Zusammenhang zwischen einem höheren Body-Mass-Index und dem Diabetes mellitus Typ 2 vor.

Der BMI ist nach der Einteilung der World Health Organisation (60) in verschiedene Untergruppen eingeteilt. Bei einem Body-Mass-Index von $< 18,5$ wird von Untergewicht gesprochen. Von Normalgewicht ist im BMI-Bereich von 18,5 bis 24,99 auszugehen. Somit gehört ein BMI ≥ 25 in die Kategorie des Übergewichts. Ein Body-Mass-Index von ≥ 30 spricht man von der Fettleibigkeit, der Adipositas.

Nach dieser Einteilung sind lediglich insgesamt 28,7% (n=152) normalgewichtig und 41,2% (n=218) sind übergewichtig. Darüber hinaus sind 144 der betrachteten Patienten adipös (27,2%) und 15 Patienten (2,8%) lassen sich der WHO Definition

entsprechend als untergewichtig klassifizieren. Der Zusammenhang zwischen der Gewichtsklassifikation und dem Diabetes mellitus Typ 2 zeigte, dass von allen Diabetikern 40% (n=86) adipös und weitere 43,7% (n=94) übergewichtig sind. Innerhalb der Nicht-Diabetiker sind 18,5% der Adipositas und 39,5% dem Übergewicht untergeordnet. Der Chi²-Test nach Pearson ergibt einen p-Wert von <0,0001 und ist dadurch signifikant. Diabetiker haben einen unterschiedlich hohen BMI im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.

4.1.3 Klassifikation nach Fontaine

	Gesamtanzahl (n=596)	Diabetiker (n=231)	Nicht-Diabetiker (n=365)	p-Wert
Stadium I	7 (1,2%)	2 (0,9%)	5 (1,4%)	<0,0001
Stadium IIa	104 (17,4%)	36 (15,6%)	68 (18,6%)	
Stadium IIb	347 (58,2%)	118 (51,1%)	229 (62,7%)	
Stadium III	32 (5,4%)	4 (1,7%)	28 (7,7%)	
Stadium IV	106 (17,8%)	71 (30,7%)	35 (9,6%)	

Tabelle 5: Klassifikation nach Fontaine

Mit 76,8% befindet sich die Mehrheit der Patientenkohorte in einem stabilen Stadium (Stadium I, IIa oder IIb nach Fontaine). Dementsprechend befinden sich 23,2% (n=138) in einem Stadium mit einer kritischen Extremitätenischämie. Sowohl die Diabetiker als auch die Nicht-Diabetiker befinden sich mit über 50% in dem Stadium IIb nach Fontaine, bei den Nicht-Diabetikern sogar mit einem Prozentsatz von 62,7%. Die Diabetiker gehören jedoch im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern (9,6%) mit einem höheren Prozentsatz von 30,7% in das Stadium IV nach Fontaine.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ist bei einem p-Wert von $<0,0001$ signifikant. Es gibt daher einen Zusammenhang zwischen den Stadien nach Fontaine und der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2.

4.1.4 Langzeitblutzuckerwert

Von den 231 Diabetes mellitus Typ 2 Patienten sind bei 147 Patienten der Langzeitblutzuckerwert HbA1c erfasst. Bei den restlichen 36,4% (n=84) war der HbA1c-Wert nicht erfasst.

Von den 147 Patienten haben insgesamt 50 Patienten (34,0%) einen Langzeitblutzuckerwert von $\leq 6,5\%$ und liegen damit im HbA1c-Zielkorridor der Deutschen Diabetes Gesellschaft (39). Bei 97 Patienten (66,0%) liegt der HbA1c-Wert bei $>6,5\%$ und entsprechend über der empfohlenen Norm.

4.2 Interventionen

4.2.1 Lokalisation der Gefäßläsion

Bei 596 Patienten fanden Interventionen der Beinarterien statt. Davon sind 237 Gefäßläsionen aortoiliakal (39,8%), 293 Gefäßläsionen femoropopliteal (49,2%) und 66 Gefäßläsionen infrapopliteal (11,1%) lokalisiert.

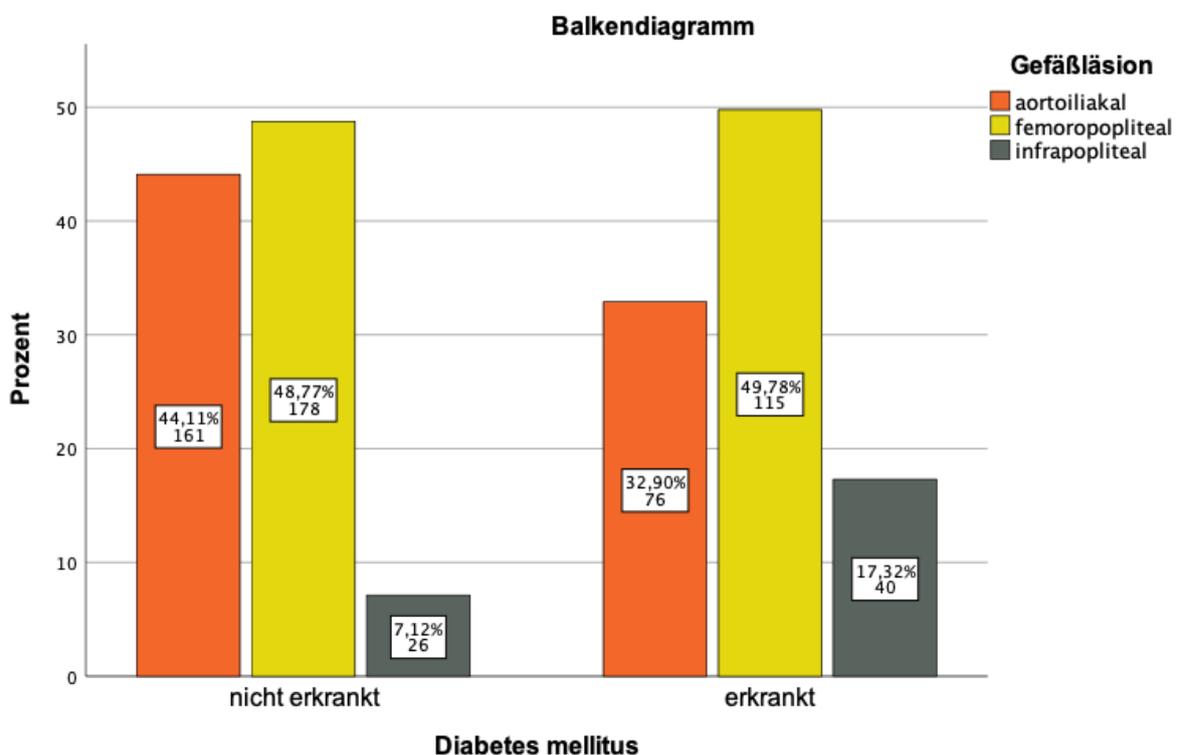


Abbildung 3: Lokalisation der Gefäßläsion

Der Zusammenhang zwischen der Lokalisation der intervenierten Gefäßläsion und dem Diabetes mellitus Typ 2 wird in dem obenstehenden Balkendiagramm (Abbildung 3) veranschaulicht. Bei rund 17,3% der Diabetes mellitus Patienten sind infrapopliteale Gefäßläsionen interveniert worden. Im Gegensatz dazu sind lediglich 7,1% der Interventionen von Nicht-Diabetikern aufgrund infrapoplitealer Gefäßläsionen durchgeführt worden. Mit jeweils nahezu 50% sind die intervenierten Gefäßläsionen in beiden Vergleichsgruppen überwiegend femoropopliteal lokalisiert. Bei rund einem Drittel zeigen sich bei den Patienten mit Diabetes mellitus Interventionen an aortoiliakalen Gefäßläsionen. Mit einem etwas höheren Prozentsatz von 44,1% sind die Nicht-Diabetiker mit aortoiliakalen Gefäßläsionen behandelt worden.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ist bei einem p-Wert von 0,000138 signifikant. Es gibt daher einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation der Gefäßläsion und der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2.

4.2.2 Interventionsmethoden

Die 596 Patienten wurden mit den folgenden Interventionsmethoden behandelt. Da für jeden Patienten häufig mehrere Methoden zum Einsatz kamen, kamen insgesamt 1061 Interventionsmaßnahmen bei 596 Patienten zu Einsatz.

Es wurden bei 116 Patienten (10,9%) Rekanalisationen durchgeführt. Insgesamt kam in 30 Fällen (2,8%) eine Blade-Angioplastie und in 127 Fällen (12,0%) eine DEB-Angioplastie zum Einsatz. Die klassische Ballonangioplastie (POBA) wurde in 466 Fällen (43,9%) eingesetzt. Bei 322 Patienten (30,4%) wurde interventionell eine Angioplastie mit Stenteinlage durchgeführt.

In der untenstehenden Tabelle (Tabelle 6) wird der Zusammenhang zwischen den Interventionsmethoden und dem Diabetes mellitus abgebildet. Im Vergleich zu der Rekanalisation einer Okklusion steht die Dilatation einer Stenose unter Verwendung verschiedener Verfahren.

Insgesamt sind Verfahren zur Gefäßdilatation im Vergleich zu den Rekanalisationen circa fünfmal häufiger vertreten. Bei den Diabetikern erfolgten nahezu 5% weniger Rekanalisationen im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern. Im Gegensatz dazu kamen jedoch bei Diabetikern über 7% mehr Verfahren zur Dilatation von Stenosen als bei den Nicht-Diabetikern zum Einsatz. Bei den Dilatationsverfahren sind sowohl bei den

Diabetikern als auch bei den Nicht-Diabetikern mit 76,0% bzw. 74,0% die meistdurchgeführten Interventionen die POBA. Zu dem Einsatz von Stents ist es bei jedem Dritten Patienten gekommen. Bei den Nicht-Diabetikern wurden mit 31,5% rund drei Prozent mehr Stents eingesetzt als bei den Diabetikern.

Interventionsmethoden	Gesamtanzahl (n=1061)	Diabetiker (n=387)	Nicht-Diabetiker (n=674)
Rekanalisation	116 (10,9%)	31 (8,0%)	85 (12,6%)
Dilatation	623 (58,7%)	246 (63,6%)	377 (55,9%)
- <i>Blade-PTA</i>	30 (4,8%)	14 (5,7%)	16 (4,2%)
- <i>DEB-PTA</i>	127 (20,4%)	45 (18,3%)	82 (21,8%)
- <i>POBA</i>	466 (74,8%)	187 (76,0%)	279 (74,0%)
Stent-PTA	322 (30,4%)	110 (28,4%)	212 (31,5%)

Tabelle 6: Interventionsmethoden

4.3 Ereignisse

Postinterventionell kam es bei insgesamt 163 Patienten im weiteren Beobachtungszeitraum zu einem Ereignis. Bei 72,7% (n=433) aller Patienten ließ sich im Beobachtungszeitraum weder eine Restenose noch eine Reokklusion diagnostisch erfassen. Der untersuchte Zusammenhang eines Ereignisses und Diabetes mellitus Typ 2 ist ebenfalls in der Tabelle (Tabelle 7) abgebildet. Bei den Diabetikern trat mit einem Prozentsatz von 22,1% ein Ereignis auf. Bei den Nicht-Diabetikern zeigen sich im Vergleich zu den Diabetikern leicht erhöhte Ereignisraten (30,7%).

	Gesamtanzahl (n=596)	Diabetiker (n=231)	Nicht-Diabetiker (n=365)	p-Wert
Ereignis	163 (27,3%)	51 (22,1%)	112 (30,7%)	0,022

Tabelle 7: Ereignisse

Der Chi²-Test nach Pearson ergibt einen p-Wert von 0,022 und ist damit bei einem Signifikanzniveau von 95% signifikant. Damit gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Krankheit Diabetes mellitus Typ 2.

4.3.1 Ereignisse nach der Lokalisation der Gefäßläsionen

Aortoiliakale Läsionen	Gesamtanzahl (n=237)	Diabetiker (n=76)	Nicht-Diabetiker (n=161)	p-Wert
Ereignis	59 (24,9%)	6 (7,9%)	53 (32,9%)	<0,0001
Femoropopliteale Läsionen	Gesamtanzahl (n=293)	Diabetiker (n=115)	Nicht-Diabetiker (n=178)	p-Wert
Ereignis	84 (28,7%)	31 (27,0%)	53 (29,8%)	0,602
Infrapopliteale Läsionen	Gesamtanzahl (n=66)	Diabetiker (n=40)	Nicht-Diabetiker (n=26)	p-Wert
Ereignis	20 (30,3%)	14 (35,0%)	6 (23,1%)	0,303

Tabelle 8: Ereignisse je nach Gefäßläsion

Die obenstehende Tabelle (Tabelle 8) veranschaulicht den spezifischeren Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der jeweiligen Lokalisation der Gefäßläsion bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Bei 24,9% aller aortoiliakalen Interventionen traten Ereignisse auf (n=59), worunter lediglich 7,9% dabei unter den Diabetikern auftraten. Dahingegen entwickelten etwa ein Drittel (32,9%) aller Nicht-Diabetiker ein Ereignis nach Intervention aortoiliakaler Läsionen. Nach der femoropoplitealen Intervention (n=293) fanden sich 84 Ereignisse (28,7%), wobei die Ereignisse unter der Betrachtung der relativen Häufigkeiten von 27,0% bzw. 29,8% bei den Diabetikern und Nicht-Diabetikern nahezu gleichverteilt auftraten. Betrachtet man

die Ereignisse nach einer Intervention der Unterschenkelgefäße (n=66) zeigen sich bei 35,0% (n=14) der Diabetiker ein Ereignis. Bei den Nicht-Diabetikern bleibt der Prozentsatz von Ereignissen nach Therapie infrapoplitealer Gefäßläsionen unter 25%.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ist bei Patienten mit aortoiliakaler Intervention mit einem p-Wert von <0,0001 signifikant. Es gibt daher einen Zusammenhang zwischen der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und einem Ereignis nach Intervention aortoiliakaler Gefäßläsionen. Nach einer Intervention von femoropoplitealen und infrapoplitealen Läsionen konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und einem Ereignis feststellen (p-Wert = 0,602 bzw. 0,303).

4.4 Primäre Offenheitsrate

4.4.1 Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetiker

Insgesamt wurden 596 Patienten auf die primäre Offenheitsrate untersucht, wovon 163 Patienten ein Ereignis erlitten. Die restlichen 433 ohne Restenose oder Reokklusion wurden daher zensiert (Tabelle 9).

Diabetes mellitus Typ 2	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
nicht erkrankt	365	112	253	69,3%
erkrankt	231	51	180	77,9%
Gesamt	596	163	433	72,7%

Tabelle 9: Offenheitsrate Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker

Der kumulierte Anteil der Nicht-Diabetiker ohne Ereignis beträgt 0,657 (65,7%). Bei den Diabetikern ohne Ereignis beläuft sich der kumulierte Anteil auf 0,772 (77,2%).

Der p-Wert des Log-Rank-Tests zum Vergleich der erkrankten und nicht erkrankten Gruppe beträgt 0,035. Mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist der Unterschied zwischen der primären Offenheitsrate bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern damit signifikant.

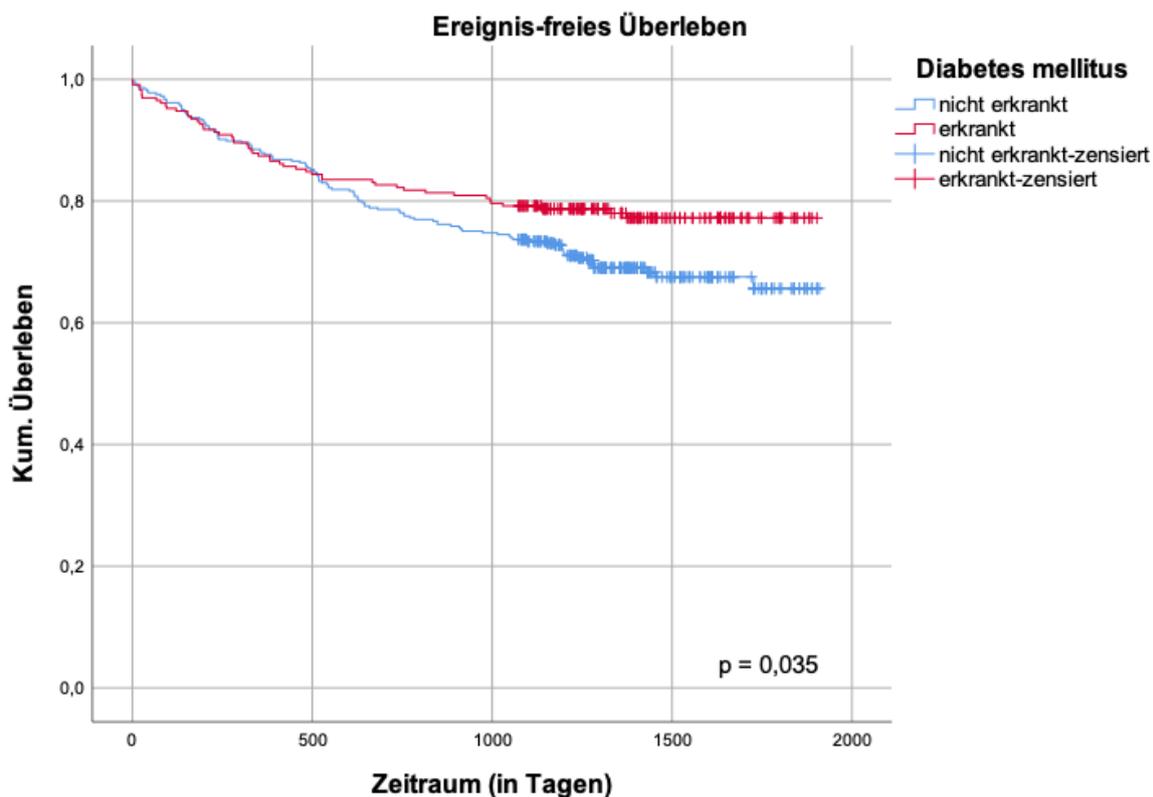


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve: Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker

4.4.2 Diabetiker im Hinblick auf den Langzeitblutzuckerwert

In Hinblick auf die primäre Offenheitsrate werden Diabetiker mit einem normwertigen Langzeitblutzuckerwert mit denen verglichen, die erhöhte Werte aufweisen (Tabelle 10). Von allen 147 Patienten mit erfassten Langzeitblutzuckerwert erlitten 44 ein Ereignis.

Langzeitblutzuckerwert	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
HbA1c ≤ 6,5%	50	13	37	74,0%
HbA1c > 6,5%	97	31	66	68,0%
Gesamt	147	44	103	70,1%

Tabelle 10: Offenheitsrate bei Diabetikern: Langzeitblutzuckerwert

Der kumulierte Anteil der Diabetiker mit einem HbA1c ≤6,5% ohne Ereignis beträgt dabei 0,740 (74,0%), bei 68,0% der Patienten mit einem HbA1c >6,5% trat kein Ereignis auf.

Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt 0,426. Bei einem Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ ist der Unterschied zwischen der Höhe des Langzeitblutzuckers somit nicht signifikant.

Jedoch lässt sich anhand der Kaplan-Meier-Kurve (Abbildung 5) die Tendenz erkennen, dass Diabetiker mit einem normwertigen Langzeitblutzuckerwert eine bessere Prognose aufweisen:

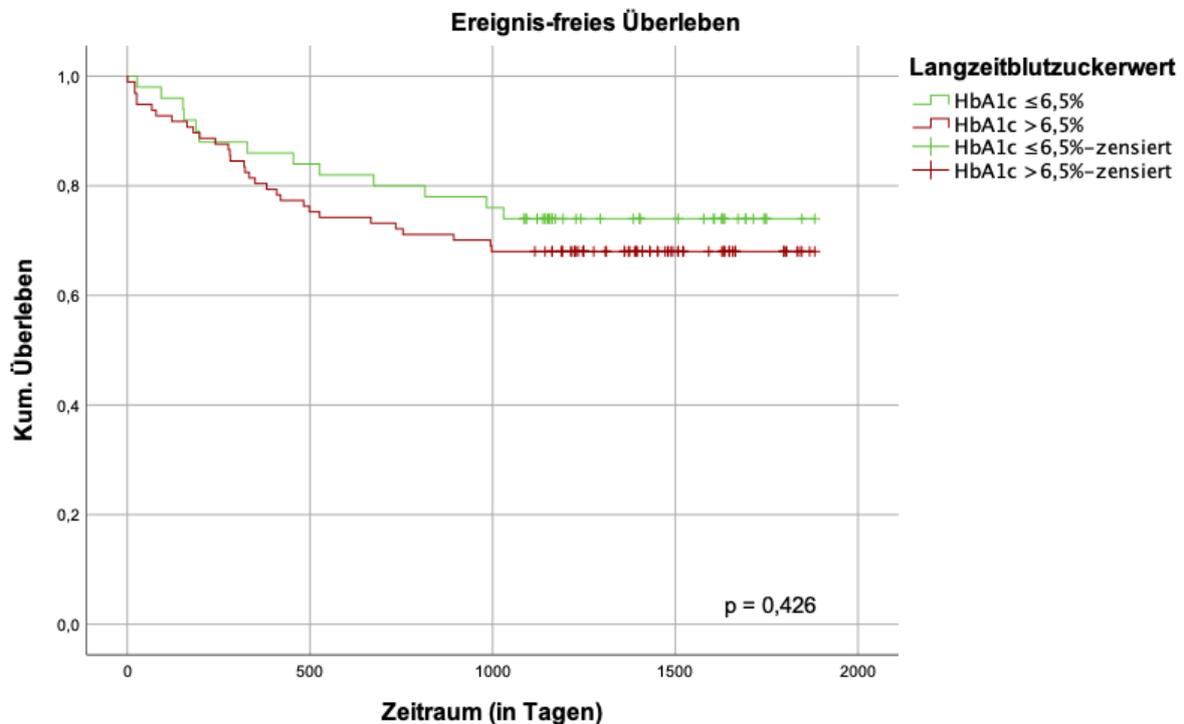


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve bei Diabetikern: Langzeitblutzuckerwert

4.4.3 Vergleich zwischen Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf die Klassifikation nach Fontaine

In dem stabilen Stadium nach Fontaine befinden sich 302 Nicht-Diabetiker und 156 Diabetiker. Bei 20% der Diabetiker (n=32) und 30% der Nicht-Diabetikern (n=91) trat ein Ereignis auf. In einem kritischen Stadium nach Fontaine befinden sich 63 Patienten ohne Diabetes mellitus. Bei 19 von ihnen trat mit der Zeit ein Ereignis auf. Im Gegensatz dazu traten bei 42 der 63 Diabetiker kein Ereignis auf (Tabelle 11).

Stabiles Stadium				
Diabetes mellitus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
erkrankt	156	32	124	73,1%
nicht erkrankt	302	91	211	69,9%
Gesamt	458	123	335	73,1%

Kritische Extremitätenischämie				
Diabetes mellitus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
erkrankt	75	19	56	74,7%
nicht erkrankt	63	21	42	66,7%
Gesamt	138	40	98	71,0%

Tabelle 11: Offenheitsrate Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker: Klassifikation nach Fontaine

Der kumulierte Anteil der Diabetiker im stabilen Stadium ohne Ereignis beträgt 0,782 (78,2%), bei 65,1% der Patienten ohne Diabetes mellitus trat kein Ereignis auf. Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt 0,039 und zeigt damit einen signifikanten Zusammenhang (Abbildung 6).

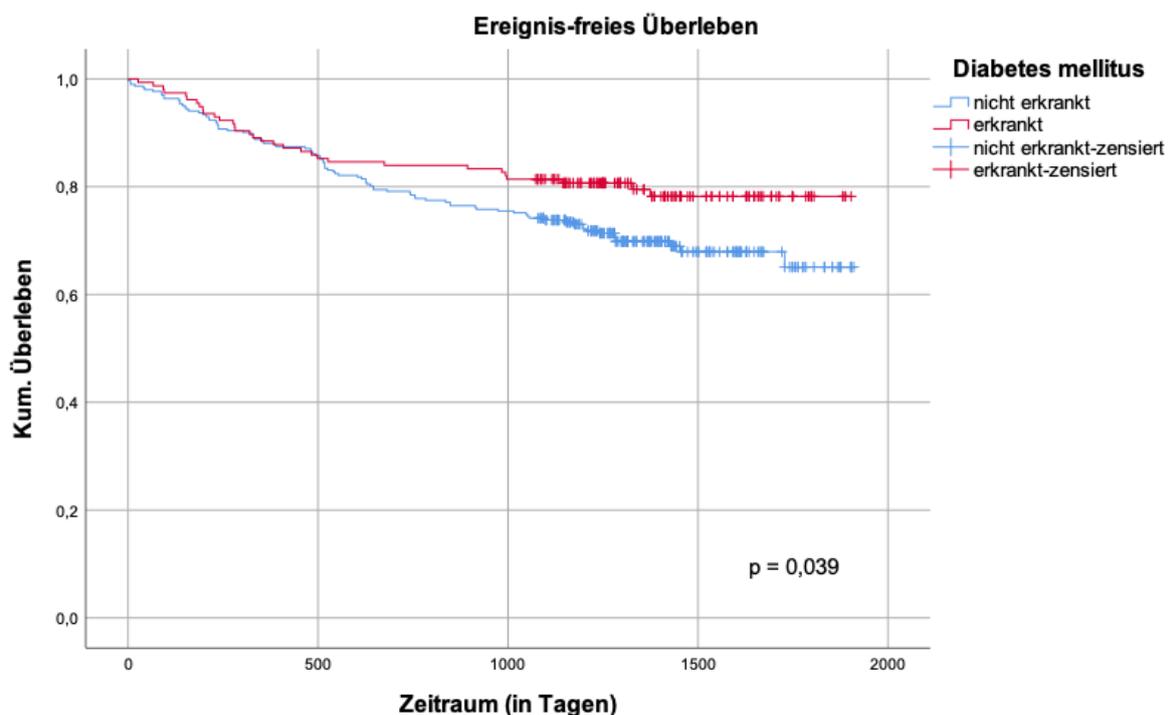


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve: Stabile Stadien

Bei der kritischen Extremitätenischämie beträgt der kumulierte Anteil der Diabetiker ohne Ereignis 0,747 (74,7%), bei 64,9% der Nicht-Diabetiker trat kein Ereignis auf. Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt 0,374 und zeigt keinen signifikanten Zusammenhang (Abbildung 7).

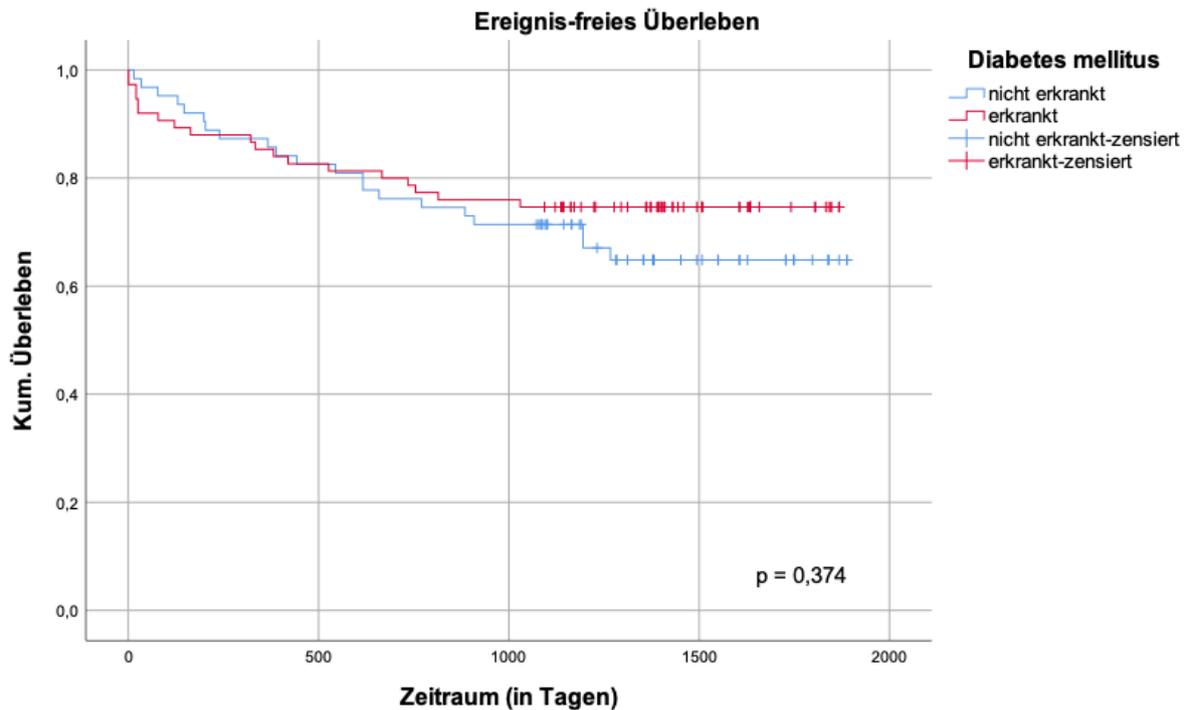


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve: Kritische Extremitätenischämie

4.4.4 Diabetiker im Hinblick auf die Lokalisation der Gefäßläsion

Die primäre Offenheitsrate bei Diabetikern wurden hinsichtlich der Lokalisation der Gefäßläsion untersucht (Tabelle 12). Von den 231 Diabetikern erfolgte bei 76 Patienten eine Intervention aortoiliakaler Gefäßläsionen, wovon 6 ein Ereignis erlitten. Bei den Interventionen femoropoplitealer Gefäßläsionen traten bei 27% der Diabetiker (n=31) ein Ereignis auf. Von den 40 Diabetiker mit der Intervention infrapoplitealer Gefäßläsion erlitten 14 ein Ereignis.

Gefäßläsion	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Aortoiliakale Läsionen	76	6	70	92,1%
Femoropopliteale Läsionen	115	31	84	73,0%
Infrapopliteale Läsionen	40	14	26	65,0%
Gesamt	231	51	180	77,9%

Tabelle 12: Offenheitsrate bei Diabetikern: Lokalisation der Gefäßläsion

Der kumulierte Anteil der Patienten mit einer Intervention an aortoiliakalen Gefäßläsionen ohne Ereignis beträgt 0,920 (92,0%), bei 72,3% der Patienten mit einer Intervention an femoropoplitealen Gefäßläsionen trat kein Ereignis auf und nach

Intervention von infrapoplitealen Gefäßläsionen zeigen sich 64,4% der Patienten ereignisfrei.

Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt 0,001 und mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ist der Unterschied zwischen der primären Offenheitsrate hinsichtlich der Lokalisation der Gefäßläsionen damit signifikant.

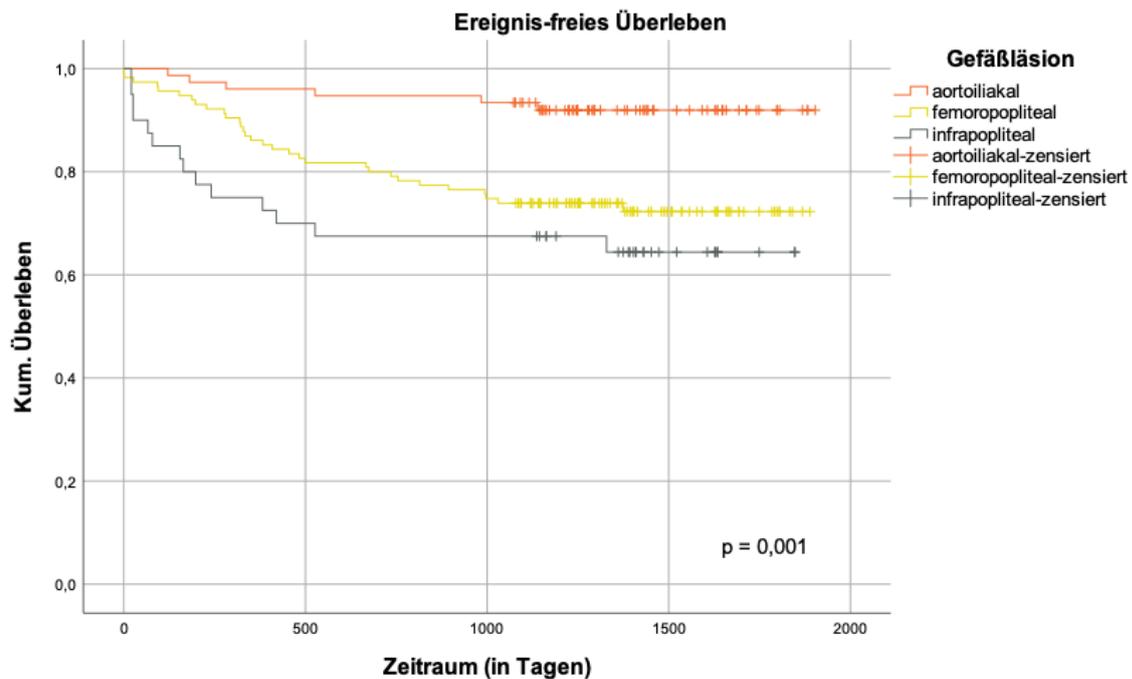


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve bei Diabetikern: Lokalisation der Gefäßläsion

4.4.5 Vergleich zwischen Diabetiker und Nicht-Diabetiker im Hinblick auf die Lokalisation der behandelten Gefäßläsionen

Es sind 161 Nicht-Diabetiker und 76 Diabetiker mit einer Intervention aortoiliakaler Gefäßläsionen behandelt worden. Bei 6 Diabetikern und 53 Nicht-Diabetikern trat ein Ereignis auf. Es fand bei 178 Patienten ohne Diabetes mellitus eine Intervention an femoropoplitealen Gefäßläsionen statt. Bei 53 von ihnen trat eine Restenose oder eine Reokklusion auf. Im Gegensatz dazu trat bei 84 der 115 Diabetiker mit einer Intervention an femoropoplitealen Gefäßläsionen kein Ereignis auf. Nach einer Intervention an infrapoplitealen Gefäßen sind 14 der 40 Diabetiker von einem Ereignis betroffen, wohingegen 6 der 26 Nicht-Diabetiker ein Ereignis aufwiesen (Tabelle 13).

Aortoiliakale Gefäßläsion				
Diabetes mellitus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
erkrankt	76	6	70	92,1%
nicht erkrankt	161	53	108	67,1%
Gesamt	237	59	178	75,1%
Femoropopiteale Gefäßläsion				
Diabetes mellitus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
erkrankt	115	31	84	73,0%
nicht erkrankt	178	53	125	70,2%
Gesamt	293	84	209	71,3%
Infrapopliteale Gefäßläsion				
Diabetes mellitus	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
erkrankt	40	14	26	65,0%
nicht erkrankt	26	6	20	76,9%
Gesamt	66	20	46	69,7%

Tabelle 13: Offenheitsrate Diabetiker vs. Nicht-Diabetiker: Lokalisation der Gefäßläsion

Der kumulierte Anteil der Diabetiker mit Intervention an aortoiliakalen Gefäßläsionen ohne Ereignis beträgt dabei 0,920 (92,0%), bei 60,1% der Patienten ohne Diabetes mellitus trat kein Ereignis auf. Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt $< 0,0001$ und zeigt damit einen signifikanten Zusammenhang (Abbildung 9).

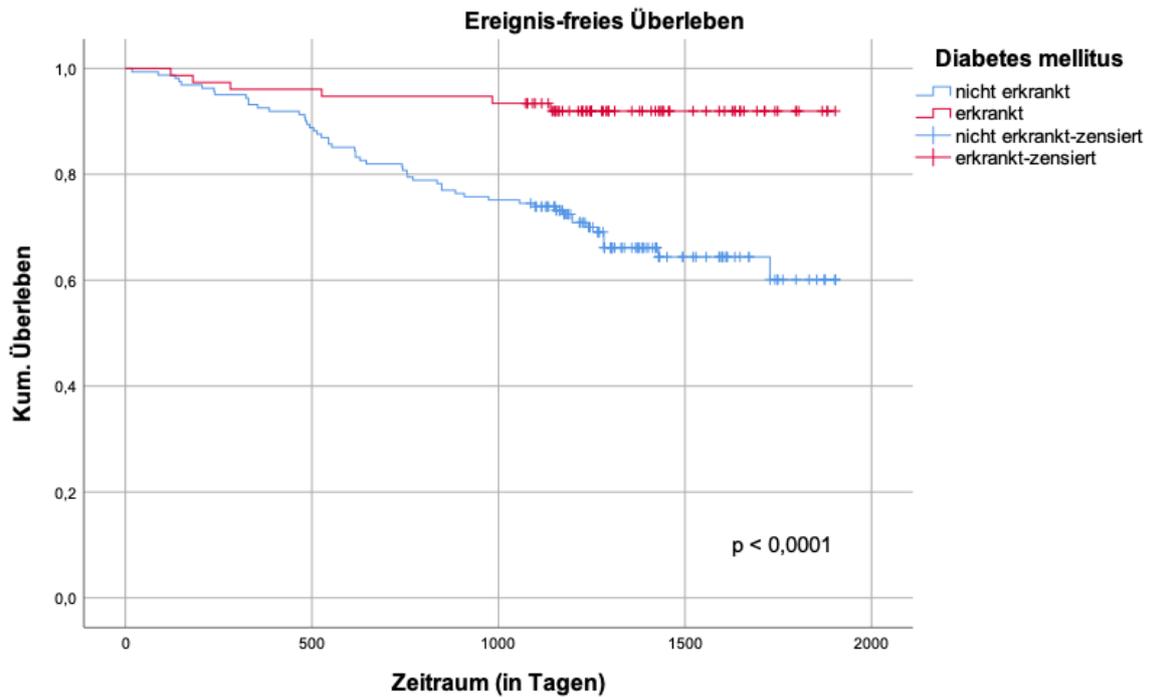


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve: Aortoiliakale Gefäßläsionen

Nach Intervention der femoropoplitealen Gefäße beträgt der kumulierte Anteil der Diabetiker ohne Ereignis 0,723 (72,3%), bei 68,9% der Nicht-Diabetiker trat kein Ereignis auf. Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt 0,574 und zeigt keinen signifikanten Zusammenhang (Abbildung 10).

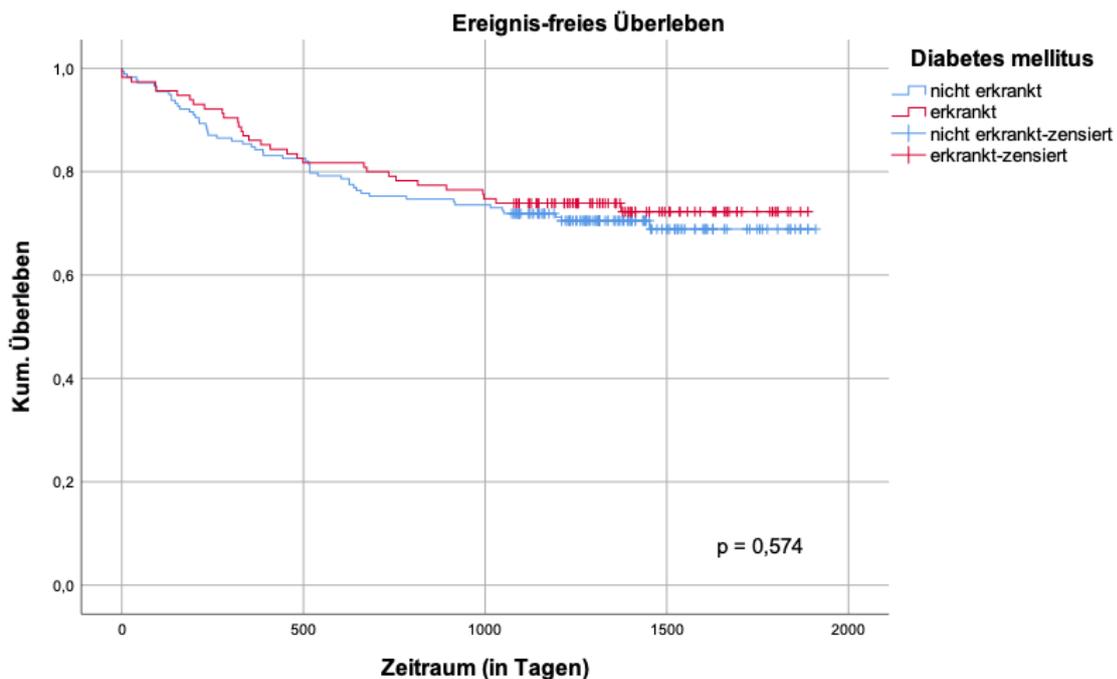


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve: Femoropopliteale Gefäßläsionen

Der kumulierte Anteil der Diabetiker nach Intervention der infrapoplitealen Gefäße ohne Ereignis beträgt 0,644 (64,4%), bei 75,7% der Patienten ohne Diabetes mellitus trat kein Ereignis auf. Der p-Wert des Log-Rank-Tests beträgt 0,350 und zeigt damit keinen signifikanten Zusammenhang (Abbildung 11).

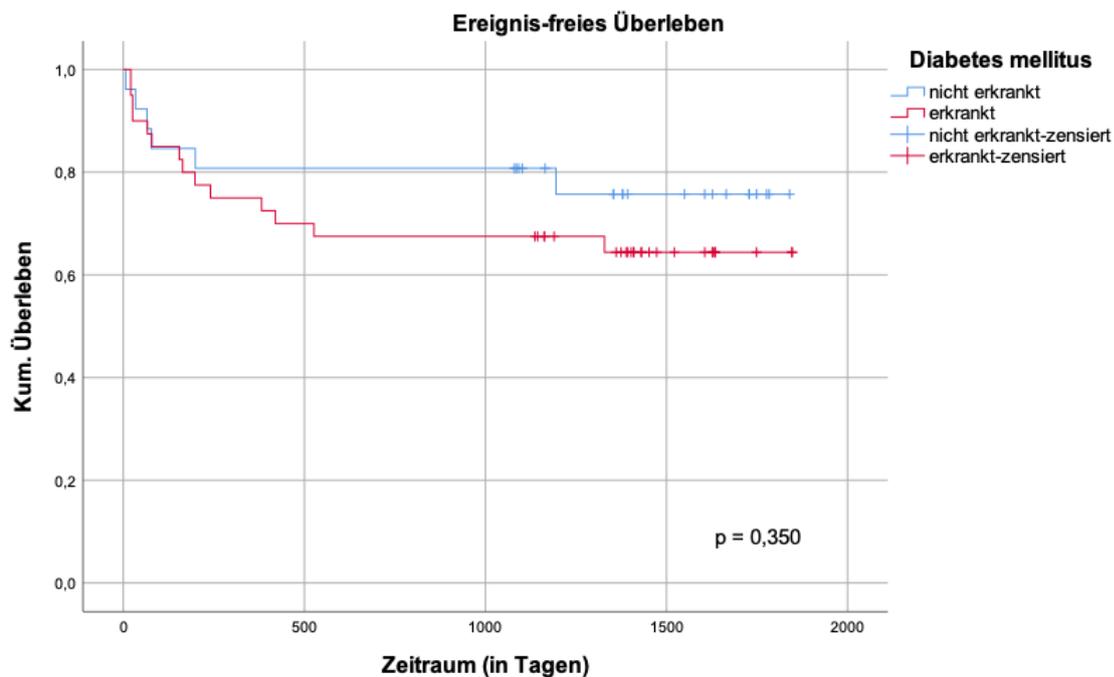


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Infrapopliteale Gefäßläsionen

4.5 Cox-Regression

Zur Betrachtung der einzelnen Einflussfaktoren auf die Offenheitsrate der Gefäße wurde eine Cox-Regression, als multivariate Analyse, durchgeführt.

Die nachstehende Tabelle (Tabelle 14) bezieht den Diabetes mellitus Typ 2, das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation der Gefäßläsionen, die Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Hyperlipidämie) und die Komorbiditäten (KHK und CAVK) als relevante Einflussfaktoren in diese Analyse mit ein.

Die Hazard Ratio geben hierbei das relative Risiko der Stichprobe an, an einem Ereignis zu erleiden. Über die 95%-Konfidenzintervalle (KI) und der p-Werte zeigt sich, inwiefern sich signifikante Zusammenhänge darstellen.

Einflussfaktoren	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Diabetes mellitus				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	0,715	0,497	1,029	0,071
Geschlecht				
männlich	1,000	-	-	-
weiblich	1,359	0,979	1,885	0,067
Alter (kontinuierlich)	0,968	0,951	0,986	0,000460
Gefäßläsion				
aortoiliakale	1,000	-	-	-
femoropopliteale	1,552	1,089	2,212	0,015
infrapopliteale	2,044	1,167	3,580	0,012
Arterielle Hypertonie				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	1,095	0,687	1,746	0,702
Nikotinabusus				
Nichtraucher	1,000	-	-	-
Aktiver Raucher	1,046	0,672	1,626	0,843
Ex-Raucher	1,171	0,757	1,810	0,478
Hyperlipidämie				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	0,759	0,536	1,075	0,121
Koronare Herzkrankheit				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	1,092	0,776	1,536	0,614
Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	1,312	0,918	1,875	0,137

Tabelle 14: Cox-Regression

Als signifikante Einflussfaktoren auf die Offenheitsrate der Gefäße zeigt sich das Alter (p-Wert von 0,001) und die Lokalisation der Gefäßläsion. Die Hazard Ratio für das Alter lag bei einem Wert von 0,969 (95% KI 0,952 - 0,987). Ein älterer Patient weist somit ein geringeres Risiko für ein Ereignis und höhere Offenheitsrate der Gefäße auf. Es zeigt sich, dass Patienten mit einer femoropoplitealen Gefäßläsionen bei einer Hazard Ratio von 1,552 (95%-KI 1,089 – 2,212) eine niedrigere bzw. Patienten mit einer infrapoplitealen Gefäßläsionen und eine Hazard Ratio von 2,044 (95% KI 1,167 – 3,580) eine noch niedrigere Offenheitsrate besteht als bei Patienten mit einer aortoiliakalen Gefäßläsion.

Hinsichtlich der anderen Einflussfaktoren legen die Daten keinen signifikanten Einfluss nahe. So zeigte der Diabetes mellitus Typ 2 mit einem p-Wert von 0,071 und eine Hazard Ratio von 0,715 (95% KI 0,497 – 1,029) keinen signifikanten negativen Einfluss auf die Offenheitsrate der Gefäße. Das weibliche Geschlecht hatte zwar ein tendenziell erhöhtes Risiko, ein Ereignis zu erleiden (HR von 1,359, 95% KI 0,979 – 1,885) als das männliche Geschlecht, mit einem p-Wert von 0,067 handelte es sich hierbei jedoch um keinen signifikanten Einfluss. Bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie, sowie aktiven und ehemaligen Rauchern ließen die Daten einen negativen Einfluss auf die Offenheitsrate der Gefäße erkennen. Hier zeigt sich entsprechend der Trend mit erhöhtem Risiko an einem Ereignis zu erleiden (HR > 1). Bei den Komorbiditäten, der KHK sowie der CAVK bestätigt die Prävalenz einer Komorbidität ebenfalls den Trend einer niedrigeren Offenheitsrate. Bei der Hyperlipidämie zeichnete sich dieser Trend hingegen nicht ab (HR von 0,759, 95% KI 0,536 – 1,075).

4.5.1 Diabetiker

Eine Cox-Regression wurde darüber hinaus separat für Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt (Tabelle 15). Als relevante Einflussfaktoren wurden das Geschlecht, das Alter, die Lokalisation der Gefäßläsionen, die Risikofaktoren (Arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Hyperlipidämie) und die Komorbiditäten (KHK und CAVK) mit einbezogen.

Einflussfaktoren	Hazard Ratio (HR)	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untere Grenze	Obere Grenze	
Geschlecht				
männlich	1,000	-	-	-
weiblich	1,347	0,728	2,494	0,343
Alter (kontinuierlich)	0,988	0,952	1,024	0,507
Gefäßläsion				
aortoiliakale	1,000	-	-	-
femoropopliteale	4,522	1,839	11,121	0,001
infrapopliteale	6,433	2,358	17,549	0,000278
Arterielle Hypertonie				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	0,743	0,165	3,344	0,698
Nikotinabusus				
Nichtraucher	1,000	-	-	-
Aktiver Raucher	1,155	0,495	2,696	0,738
Ex-Raucher	1,647	0,839	3,232	0,147
Hyperlipidämie				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	0,817	0,392	1,700	0,588
Koronare Herzkrankheit				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	0,786	0,417	1,481	0,456
Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit				
nicht erkrankt	1,000	-	-	-
erkrankt	1,240	0,700	2,198	0,460

Tabelle 15: Cox-Regression bei Diabetikern

Als signifikanter Einflussfaktor auf die Offenheitsrate der Gefäße bei Diabetikern zeigte sich die Lokalisation der Gefäßläsion. Ein Patient mit einer aortoiliakalen Gefäßläsion weist ein geringeres Risiko für ein Ereignis auf als Patienten mit einer femoropopliteale Gefäßläsion (HR von 4,522, 95% KI 1,839 – 11,121) und diese wiesen wiederum mit einer Hazard Ratio von 6,433 (95% KI 2,358 – 17,549) eine höhere Offenheitsrate der Gefäße auf als die Patienten mit infrapoplitealen Gefäßläsionen.

Hinsichtlich der anderen Einflussfaktoren legen die Daten keinen signifikanten Einfluss nahe. So zeigte das weibliche Geschlecht zwar ein tendenziell erhöhtes Risiko, ein Ereignis zu erleiden (HR von 1,347, 95% KI 0,728 – 2,494) als das männliche Geschlecht, mit einem p-Wert von 0,343 handelte es sich hierbei jedoch um keinen signifikanten Einfluss. Die Hazard Ratio für das Alter lag bei einem Wert von 0,988 (95% KI 0,952 – 1,024). Ein älterer Patient weist somit ein geringeres Risiko für ein Ereignis und höhere Offenheitsrate der Gefäße auf. Bei aktiven und ehemaligen Rauchern ließen die Daten einen negativen Einfluss auf die Offenheitsrate der Gefäße erkennen. Hier zeigte sich entsprechend ein Trend für ein erhöhtes Risiko, an einem Ereignis zu erleiden (HR > 1). Bei der CAVK bestätigt die Prävalenz einer Komorbidität ebenfalls den Trend einer niedrigeren Offenheitsrate. Bei der arteriellen Hypertonie (HR von 0,743, 95% KI 0,165 – 3,344), der Hyperlipidämie (HR von 0,817, 95% KI 0,392 – 1,7) sowie der KHK (HR von 0,786, 95% KI 0,417 – 1,481) zeichnete sich dieser Trend hingegen nicht ab.

5 Diskussion

Als Grundlage für die Diskussion werden nun im Folgenden zunächst die Ergebnisse im Hinblick auf die leitenden Fragestellungen dieser Forschungsarbeit zusammengefasst (Kapitel 5.1). An diese Zusammenfassung schließt sich die Betrachtung der Limitationen der Studie (Kapitel 5.2). Auf dieser Grundlage erfolgt im Anschluss der wesentliche Teil der Diskussion (Kapitel 5.3), welcher die Ergebnisse entlang der zentralen Fragestellungen dieser Dissertation beantwortet und diskutiert. Vor diesem Hintergrund werden abschließend Schlussfolgerungen zu den Ergebnissen nach peripherer Intervention bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 gezogen. Die Arbeit schließt daraufhin mit einem Ausblick auf potenzielle Forschungsfragen (Kapitel 5.4), die aus dieser Dissertation erwachsen.

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Einfluss des Diabetes mellitus auf die primäre Offenheitsrate

Insgesamt zeigen Diabetiker im Zeitraum der Studie mit 22,1% knapp neun Prozent weniger Restenosen oder Reokklusionen als Patienten ohne Diabetes mellitus. Mittels der Überlebenszeitanalysen stellt sich heraus, dass Nicht-Diabetiker eine signifikant schlechtere primäre Offenheitsrate nach Gefäßintervention aufweisen. Diabetiker haben am Ende der Beobachtungszeit nach über fünf Jahren eine primäre Offenheitsrate von 77,2%, die Offenheitsrate der Nicht-Diabetiker beläuft sich dahingegen auf lediglich 65,7%. In der Cox-Regression zeigt sich für Nicht-Diabetiker ein erhöhtes Risiko ein Ereignis zu erleiden.

Im Folgenden finden sich eine detaillierte Übersicht über weitere zentrale Ergebnisse dieser Dissertation entlang der Strukturierung der in der Einleitung entwickelten Fragestellungen.

(1) Geschlecht und Alter

In dem Patientenkollektiv dieser Forschungsarbeit gibt es einen deutlich höheren Anteil an männlichen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus. Das weibliche Geschlecht ist bei den Nicht-Diabetikern jedoch mit knapp neun Prozent häufiger vertreten als bei den Diabetikern. Das Durchschnittsalter im Kollektiv beträgt 68,5 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 10,4$ Jahren. Die Diabetiker sind im Schnitt etwas älter als die Patienten ohne Diabetes mellitus.

(2) Klassische Risikofaktoren und Komorbiditäten der PAVK

Insgesamt sind nahezu alle Diabetes mellitus Patienten zusätzlich an einer arteriellen Hypertonie erkrankt. Im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ist der prozentuale Anteil aktiver Raucher bei den Diabetikern deutlich niedriger. Der Body-Mass-Index der Diabetiker ist mit 29,795 um fast vier Punkte höher als der BMI der Nicht-Diabetiker. Weiterhin leiden ebenfalls prozentual mehr Diabetiker als Patienten ohne Diabetes mellitus an einer Hyperlipidämie, einer KHK sowie an einer CAVK.

Die Cox-Regression zeigt für Frauen, Aktivraucher und Ex-Raucher ein signifikant erhöhtes Risiko ein Ereignis zu erleiden. Ebenfalls zeigt sich ein erhöhtes, aber nicht signifikantes, Ereignisrisiko für Patienten, die an einer arteriellen Hypertonie, einer KHK und einer CAVK erkrankt sind. Bei der isolierten Betrachtung von Diabetikern zeichnet sich in der Cox-Regression ein erhöhtes Risiko für eine Restenose oder Reokklusion für das weibliche Geschlecht, die CAVK, aktive sowie ehemalige Raucher ab.

(3) Langzeitblutzuckerwert

Von 63,6% der 231 Diabetikern (n=147) konnte der HbA1c-Wert erfasst und analysiert werden. Insgesamt liegen von den erfassten Diabetikern nur insgesamt 34,0% im HbA1c-Zielkorridor der DDG von $\leq 6,5\%$, sodass nahezu zwei Drittel der Diabetiker (66,0%) einen schlecht eingestellten Langzeitblutzuckerwert aufweisen. Es zeigt sich die Tendenz, dass Diabetiker mit einem nicht normwertigem HbA1c eine schlechtere primäre Offenheitsrate haben.

(4) Stadien nach Fontaine

Die Mehrheit der Patientenkohorte befindet sich mit 76,8% im stabilen Stadium einer PAVK. Über der Hälfte der Nicht-Diabetiker und der Diabetiker lassen sich in das Stadium IIb nach Fontaine einordnen. In diesem Stadium befinden sich allerdings mit einem Prozentsatz von 62,7% nahezu 12% mehr Nicht-Diabetiker. Im Gegensatz dazu sind die Diabetiker mit einem prozentualen Anteil von 30,7% dreifach häufiger im Stadium IV vertreten als Nicht-Diabetiker.

Im Vergleich der Diabetiker und Nicht-Diabetiker zeigt sich im stabilen Stadium mit einem p-Wert von 0,039 eine bessere Langzeitoffenheitsrate der Gefäße für Patienten mit Diabetes mellitus. Auch bei der kritischen Extremitätenischämie weisen die Nicht-

Diabetiker eine schlechtere primäre Offenheitsrate auf, jedoch ist dieser Zusammenhang nicht signifikant.

Die primäre Offenheitsrate bei Diabetikern mit einem stabilen Stadium ist besser als bei Diabetikern im Stadium der kritischen Extremitätenischämie. Es handelte sich jedoch um kein signifikantes Ergebnis, sondern lediglich um eine Tendenz.

(5) Lokalisation der Gefäßläsion

Fast die Hälfte des Patientenkollektivs sind an Gefäßläsionen der femoropoplitealen Region interveniert worden. Es sind 49,8% der Diabetiker und 48,8% der Nicht-Diabetiker an einer Läsion der femoropoplitealen Achse behandelt worden. Die behandelten Gefäßläsionen der Diabetiker sind mit 17,3% deutlich häufiger in der infrapoplitealen Region lokalisiert als bei Patienten ohne Diabetes mellitus Typ 2.

Hinsichtlich des Eintretens eines Ereignisses zeichnet sich ab, dass Diabetiker nach Intervention einer aortoiliakalen Läsion im Unterschied zu den Nicht-Diabetikern am Ende des Beobachtungszeitraums ein Viertel weniger Ereignisse aufweisen. Jedoch beinahe zwölf Prozent mehr Diabetiker als Nicht-Diabetiker zeigen Ereignisse nach einer Intervention der infrapoplitealen Gefäße. Nach einer Intervention in der femoropoplitealen Region gibt es im Hinblick auf den Diabetes mellitus kaum Unterschiede für das Auftreten eines Ereignisses.

Im Vergleich zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern zeigt sich mit einem p-Wert von $<0,0001$ bei Diabetikern eine deutlich bessere primäre Offenheitsrate nach Intervention an aortoiliakalen Gefäßen. Nach einer Intervention an infrapoplitealen Gefäßen zeigt sich ein umgekehrter Trend. Im Hinblick auf die Intervention der femoropoplitealen Gefäße zeigt die Langzeitoffenheitsrate der Diabetiker und Nicht-Diabetiker nur geringfügige nicht signifikante Unterschiede.

Bei Diabetikern ist die primäre Offenheitsrate nach Intervention an aortoiliakalen Gefäßläsionen signifikant besser als nach Intervention an femoropoplitealen und infrapoplitealen Läsionen. Nach einer Intervention an infrapoplitealen Gefäßläsionen sind am Ende der Beobachtungszeit 64,4% der Diabetiker ereignisfrei.

Die Cox-Regression zeigt für das gesamte Patientenkollektiv, dass Interventionen der femoropoplitealen und infrapoplitealen Gefäße ein erhöhtes Risiko für ein Ereignis tragen als Interventionen von aortoiliakalen Läsionen. Dieser Zusammenhang findet sich ebenfalls bei der isolierten Betrachtung von Diabetikern.

5.2 Limitation der Studie

Die Limitation der Studie ist im Wesentlichen dem Studiendesign geschuldet. Aufgrund der retrospektiven Datenerfassung erhält die Arbeit einen explorativen Charakter. Es können durch die Erfassung großer Datenmenge viele Teilaspekte beleuchtet und viele Erkenntnisse über mögliche Zusammenhänge gewonnen werden. Bei dieser Forschungsarbeit handelt es sich um eine nicht randomisierte retrospektive Prognosestudie, sodass das Auftreten von Selektionseffekten nicht ausgeschlossen werden kann.

Es wurden in der Forschungsarbeit Patienten in dem Zeitraum vom 14. Januar 2014 bis zum 03. Mai 2016 variabel eingeschlossen. Der Endpunkt dahingegen war für alle Patienten gleichermaßen auf den 11. April 2019 festgelegt, wodurch die Dauer des Beobachtungszeitraums der Patienten verschieden war.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass in die Studie ausschließlich Patienten aufgenommen wurden, die bezüglich ihrer PAVK interveniert wurden. Somit ist die Kohorte dieser Studie nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit aller PAVK-Patienten.

Bei der Betrachtung des Langzeitblutzuckerwertes muss man berücksichtigen, dass zur besseren Vergleichbarkeit die vor der Intervention vorliegenden HbA1c-Werte für diese Studie herangezogen wurden. Diese HbA1c-Werte konnten jedoch aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht alle unmittelbar zum Zeitpunkt der Intervention erfasst werden. Darüber hinaus ist der HbA1c-Wert nur ein einzelner Wert, um die komplexe Multisystemerkrankung Diabetes mellitus zu erfassen und zu kontrollieren, sodass diesem allein keine zu starke Gewichtung gegeben werden sollte. Insgesamt muss man zusätzlich berücksichtigen, dass die Langzeitblutzuckerwerte nur für die Patienten mit einem diagnostizierten Diabetes mellitus aufgenommen und analysiert wurden. Die Patienten mit einem Prädiabetes wurden dabei nicht erfasst, obwohl sie die Langzeitergebnisse zusätzlich beeinflusst haben könnten. In den ESC Leitlinien von Rydén et al. wurde der Langzeitblutzuckerwert für ältere Patienten mit Gefäßerkrankungen hingegen auf einen HbA1c-Wert von 7% bis 8% festgelegt (42). In unserer Studie wurde sich jedoch unabhängig vom Alter des Patienten auf den Zielkorridor des HbA1c-Wertes nach der DDG auf $\leq 6,5\%$ fokussiert.

In diesem Forschungsvorhaben konnte zudem keine Aussage darüber getroffen werden, inwiefern die verschiedenen Interventionsmethoden Einfluss auf die Langzeitergebnisse ausgeübt haben, da der Einsatz der passenden Methode vieler Gefäßläsionen von einer Vielzahl an Faktoren abhängt und sehr variabel ist. Bei einigen Interventionen müssen mehrere Methoden nacheinander eingesetzt werden, um ein optimales Ergebnis zu erzielen. Eine Kontrolle dieser variablen Faktoren gestaltet sich insgesamt schwierig und daher konnte aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht weiter auf die Interventionsmethoden eingegangen werden und wurde somit rein deskriptiv beschrieben. Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass sich die Art der Interventionen und Häufigkeit der Verwendung verschiedener Interventionsmethoden über die Jahre ebenfalls verändert haben.

Insgesamt sollte für die gesamte Forschungsarbeit berücksichtigt werden, dass auch die Ergebnisse nach peripherer Intervention sehr variabel und von vielen verschiedenen Faktoren abhängig sind, sodass ein Faktor oder eine isolierte Erkrankung das komplexe Zusammenspiel dieser Einflussgrößen auf die Langzeitoffenheitsrate nicht erfassen kann.

5.3 Diskussion der Fragestellungen

Zentrales Ziel dieser Forschungsarbeit ist das bessere empirische Verständnis der PAVK und deren interventionelle Behandlung bei Diabetikern als Hochrisikopatienten. Mit der Forschungsarbeit sollen direkte Einflüsse auf die primäre Offenheitsrate der intervenierten Beingefäße herausgefiltert werden. Dazu wurde sich auf die folgenden Fragestellungen fokussiert:

Welchen Einfluss hat der Diabetes mellitus Typ 2 auf die Langzeitergebnisse nach peripherer Intervention?

(1) Inwieweit stellen Geschlecht und Alter Einflussfaktoren im Hinblick auf die Langzeitoffenheitsrate der Gefäße bei Diabetes mellitus Patienten dar?

(2) Welchen Einfluss haben die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten bei Diabetikern auf die Langzeitoffenheitsrate der Gefäße?

(3) Inwiefern haben Diabetiker mit einem normwertigem Langzeitblutzuckerwert gegenüber Patienten mit einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus bessere Langzeitergebnisse?

(4) Inwiefern stellen die verschiedenen Stadien nach Fontaine bei Diabetikern einen Einflussfaktor auf die Langzeitoffenheitsrate der Beingefäße dar?

(5) Wie werden die Langzeitoffenheitsraten von der Lokalisation der Gefäßläsion beeinflusst?

Als zentrales Ergebnis dieser Forschungsarbeit zeigt sich für Diabetiker eine signifikant höhere primäre Offenheitsrate der Beingefäße als für Nicht-Diabetiker. Am Ende der Beobachtungszeit nach über 5 Jahren zeigen Patienten mit Diabetes mellitus eine primäre Offenheitsrate von 77,2%, welche 11,5% höher ist bei Patienten, die nicht an einem Diabetes erkrankt waren.

Im Folgenden werden nun die Einflussfaktoren der obengenannten Fragestellungen schrittweise diskutiert, um mögliche Zusammenhänge auf die Langzeitoffenheitsrate nach peripherer Intervention bei einem Diabetes mellitus erkennbar werden zu lassen und Schlussfolgerungen zu treffen.

(1) Geschlecht und Alter

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung zeige sich in meiner Dissertation, wie auch bei Kröger et al. 1999 und 2006 eine höhere Prävalenz der PAVK bei den männlichen Patienten (61; 62). Auch in Bezug auf den Diabetes mellitus zeigt sich in dieser Forschungsarbeit, dass die Diabetiker mit bis zu neun Prozent häufiger männlich sind als die Nicht-Diabetiker. Diese Angaben decken sich mit denen aus einer Studie von Richter et al. (41).

In den Zusammenschriften von Norgren et al. aus dem Jahre 2007 zeigt das weibliche Geschlecht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Rezidivs (17). Auch in meiner Dissertation stellt sich mittels der Cox-Regression das weibliche Geschlecht als Einflussfaktor auf die Langzeitoffenheitsrate heraus. Die Ursachen dafür sind aktuell jedoch noch nicht ausreichend erforscht. In verschiedenen Studien zur Atherosklerose ist das Geschlecht allerdings von besonderem Interesse. Neben dem genetischen Einfluss ist die endotheliale Funktion durch die östrogenvermittelte Vasodilatation zu beachten, wobei der antiatherogene Effekt bei Frauen postmenopausal durch Absinken des Östrogens entfällt. Hierbei kommt es häufig zur Diagnosestellung in progredienten Stadien aufgrund atypischer Symptomatik bei weiblichen PAVK-Patienten (63; 64; 65). Darüber hinaus können kleinlumigere Arterien bei Frauen zu einer schlechteren Prognose nach einer PTA führen (66).

Zusammenfassend soll für diese Forschungsarbeit der Einfluss des weiblichen Geschlechts als Ursache für den schlechten Einfluss der primären Offenheitsrate in Betracht gezogen werden, aufgrund der Tatsache, dass das weibliche Geschlecht in der Gruppe der Nicht-Diabetiker mit einem höheren Prozentsatz vertreten ist.

Betrachtet man den Altersdurchschnitt liegt dieser in unserer Untersuchung bei $68,5 \pm 10,4$ Jahren. Die Gruppe der Diabetiker ist im Schnitt über 3 Jahre älter als die Nicht-Diabetiker, welches sich dadurch erklären lässt, dass Patienten mit einem Diabetes mellitus häufig erst später im Stadium der kritischen Extremitätenischämie klinisch auffällig werden (15). Auch in der Studie von Richter et al. zeigt sich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein höherer Altersdurchschnitt als bei Nicht-Diabetikern (41). In der Altersverteilung unserer Untersuchung zeigt sich ein Prävalenzanstieg der PAVK von 15,1% von der Altersgruppe 50 bis 60 Jahre mit 17,79% auf 32,89% in der Altersgruppe von 70 bis 80 Jahre. Dieser Anstieg entspricht auch der Tendenz in der Allgemeinbevölkerung nach Fowkes et al. im Jahre 2013 (1). Das Risiko an einer PAVK zu erkranken, ist mit dem Alter erhöht (17), ursächlich dafür ist unter anderem eine sinkende Elastizität der Arterien und deren verringerte Widerstandfähigkeit. In dieser Untersuchung wirkt sich das höhere Alter der Diabetiker allerdings nicht eindeutig negativ auf die Langzeitergebnisse nach einer peripheren Intervention aus, was sich mit einer potenziell höheren Compliance der Patienten im fortgeschrittenen Alter erklären ließe. Neben der vermehrten Inanspruchnahme von regelmäßigen Arztbesuchen üben die älteren Patienten, wie Prohaska et al. nachweisen konnten, mehr gesundheitsfördernde Aktivitäten und stressvermeidende Verhaltensweisen aus (67; 68), welches eine gesündere Lebensweise fördert. Nichtsdestotrotz erscheint eine weitere Betrachtung der Risikofaktoren und Komorbiditäten als Einflussfaktoren auf die Langzeitoffenheitsrate daher unabdingbar.

(2) Klassische Risikofaktoren und Komorbiditäten der PAVK

In dieser Forschungsarbeit leiden nahezu alle Diabetiker an einer arteriellen Hypertonie, welches sich auch mit den Ergebnissen in der Studie von Richter et al. deckt. Aufgrund des metabolischen Syndroms leiden vor allem Diabetes mellitus Patienten vermehrt an einem Bluthochdruck und an einer Adipositas (41). In unserer Untersuchung zeigen sich die Diabetiker mit einem Prozentsatz von 43,7% übergewichtig und weitere 40% sind adipös. Es zeigt sich bei Diabetikern mit 29,795 im Vergleich zu den Nicht-Diabetikern mit 25,999 ein deutlich höherer Body-Mass-

Index. In der „Atherosclerosis Risk in Communities“ (ARIC) Studie zeigt sich, dass der BMI, der Taillenumfang und das Taillen-Hüft-Verhältnis einen signifikanten Zusammenhang mit der PAVK aufweisen und positiv miteinander assoziiert sind (36). Dies liegt darin begründet, dass das viszerale Fettgewebe die Insulinresistenz erhöht und zusätzlich die Entstehung der Atherosklerose fördert (69).

Weiterhin lassen sich in Bezug auf die Komorbiditäten eindeutig mehr Diabetes mellitus Patienten mit einer KHK und einer CAVK eruieren. Diese Ergebnisse deckten sich mit der Studie von Rydén, welche zeigt, dass bei den Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine KHK und eine CAVK sowohl häufiger als auch früher auftritt (42). Darüber hinaus zeigen Kannel, McGee und Giorda et al., dass Diabetiker mit einer 2,5 bis 3,5-fach höheren Inzidenz einen Apoplex erlitten (43; 44). Ursächlich für die schnellere Progression einer KHK oder CAVK bei Diabetikern ist die Veränderung des arteriellen Aufbaus, wodurch die diabetischen Arterien zunehmend verhärten und weniger elastisch werden. Die Hyperglykämien beschleunigen dabei die Entstehung der Atherosklerose zusätzlich. Unsere Untersuchung bestätigt diesen Zusammenhang. Es zeigt sich in der Cox-Regression bei Patienten mit einem Diabetes mellitus und einer CAVK ein erhöhtes Risiko für ein Ereignis.

Doch obwohl in unserer Untersuchung die Diabetiker vermehrt adipös sind und häufiger an arterieller Hypertonie sowie der KHK und CAVK leiden, sorgt dies nicht für eine allgemeine Verschlechterung der Langzeitergebnisse. Eine Möglichkeit der Erklärung ist die verstärkte Nutzung und Umsetzung der 2002 entwickelten Disease-Management-Programme von Diabetikern. Die Programme unterstützen chronisch Erkrankte beim Umgang mit ihrer Erkrankung durch regelmäßige Arzttermine und gezielte Schulungen, um das Hintergrundwissen der Patienten zu verbessern. Ziel der Programme ist, die langfristige Behandlung für Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern und das Fortschreiten ihrer Erkrankung zu bremsen und so Folgeschäden oder Komplikationen der chronischen Erkrankung zu vermeiden (49). Die Langzeitergebnisse unserer Untersuchung legen die Vermutung nahe, dass die Programme dementsprechend Wirkung gezeigt haben und für das bessere Abschneiden der Offenheitsrate verantwortlich sind.

Besonders interessant wird auch die Betrachtung des Risikofaktors Nikotinabusus, sodass für ihn im Folgenden ein eigener Unterpunkt Diabetes mellitus versus Nikotinabusus eingelegt wurde.

Diabetes mellitus versus Nikotinabusus

Betrachtet man den Nikotinabusus isoliert als Risikofaktor zeigt sich hier eine hohe Korrelation mit der PAVK (10). In der Studie von Morley et al. zeigt sich, dass die Hälfte aller PAVK Erkrankungen auf einen Nikotinabusus zurückzuführen sind, wobei starke Raucher ein erheblich höheres Risiko haben an einer PAVK zu erkranken als leichte Raucher. Auch ehemalige Raucher haben ein anhaltend höheres Risiko an einer PAVK zu erkranken als Patienten ohne vorangegangenen Nikotinabusus (33).

Auch in unserer Untersuchung zeigt sich der Nikotinabusus als hervorzuhebender Risikofaktor für die Langzeitoffenheitsrate der Beingefäße und legt die Annahme nahe den Nikotinabusus gegenüber dem Diabetes mellitus stärker zu gewichten. In der Forschungsarbeit rauchen mit einer Differenz von 23,6% mehr Nicht-Diabetiker aktiv. Nur 27,1% der Patienten ohne Diabetes mellitus und damit über 13% weniger als Diabetiker zeigen keinen vorangegangenen Nikotinabusus auf. Auch in der Studie von Richter et al. gibt es weniger Diabetiker mit aktivem Nikotinabusus (41).

In dieser Forschungsarbeit sind nahezu drei Viertel der Nicht-Diabetiker aktive oder ehemalige Raucher. Nicht nur, dass die Aktivraucher häufiger an einer PAVK leiden, sie präsentieren sich darüber hinaus, wie Norgren et al. zusammengeschrieben haben, im Vergleich zu Nicht-Rauchern auch nahezu ein Jahrzehnt früher symptomatisch (17). Dieser Zusammenhang könnte erklären, warum die Gruppe der Nicht-Diabetiker mit einem deutlichen Überhang an aktiven Rauchern in unserer Untersuchung jünger interveniert werden als die Gruppe der Diabetiker. Zudem weisen Patienten mit einem aktiven Nikotinabusus in der Studie von Shammass eine höhere Rate an Komplikationen nach einer PTA auf (34), welches die schlechtere primäre Offenheitsrate bei Nicht-Diabetikern erklären kann.

Diese Ergebnisse der Langzeitoffenheitsrate der Nicht-Diabetiker legen daher die stärkere Gewichtung des Nikotinabusus als Risikofaktor nahe. Beide Risikofaktoren wirken sich pathophysiologisch in einer unterschiedlichen Art und Weise auf die Gefäße aus. Der diabetische Stoffwechsel führt dabei neben der Verstärkung der Atherosklerose vor allem auch zur Beschleunigung der neointimalen Hyperplasie (59; 17). Dahingegen begünstigt das Nikotintoxin durch endotheliale Verletzungen, vasomotorische Dysfunktion und Entzündungen die Entstehung der Atherosklerose (33; 70). Darüber hinaus sollte auch betrachtet werden, dass der Diabetes mellitus ein kontrollierbarer Risikofaktor ist und in dieser Forschungsarbeit rund 34% der Diabetes

mellitus Patienten hinsichtlich ihres Blutzuckers normwertig eingestellt sind. Dahingegen zählt der Nikotinabusus jedoch zu den eher unkontrollierbaren Risikofaktoren und auch leichte und ehemalige Raucher haben ein anhaltend höheres Risiko an einer PAVK zu leiden (33).

Unsere Untersuchung liefert daher zusammenfassend Anhaltspunkte dafür, dass der Risikofaktor Nikotinabusus stärker gewichtet werden sollte.

Dieser Schluss legt nahe, dass für eine erfolgreiche Langzeittherapie der PAVK insbesondere ein Ausbau von Raucherentwöhnungsprogrammen in Betracht gezogen werden sollte. Ähnlich wie bei den bestehenden Disease-Management-Programmen für den Diabetes mellitus könnten diese Programme Raucher durch regelmäßige Arzttermine und gezielte Schulungen beim Umgang mit ihrer Verhaltenssucht unterstützen, um entstehende Folgeschäden und Komplikationen zu reduzieren. In diesem Zusammenhang sollte weiterhin darüber nachgedacht werden, den Nikotinabusus, wie kürzlich die Adipositas (35), als Erkrankung anzuerkennen.

(3) Langzeitblutzuckerwert

Betrachtet man den Einfluss des Langzeitblutzuckerwertes HbA1c auf die primäre Offenheitsrate der Diabetiker, zeigt sich in unserer Untersuchung wie auch in Singh et al. Studie von 2014, dass eine schlechte Stoffwechsellage zu schlechteren klinischen Ergebnissen nach peripherer Intervention führt (22), da es durch die Hyperglykämien zu Veränderungen des Aufbaus der Arterien und deren Funktion kommt und so die Entstehung von Atherosklerose maßgeblich begünstigt wird (12).

Durch widersprüchliche Ergebnisse aus den Studien von Adler, der „Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study group“ (ACCORD) und der „Action in Diabetes and Vascular Disease study group“ (ADVANCE) bezüglich der Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und der makrovaskulären Ereignisse aufgrund der Annäherung des HbA1c-Wertes auf die Normwerte, wurden in den Leitlinien der ESC und der EASD im Jahre 2013 individualisierte Therapieziele für den Langzeitblutzuckerwert empfohlen, um schwerwiegende Folgekomplikationen zu vermeiden (13; 71; 72; 10). In der Singh et al. Studie von 2014 stellt sich heraus, dass durch eine intensivierete Glukosekontrolle vor der Intervention die primäre Offenheitsrate verbessert werden kann (22). Auch die S3 Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der PAVK aus dem Jahre 2016 besagen, dass eine

verbesserte Blutzuckereinstellung bei Diabetikern für eine Progressionshemmung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sorgt.

Insgesamt lässt sich nun unter Berücksichtigung der Tendenz unserer Ergebnisse schlussfolgern, dass eine Blutzuckereinstellung in Richtung des Normbereichs zu einer verbesserten Langzeitoffenheitsrate nach PTA der Beingefäße führen kann.

(4) Stadien nach Fontaine

Die von Dreyer 2011 dokumentierten Angaben, dass PAVK-Patienten mit einem Diabetes mellitus häufig diagnostisch die stabilen Stadien der PAVK überspringen und erst später im Stadium der kritischen Extremitätenischämie mit Gewebedefekten klinisch auffällig werden, konnte in unserer Analyse bestätigt werden (15). In meiner Dissertation befinden sich Diabetiker mit 30,7% im Vergleich zu Nicht-Diabetikern mit 9,6% über das dreifache häufiger im Stadium IV nach Fontaine. Mit 82,7% befinden sich Nicht-Diabetiker zu 15% häufiger in einem stabilen Stadium als Patienten mit Diabetes mellitus. Diese Angaben decken sich darüber hinaus auch mit einer Beobachtung von Richter et al, in der Diabetiker ebenfalls häufiger von einer kritischen Extremitätenischämie betroffen sind (41).

Die primäre Offenheitsrate nach einer Intervention der Beingefäße ist sowohl in den stabilen Stadien als auch in den Stadien mit kritischer Extremitätenischämie bei Nicht-Diabetikern schlechter als bei Diabetikern. Berücksichtigen sollte man diesbezüglich, dass sich in unserer Untersuchung mit 32,4% im Vergleich zu der Studie von Jude et al., zur Quantifizierung der Verteilung der PAVK von Diabetikern und Nicht-Diabetikern mit peripherer Intervention, nahezu 25% weniger Diabetiker in einem kritischen Stadium der Extremitätenischämie befinden (19). Damit stellt sich in dieser Forschungsarbeit eine auffällige Unterrepräsentation von Diabetikern im kritischen Stadium der PAVK dar. Aufgrund dieser Beobachtung könnten die besseren Langzeitergebnisse der Diabetes mellitus Patienten in unserer Analyse erklärt werden. Schaut man sich die primäre Offenheitsrate der Diabetiker im Hinblick auf die Klassifikationen nach Fontaine an, lassen sich in unserer Studie lediglich leicht bessere Langzeitergebnisse in stabilen Stadien zeigen. Dies bestätigt damit, wie auch die Zusammenschrift von Norgren et al., dass ein höheres klinische Stadium nach Fontaine durch die zunehmende Minderperfusion und gesteigerte periphere Sauerstoffausschöpfung im Gefäß als Risikofaktor für ein Rezidiv gilt (17; 9).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die stabilen Erkrankungsstadien eine bessere Langzeitoffenheitsrate nach PTA versprechen und ein höheres klinisches Stadium ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv darstellt. Die Ergebnisse für die Diabetiker zeigen sich allerdings aufgrund des eher atypischen Patientenkollektivs der Diabetes mellitus Patienten in dieser Forschungsarbeit nur als Trend.

(5) Lokalisation der Gefäßläsion

Insgesamt sind fast die Hälfte aller in dieser Forschungsarbeit intervenierten Gefäßläsionen der femoropoplitealen Gefäßachse zugeordnet. Nahezu 40% der intervenierten Gefäßläsionen befanden sich in der aortoiliakalen Region. Eine Intervention an infrapoplitealen Gefäßen ist in unserem Patientenkollektiv mit rund 11% durchgeführt worden.

Im Vergleich zu den Diabetikern sind bei den Nicht-Diabetikern 11,2% mehr Interventionen der aortoiliakalen Gefäßachse erfolgt und gleichzeitig 10,2% weniger Interventionen in der infrapoplitealen Gefäßregion durchgeführt worden. Da es sich bei dem Patientenkollektiv der Nicht-Diabetiker mehrheitlich um Raucher handelt, kann diese Forschungsarbeit die Studie von Diehm et al. unterstützen, dass der Nikotinabusus die Entstehung von vorwiegend proximalen Gefäßläsionen verursacht, während der Diabetes mellitus die Atherosklerose von distalen Gefäßen negativ beeinflusst (73).

Darüber hinaus zeigen sich allerdings nicht nur Unterschiede in der Lokalisation der durchgeführten Interventionen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern, sondern auch hinsichtlich der primären Langzeitoffenheitsraten der verschiedenen Gefäßläsionen bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus.

Betrachtet man die aortoiliakalen Gefäßläsionen zeigen sich bei den Diabetikern 92,0% und bei den Nicht-Diabetikern 60,1% am Ende der Beobachtungszeit ereignisfrei, womit sich ein signifikanter Unterschied in der primären Offenheitsrate in dieser Region zeigt. Wie schon im Unterkapitel *Diabetes mellitus vs. Nikotinabusus* erwähnt, ist der beschriebene Überhang an aktiven Rauchern als Ursache für die schlechtere Offenheitsrate der aortoiliakalen Gefäßläsionen bei den Nicht-Diabetikern erkennbar. In der Studie von Jiang et al. aus dem Jahre 2020 wurde der Risikofaktor Nikotinabusus im Gegensatz zum Diabetes mellitus als einer der unabhängigen

Risikofaktoren für den Verlust der primären Offenheitsrate von aortoiliakalen Gefäßen identifiziert (56).

In Bezug auf die Interventionen femoropoplitealer Gefäßläsionen besagt die Studie von Jude et al. 2001, dass sich sowohl bei den Diabetikern als auch bei den Nicht-Diabetikern keine statistisch signifikanten Unterschiede in der primären Offenheitsrate zeigen (19), was die Daten dieser Dissertation bestätigen können. Für die primären Offenheitsraten liegen entsprechend keine signifikanten Unterschiede vor. Lediglich mit einer prozentualen Differenz von 3,4% zeigten die Diabetiker am Ende der Beobachtungszeit bessere Langzeitergebnisse.

Für die primäre Offenheitsrate intervenierter infrapoplitealer Gefäßläsionen zeigen sich für die Nicht-Diabetiker mit 75,7% bessere Langzeitoffenheitsrate als im Vergleich zu den Patienten mit Diabetes mellitus.

Die Diabetiker weisen bei Interventionen infrapoplitealer Gefäßläsionen insgesamt die schlechtesten Langzeiterfolge der Untergruppe der Gefäßläsionen auf. Nur mit einem Prozentsatz von 64,4% zeigen sich die intervenierten intrapoplitealen Gefäße bei den Diabetikern am Ende der Beobachtungszeit ereignisfrei. Diese Ergebnisse unterstützen die von Freisinger et al. und Xiao et al. dokumentierten Angaben. Da sich die infrapoplitealen Gefäßläsionen meist stärker kalzifiziert und schwerwiegender als die Gefäßläsionen des Becken- bzw. Oberschenkeltyps darstellen, folgt oftmals eine komplexere und weniger wirksame Behandlung mit folglich eingeschränkter Langzeitoffenheitsrate (20; 21). Resultierend sollte vor allem bei den Diabetikern mit infrapoplitealen Gefäßläsionen der Einsatz einer endovaskulären gegenüber einer konservativen Therapie abgewogen werden, da der Diabetes mellitus nach Jude et al. und van der Feen et al. in den Unterschenkelarterien größere Schäden im Krankheitsverlauf verursachen als in den großen Gefäßen (19; 18).

Zusammenfassend legt diese Forschungsarbeit die Schlussfolgerung nahe, dass die schlechtere Langzeitoffenheitsrate der aortoiliakalen Gefäßläsionen durch den Einfluss des aktiven Nikotinabusus in der Gruppe der Nicht-Diabetiker begründet ist. Demgegenüber zeigen die Diabetes mellitus Patienten vor allem schlechtere primäre Offenheitsraten im Hinblick auf die infrapopliteale Gefäßläsion. Meine Studie bestätigt dabei bestehende Forschungsergebnisse zur geringeren Interventionswirksamkeit intrapoplitealer Gefäßläsionen aufgrund deren stärkeren Kalzifikation (20; 21).

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick auf zukünftige Forschungen

Patienten mit einem Diabetes mellitus zählen zur Hochrisikogruppe für die Entwicklung einer PAVK. Die PAVK beeinflusst die Lebensqualität der Patienten durch starke Schmerzen häufig maßgeblich. Eine wichtige Therapieoption ist aufgrund der Minimalinvasivität zunehmend der Einsatz der perkutanen transluminalen Angioplastie. Der Langzeittherapieerfolg nach PTA ist jedoch durch ein komplexes Zusammenspiel vieler verschiedenen Einflussfaktoren sehr variabel.

Dieses komplexe Zusammenspiel bei Diabetikern empirisch besser zu verstehen, war erklärtes Ziel meiner Arbeit. Ziel war es, direkte Einflüsse auf die primäre Offenheitsrate der intervenierten Beinarterien bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten herauszufiltern, um so einen wissenschaftlichen Beitrag für die optimale Versorgung von PAVK-Patienten zu leisten.

In der Dissertation stellen sich die häufigere auftretende Adipositas, arterielle Hypertonie sowie die KHK und CAVK bei den Diabetikern nicht als limitierende Faktoren für die Langzeitergebnisse der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. Als Erklärungsmöglichkeit dafür bietet sich die verstärkte Nutzung und Umsetzung der Disease-Management-Programme in der Gruppe der Diabetiker an. Diese Studienergebnisse legen die Vermutung nahe, dass Diabetiker durch die Programme besser überwacht werden und diese somit besonders zum Langzeiterfolg beitragen können. Darüber hinaus zeigte sich in der Forschungsarbeit weiterhin, dass sich eine Blutzuckereinstellung in Richtung des Normbereichs positiv auf die Langzeitoffenheitsrate der Beinarterien auswirkt.

Das weibliche Geschlecht hingegen kann darüber hinaus in der Gruppe der Nicht-Diabetiker zum Risikofaktor für die Entwicklung eines Rezidivs erklärt werden. Ursächlich dafür können die kleinelastischeren Arterien und der Entfall des antiatherogenen Effekts durch das postmenopausale Absinken des Östrogens sein. Das Alter wiederum wirkt sich allerdings nicht eindeutig negativ auf die Langzeitergebnisse nach peripherer Intervention aus, was in der potenziell höheren Compliance der älteren Patienten begründet sein könnte. Hinsichtlich der Stadien nach Fontaine zeigt ein höheres Stadium eine tendenziell verminderte primäre Offenheitsrate, sodass eine unterdiagnostizierte PAVK für den Patienten hinsichtlich der Langzeitergebnisse erhebliche Folgen hat. Diese Erkenntnis legt die

Schlussfolgerung nahe, dass Patienten mit jeglichen kardiovaskulären Risikofaktoren und Komorbiditäten frühzeitig und routinemäßig auf eine PAVK untersucht werden sollten.

Die Langzeitergebnisse von Interventionen infrapoplitealer Gefäßläsionen werden dabei vor allem durch den Diabetes mellitus Typ 2 beeinträchtigt. Aufgrund der komplexeren Behandlung infrapoplitealer Gefäßläsionen durch meist stärkere Kalzifikationen und schwerwiegender Gefäßläsionen resultieren eingeschränkte Langzeitoffenheitsraten. Bei den Diabetikern sollte der Einsatz einer endovaskulären gegenüber der konservativen Therapie bei infrapoplitealen Gefäßläsionen dementsprechend abgewogen werden.

Eine wesentliche Erkenntnis der Forschungsarbeit ist darüber hinaus, dass der Langzeiterfolg nach peripherer Intervention durch aktiven Nikotinabusus erheblich beeinträchtigt wird. Die Studienergebnisse liefern Anhaltspunkte dafür, dass der Risikofaktor Nikotinabusus stärker gewichtet werden sollte. Insbesondere nach Interventionen von aortoiliakalen Gefäßläsionen kann der Einfluss des aktiven Nikotinabusus für die schlechtere Langzeitoffenheitsrate mit verantwortlich gemacht werden. Für eine erfolgreiche Langzeittherapie der PAVK erscheint insbesondere ein Ausbau von Nikotinentwöhnungsprogrammen von besonderer Bedeutung. Durch gezielte Schulungen zur Verbesserung des Hintergrundwissens bezüglich möglicher Folgeschäden und Komplikationen können die Patienten beim Umgang mit ihrer Verhaltenssucht unterstützt werden. Der Nikotinabusus sorgt im kardiovaskulären System jedes einzelnen Menschen für wesentliche Schäden, sodass darüber hinaus in Erwägung gezogen werden sollte, den Nikotinabusus als eigene Erkrankung anzuerkennen, um die Patienten postinterventionell noch optimaler unterstützen zu können und somit bessere Langzeiterfolge peripherer Interventionen durch Prävention zu sichern.

Meine Studienergebnisse liefern darüber hinaus Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschungsarbeiten. Ausblick auf zukünftige Forschungen ergeben sich beispielsweise hinsichtlich der näheren Betrachtung von Diabetes mellitus Patienten mit aortoiliakalen Gefäßläsionen. Zur Verbesserung infrapoplitealer Gefäßinterventionen bei Diabetikern könnte die Läsionslänge, der genauere Kalzifikationsgrad und die präzise TASC-II-Klassifikation in einer Studie

miteinbezogen werden, sodass genauere Informationen für die optimale interventionelle Therapie bestimmter infrapoplitealen Gefäßläsionen gewonnen werden können. Um den konkreten Einfluss der Disease-Management-Programme für Diabetiker auf die Langzeitoffenheitsrate der Gefäße zu evaluieren, könnte dies in einer weiteren Studie genauer erfasst werden und Berücksichtigung finden.

Hinsichtlich der wesentlichen Erkenntnis für den Nikotinabusus könnte eine Analyse eines geeigneten Präventionsprogramms durchgeführt werden. Darüber hinaus könnten weitere Untersuchungen sinnvoll sein, die den Nikotinabusus und den Diabetes mellitus explizit miteinander vergleichen und beide Risikofaktoren ausdrücklich gegenüberstellen. Bei dem Nikotinabusus können dabei die angesammelten packyears und das Alter bei Rauchbeginn miteinbezogen werden. Für den Diabetes mellitus kann die Dauer des Diabetes mellitus und die medikamentöse Einstellung für weitere Studien zur Langzeitoffenheitsrate von Bedeutung sein.

Die Ergebnisse dieser Dissertation liefern damit abschließend fruchtbare Ansätze für das bessere Verständnis der medizinisch unterbehandelten und mit hoher kardiovaskulärer Mortalität verbundenen PAVK und deren Zusammenspiel mit dem Diabetes mellitus Typ 2.

6 Zusammenfassung

6.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Weltweit lassen sich steigende Prävalenz- und Inzidenzraten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) beobachten (1). Für Deutschland liegen laut Deutscher Gesellschaft für Angiologie die Zahlen bei 4,5 Millionen Patienten (2). PAVK wird häufig unterdiagnostiziert und hinsichtlich ihrer hohen Mortalität, insbesondere der hohen kardiovaskulären Letalität, unterschätzt (3; 6). Betrachtet man die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren für eine PAVK sticht der Diabetes mellitus Typ 2 hervor. Der Diabetes mellitus Typ 2 und seine damit einhergehenden Hyperglykämien erhöhen das Risiko für atherosklerotische Gefäßerkrankungen. Kritisch ist vor allem, dass die PAVK-Patienten mit einem Diabetes mellitus aufgrund ihrer sensiblen peripheren Neuropathie zunächst oftmals asymptomatisch sind und erst später im Stadium der kritischen Extremitätenischämie mit Gewebedefekten klinisch auffällig werden (14; 15). Therapeutisch wird dann zur Verbesserung der Funktionalität und der Lebensqualität unter Berücksichtigung der niedrigen Invasivität die endovaskuläre Therapie eingesetzt (16). Allerdings ist der Langzeiterfolg der endovaskulären Therapie hinsichtlich der möglichen Entwicklung von Restenosen und Reokklusionen eingeschränkt.

Insgesamt sind die Einflussfaktoren auf die primäre Offenheitsrate der Beingefäße jedoch noch nicht hinreichend erforscht. Vor allem im Hinblick auf die Risikofaktoren wie den Diabetes mellitus zeigen sich in verschiedenen Studien uneinheitliche Ergebnisse (14), sodass sich diese Forschungsarbeit der Fragestellung widmet, welche Einfluss der Diabetes mellitus Typ 2 auf die Langzeitergebnisse nach peripherer Intervention hat.

6.2 Methodik

Insgesamt wurden 596 Patienten nach peripherer Intervention in der Abteilung Angiologie der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2016 für die Forschungsarbeit eingeschlossen. Das Patientenkollektiv wurde anhand des Diabetes mellitus Typ 2 in eine von der Krankheit betroffen („erkrankte Gruppe“) und eine nicht betroffene Gruppe („nicht erkrankte Gruppe“) eingeteilt. Für beide Gruppen wurden auftretende Restenosen und Reokklusionen bis zum 11. April 2019 retrospektiv erfasst. Berücksichtigt werden darüber hinaus weitere Risikofaktoren,

Vorerkrankungen, die Einteilung in Stadien nach Fontaine, der HbA1c-Wert, die Lokalisation der Gefäßläsion und die Interventionsmethode. Zur Analyse der primären Offenheitsrate der Gefäße wurde die Überlebenszeitanalyse mittels der Kaplan-Meier-Methode genutzt.

6.3 Diskussion der Ergebnisse und Schlussfolgerung

Insgesamt zeigen die Überlebenszeitanalysen, dass Nicht-Diabetiker eine signifikant schlechtere primäre Offenheitsrate nach Gefäßintervention aufweisen als Nicht-Diabetiker. Diabetiker haben am Ende der Beobachtungszeit nach über fünf Jahren eine primäre Offenheitsrate von 77,2%, die Offenheitsrate der Nicht-Diabetiker beläuft sich dahingegen auf lediglich 65,7%.

In Bezug auf die Komorbiditäten stellen sich die häufigere auftretende Adipositas, arterielle Hypertonie sowie die KHK und CAVK bei den Diabetikern nicht als limitierende Faktoren für die Langzeitergebnisse der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar. Als Erklärungsmöglichkeit dafür bietet sich die verstärkte Nutzung der Disease-Management-Programme in der Gruppe der Diabetiker an. Diese Studienergebnisse legen die Vermutung nahe, dass Diabetiker durch die Programme besser überwacht werden und diese somit besonders zum Langzeiterfolg beitragen können.

Unterschiede zwischen den Diabetikern und Nicht-Diabetikern zeigen sich besonders im Hinblick auf die Gefäßläsionen in der aortoiliakalen und infrapoplitealen Gefäßachse.

Nach Intervention an infrapoplitealen Gefäßläsionen zeigen sich am Ende der Beobachtungszeit 64,4% der Diabetiker und 75,7% der Nicht-Diabetiker ereignisfrei. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Langzeitergebnisse von Interventionen infrapoplitealer Gefäßläsionen vor allem durch den Diabetes mellitus Typ 2 beeinträchtigt werden. Aufgrund der komplexeren Behandlung dieser Gefäßläsionen durch meist stärkere Kalzifikationen und schwerwiegendere Gefäßläsionen resultieren eingeschränkte Langzeitoffenheitsraten.

Nicht-Diabetiker haben nach Intervention an aortoiliakalen Gefäßläsionen lediglich eine primäre Offenheitsrate von 60,1%, wohingegen Diabetiker mit 92,0% eine signifikant bessere Langzeitoffenheitsrate aufweisen. Eine weitere wesentliche Erkenntnis der Forschungsarbeit ist, dass der Langzeiterfolg nach peripherer

Intervention aortoiliakaler Gefäßläsionen durch aktiven Nikotinabusus erheblich beeinträchtigt wird. Die Studienergebnisse liefern Anhaltspunkte dafür, dass der Risikofaktor Nikotinabusus stärker gewichtet werden sollte. Für eine erfolgreiche Langzeittherapie der PAVK erscheint daher insbesondere ein Ausbau von Nikotinentwöhnungsprogrammen von besonderer Bedeutung. Durch gezielte Schulungen zur Verbesserung des Hintergrundwissens bezüglich möglicher Folgeschäden und Komplikationen können die Patienten beim Umgang mit ihrer Verhaltenssucht unterstützt werden. Der Nikotinabusus sorgt im kardiovaskulären System jedes einzelnen Menschen für wesentliche Schäden, sodass darüber hinaus in Erwägung gezogen werden sollte, den Nikotinabusus als eigene Erkrankung anzuerkennen, um die Patienten postinterventionell noch optimaler unterstützen zu können und somit bessere Langzeiterfolge peripherer Interventionen durch Prävention zu sichern.

7 Literaturverzeichnis

1. *Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis.* **Fowkes, F Gerald R, et al.** 9901, Oktober 19, 2013, The Lancet, Vol. 382, pp. 1329-1340.
2. **Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.** 41. DGA-Jahrestagung - Schmerzen beim Gehen? Durchblutungsstörungen können der Grund sein. [Online] 2012. [Zitat vom: 16. 01 2021.] https://www.dga-gefaessmedizin.de/fileadmin/content/PDFs/PM_Patiententag_2012.pdf.
3. *Leitlinienempfehlungen und Qualitätsindikationen bei der invasiven Versorgung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in Deutschland.* **Behrendt, Christian-Alexander, et al.** 2, s.l.: Springer-Verlag GmbH , Februar 2018, Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, Bd. 61, S. 218-223.
4. *High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study.* **Diehm, Curt, et al.** 1, 2004, Atherosclerosis, Vol. 172, pp. 95-105.
5. *Periphere arterielle Verschlusskrankheit - Entwicklung zur Morbidität und Letalität in Deutschland.* **Malyar, Nasser, Freisinger, Eva und Reinecke, Holger.** 143, s.l. : Georg Thieme Verlag KG, 2018, DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bd. 11, S. 766-770.
6. **Diehm, Curt.** Periphere arterielle Verschlusskrankheit. [Hrsg.] J. Schölmerichs. *Medizinische Therapien 2007 / 2008.* Berlin, Heidelberg : Springer, 2007, S. 1311-1317.
7. *Impact of Infectious Burden on Extent and Long-Term Prognosis of Atherosclerosis.* **Espinola-Klein, C., et al.** 1, Januar 01, 2002, Circulation, Vol. 150, pp. 15-21.
8. *Periphere arterielle Verschlusskrankheit als Prädiktor einer hohen Atheroskleroselast.* **Espinola-Klein, C., et al.** 1, 2019, Herz, Bd. 44, S. 40-44.
9. **Mewis, Christian, Riessen, Reimer and Spyridopoulos, Ioakim.** *Kardiologie compact.* 2. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2006.

10. *S3-Leitlinien PAVK Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.* **Dohmen, A., et al.** 45, 2016, *Vasa*, Bd. 95, S. 17-79.
11. *Gefäßdiagnostik an peripheren Arterien.* **Espinola-Klein, C. und Weißer, G.** 8, s.l. : Springer Medizin Verlag, 2017, *Der Internist*, Bd. 58, S. 787-795.
12. *Peripheral Arterial Disease in People With Diabetes.* **American Diabetes Association.** 12, 2003, *Diabetes Care*, Vol. 26, pp. 3333-3341.
13. *UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes.* **Adler, Amanda I., et al.** 5, 2002, *Diabetes Care*, Vol. 25, pp. 894-899.
14. *Percutaneous treatment of peripheral vascular disease: The role of diabetes and inflammation.* **Nguyen, Louis L.** 6, 2007, *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 45, pp. A149-A157.
15. *Periphere arterielle Verschlusskrankheit und Mikrozirkulationsstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus.* **Dreyer, M.** 5, s.l. : Springer-Verlag, 2011, *Der Internist*, Bd. 52, S. 533-538.
16. *Kathethertherapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.* **Schmidt, A. und Scheinert, D.** 40, s.l. : Georg Thieme Verlag KG, 2014, *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, Bd. 139, S. 1979-1981.
17. *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II).* **Norgren, L., et al.** 1, Januar 2007, *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 45, pp. 5-67.
18. *Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes.* **van der Feen, C., et al.** 5, 2002, *Diabetic Medicine*, Vol. 19, pp. 366-370.
19. *Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients - A comparison of severity and outcome.* **Jude, Edward B., et al.** 8, 2001, *Diabetes Care*, Vol. 24, pp. 1433-1437.

20. *Impact of diabetes on outcome in critical limb ischemia with tissue loss: a large-scaled routine data analysis.* **Freisinger, Eva, et al.** 41, 2017, Cardiovascular Diabetology, Vol. 16, pp. 1-10.
21. *Efficacy of endoluminal interventional therapy in diabetic peripheral arterial occlusive disease: a retrospective trial.* **Xiao, Liang, et al.** 17, 2012, Cardiovascular Diabetology, Vol. 11, pp. 1-11.
22. *Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty.* **Singh, Satinder, et al.** 4, 2014, Vascular Medicine, Vol. 19, pp. 307-314.
23. *Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose.* **Lawall, Holger, et al.** 24, s.l. : Georg Thieme Verlag KG, Dezember 2015, DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, Bd. 140, S. 1798-1802.
24. **Herold, Gerd.** *Innere Medizin 2019.* 1. Köln : Herold, 2018.
25. *Periphere arterielle Verschlusskrankheit.* **Espinola-Klein, C.** 5, s.l. : Springer-Verlag, 2011, Der Internist, Bd. 52, S. 549-561.
26. **Espinola-Klein, C.** 40, s.l. : Deutscher Apotheker Verlag , 2017, MMP - Medizin meets Pharmazie, Bd. 3, S. 95-106.
27. *Epidemiology of Peripheral Arterial Disease and Critical Limb Ischemia.* **Dua, Anahita and Lee, Cheong J.** 2, s.l. : Elsevier, 2016, Techniques in Vascular and Interventional Radiology, Vol. 19, pp. 91-95.
28. **Tepohl, G.** Internisten im Netz. [Online] 18. August 2017. <https://www.internisten-im-netz.de/krankheiten/arteriosklerose/was-ist-arteriosklerose.html>.
29. **WHO Study Group on the Classification of Atherosclerotic Lesions & World Health Organization.** *Classification of atherosclerotic lesions : report of a study group.* Geneva : World Health Organization Technical Report Series No. 143, 1958. pp. 1-20, World Health Organization Technical Report Series.
30. **Bühling, K. J., Lepenies, J. und Witt, K.** *Intensivkurs: Allgemeine und spezielle Pathologie.* 4. München : Elsevier GmbH, 2008.

31. **Machraoui, A., Grewe, P. und Fischer, A.** *Koronarstenting: Werkstofftechnik, Pathomorphologie, Therapie*. 1. Darmstadt : Steinkopff Verlag, 2001.
32. *Entstehung der Arteriosklerose*. **Dihlmann, S., Peters, A. S. und Hakimi, M.** 2, 2019, *Gefässchirurgie*, Bd. 24, S. 195-207.
33. *Peripheral artery disease*. **Morley, Rachael L, et al.** 2018, *BMJ - Practice*, pp. 1-8.
34. *Epidemiology, classification and modifiable risk factors of peripheral arterial disease*. **Shammas, Nicolas W.** 2, 2007, *Vascular Health and Risk Management*, Vol. 3, pp. 229-234.
35. **Bundestag, Deutscher.** Deutscher Bundestag. [Online] 2020. [Zitat vom: 14. 12 2020.] <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2020/kw27-de-diabetes-strategie-701742>.
36. *Associations of Obesity With Incident Hospitalization Related to Peripheral Artery Disease and Critical Limb Ischemia in the ARIC Study*. **Hicks, Caitlin W., et al.** 16, 2018, *American Heart Association*, Vol. 7, pp. 1-10.
37. *Praxisempfehlungen DDG*. **Kellerer, M. und Müller-Wieland, D.** 2, Oktober 2018, *Diabetologie und Stoffwechsel - Supplement*, Bd. 13, S. 144-165.
38. *HbA1c - Goldstandard in der Beurteilung der Therapie des Diabetes?* **Landgraf, R.** 2006, *DMW - Deutsches medizinisches Wochenblatt*, Bd. 131, S. 243-246.
39. *Therapie des Diabetes mellitus Typ 2*. **Landgraf, Rüdiger, et al.** 1, s.l. : Thieme, Oktober 2020, *Diabetologie und Stoffwechsel - Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft*, Bd. 15, S. 65-92.
40. **Häring, Hans-Ulrich, Gallwitz, Baptist und Müller-Wieland, Dirk.** *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Auflage. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2011.
41. *Impact of diabetes type on treatment and outcome of patients with peripheral artery disease*. **Richter, Lars, et al.** 6, s.l. : The Author(s), 2018, *Diabetes & Vascular Disease Research*, Vol. 15, pp. 504-510.

42. *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD-Summary*. **Rydén, Lars, et al.** 3, 2014, *Diabetes & Vascular Disease Research*, Vol. 11, pp. 133-173.
43. *Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study*. **Kannel, William B. and McGee, Daniel L.** 19, 1979, *JAMA*, Vol. 241, pp. 2035-2038.
44. *Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study*. **Giorda, C. B., et al.** 4, 2007, *Stroke*, Vol. 38, pp. 1154-1160.
45. *ESC-Leitlinien 2017 "Peripheral Arterial Diseases"*. **Espinola-Klein, C.** 8, s.l. : Springer Medizin Verlag GmbH, 15. November 2017, *Herz*, Bd. 42, S. 721-727.
46. *Das Bauchortenaneurysma*. **Amendt, K., et al.** 06, s.l. : VASOMED, 2013, Bd. 25. Jahrgang, S. 302-312.
47. *Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC)*. **Dormandy, J. A. and Rutherford, R. B.** 1, Januar 2000, *Journal of Vascular Surgery*, Vol. 31, pp. S1-S296.
48. **Hollstein, Guido.** Pschyrembel online. [Online] Juli 2019. <https://www.pschyrembel.de/pAVK/K0GG5>.
49. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** [gesundheitsinformation.de](https://www.gesundheitsinformation.de). [Online] 27. September 2007. [Zitat vom: 05. 10 2020.] <https://www.gesundheitsinformation.de/was-sind-disease-management-programme-dmp.2265.de.pdf>.
50. *Die endovaskuläre Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit*. **Katzenschläger, R.** 4, 2003, *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology*, Bd. 10, S. 158-161.
51. *Medikamentenbeschichtete Ballonkatheter in der PAVK-Behandlung*. **Herten, M., et al.** 3, Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, März 2016, *Der Radiologie*, Bd. 56, S. 240-253.
52. **Teichgräber, Ulf, et al.** *Periphere arterielle Interventionen - Praxisbuch für Radiologie und Angiologie*. 1. Auflage. s.l. : Springer-Verlag GmbH , 2018.

53. *The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen renarrowing after balloon angioplasty - a study in the normal rabbit and the hypercholesterolemic Yucatan Micropig.* **Post, Mark J., Borst, Cornelius and Kuntz, Richard E.** 6, 1994, *Circulation*, Vol. 89, pp. 2816-2821.
54. *Quantitative analysis of elastic recoil after balloon angioplasty and after intracoronary implantation of ballon-expandable Palmaz-Schatz stents.* **Haude, Michael, et al.** 1, 1993, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 21, pp. 26-34.
55. *Self-Expanding Versus Balloon-Expandable Stents for Iliac Artery Occlusive Disease - The Randomized ICE Trial.* **Krankenber, Hans, et al.** 16, 2017, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 10, pp. 1694-1704.
56. *Long-term results of extensive aortoiliac occlusive disease treated by endovascular therapy and risk factors for loss of primary patency.* **Jiang, Xiao-Lang, et al.** Dezember 08, 2020, *Chinese Medical Journal*.
57. *Primary stenting for femoropopliteal peripheral arterial disease: analysis up to 24 months.* **Geiger, Martin Andreas and Guillaumon, Ana Terezinha.** 18, s.l. : *Journal Vascular Brasileiro*, 2019.
58. *Percutaneous transluminal angioplasty versus primary stenting in infrapopliteal arterial disease: A meta-analysis of randomized trials.* **Wu, Ridong, et al.** 6, s.l. : *Journal of Vascular Surgery*, Juni 2014, Vol. 59, pp. 1711-1720.
59. *Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia.* **Kornowski, Ran, et al.** 6, 1997, *Circulation*, Vol. 95, pp. 1366-1369.
60. **WHO Consultation.** *Obesity: preventing and managing the global epidemic.* World Health Organisation. Geneva : WHO Technical Report Series 894, 2000. p. 9.
61. *Different prevalence of asymptomatic atherosclerotic lesions in males and females.* **Kröger, Knut, et al.** 1, 1999, *Vascular Medicine*, Vol. 4, pp. 61-65.
62. *Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf Recall Study.* **Kröger, Knut, et al.** 4, 2006, *European Journal of Epidemiology*, Vol. 21, pp. 279-285.

63. *Hormon Replacement Therapy and Peripheral Vascular Disease in Women.* **Nguyen, Liz, et al.** 6, 2004, *Vascular and Endovascular Surgery*, Vol. 38, pp. 547-556.
64. *Genomic and Nongenomic Effects of Estrogen in the Vasculature.* **Mendelsohn, Michael E.** 1, 2002, *The American Journal of Cardiology*, Vol. 90, pp. F3-F6.
65. *The influence of gender on outcome following peripheral vascular surgery: a review.* **Norman, P. E., et al.** 2, 2000, *Cardiovascular Surgery*, Vol. 8, pp. 111-115.
66. *Gender disparities among patients with peripheral arterial disease treated via endovascular approach: A propensity score matched analysis.* **Doshi, Rajkumar, Shah, Priyank and Meraj, Perwaiz.** 6, 2017, *Journal of Interventional Cardiology*, Vol. 30, pp. 604-611.
67. *Health Practices and Illness Cognition in Young, Middle Age, and Elderly Adults.* **Prohaska, Thomas R., et al.** 5, September 01, 1985, *Journal of Gerontology*, Vol. 40, pp. 569-578.
68. **Zank, Susanne, Wilms, Hans-Ulrich und Baltes, Margret M.** *Gesundheit und Alter.* [Hrsg.] Ralf Schwarzer. *Gesundheitspsychologie - Ein Lehrbuch.* Göttingen, Bern, Toronto, Seattle : Hogrefe - Verlag für Psychologie, 1997, S. 245-263.
69. *Obesity and Atherosclerosis: Mechanistic Insights.* **Lovren, Fina, Teoh, Hwee and Verma, Subodh.** 2, 2015, *Canadian Journal of Cardiology*, Vol. 31, pp. 177-183.
70. *The Pathophysiology of Cigarette Smoking and Cardiovascular Disease: An Update.* **Ambrose, John A. and Barua, Rajat S.** 10, 2004, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 43, pp. 1731-1737.
71. *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes.* **The ACCORD Study Group.** 24, Juni 12, 2008, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 358, pp. 2545-2559.
72. *Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.* **The ADVANCE Collaborative Group.** 24, Juni 06, 2008, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 358, pp. 2560-2572.

73. *Association of Cardiovascular Risk Factors with Pattern of Lower Limb Atherosclerosis in 2659 Patients Undergoing Angioplasty.* **Diehm, Nicolas A., et al.** 1, 2006, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Vol. 31, pp. 59-63.

74. *Grundzüge Diagnostik und Therapie der PAVK bei Diabetikern.* **Lawall, Holger.** 1, 2016, Info Diabetologie, Bd. 10, S. 32-41.

75. *A systematic review and meta-analysis of revascularization outcomes of infrainguinal chronic limb-threatening ischemia.* **Almasri, Jehad, et al.** 2, s.l. : Journal of Vascular Surgery, 2018, Vol. 68, pp. 624-633.

8 Danksagung

Die Danksagung wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

